

Université de Montréal

**Dynamique cérébrale et réserve cognitive  
en situation d'attention sélective dans le vieillissement  
normal et les troubles de la cognition :  
approche neurofonctionnelle**

par

Jennyfer Ansado

Sciences Biomédicales

Faculté de médecine

Thèse en cotutelle présentée à la Faculté de médecine  
en vue de l'obtention du grade de  
PhD en Sciences Biomédicales option Neuropsychologie et à  
l'Unité de Formation et de Recherche Lettres Arts et Sciences Humaines  
de l'Université de Nice-Sophia Antipolis  
en vue de l'obtention du grade de  
Docteur en Psychologie

Mai 2011

© Ansado, 2011

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée: Dynamique cérébrale et réserve cognitive en situation d'attention sélective dans le vieillissement normal et les troubles de la cognition:  
approche neurofonctionnelle

Présentée par :  
Jennyfer Ansado

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr. Maryse Lassonde, président-rapporteur  
Dr. Alain Ptito, examinateur externe  
Dr. Béatrice Desgrange, examinateur externe  
Dr. Louis Bherer, membre du jury  
Dr. Sylvane Faure, directrice de recherche  
Dr. Yves Joanette, directeur de recherche

## Résumé

La survenue de modifications cérébrales issues du vieillissement normal ou provoquées par la maladie d'Alzheimer entraîne un certain bouleversement de l'attention visuelle sélective, soit la capacité à centrer volontairement les mécanismes de perception sur un stimulus particulier en négligeant les stimuli non pertinents. A ces modifications viennent s'ajouter des phénomènes de réorganisations cérébrales qui peuvent s'illustrer sur l'axe inter-hémisphérique par une réduction de la latéralisation cérébrale dans le vieillissement normal et sur l'axe intra-hémisphérique par un accroissement de l'engagement des régions frontales et préfrontales dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer. Toutefois, les mécanismes sur lesquels reposent ces phénomènes de réorganisations cérébrales dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer dans le contexte de l'attention visuelle restent peu compris. Ce travail de thèse s'intéresse à la nature de la réorganisation cérébrale dans le vieillissement normal (inter-hémisphérique *vs.* intra-hémisphérique) en condition d'attention visuelle sélective et s'inscrit dans le modèle de la réserve cognitive afin de préciser la nature des mécanismes sous-jacents de la réorganisation cérébrale (réserve neurale *vs.* compensation neurale). Concernant la maladie d'Alzheimer, ce travail met l'emphase sur la dynamique inter-hémisphérique et son principal substrat anatomique, le corps calleux, afin d'étudier l'efficiences des mécanismes inter-hémisphériques. Dans l'ensemble de cette thèse, le substrat (fonctionnel et anatomique) de la réorganisation cérébrale est étudié en manipulant la complexité, ce qui permet d'identifier le mode d'adaptation face à l'accroissement de la demande cognitive soit, les mécanismes qui

permettent de faire face au vieillissement normal et aux troubles de la cognition mais aussi d'étudier l'efficience de ces mécanismes.

Le premier chapitre présente l'attention sélective, ses modifications neuro-fonctionnelles et les divers phénomènes de réorganisations cérébrales connus au cours du vieillissement normal et dans la maladie d'Alzheimer. Le cadre théorique dans lequel s'inscrit cette thèse, celui de la réserve cognitive, et la problématique du travail de recherche sont également décrits en fin de chapitre. La recherche effectuée est ensuite rapportée sous forme de 5 chapitres distincts. Enfin, les concepts théoriques évoqués par la revue de la littérature et les résultats des expérimentations font l'objet d'une discussion générale.

Le deuxième chapitre de cette thèse (Article 1), visant à effectuer une revue de la littérature concernant les aspects inter-hémisphériques, permet de préciser, pour la première fois dans le domaine, le rôle du couplage inter-hémisphérique des ressources cérébrales dans la réorganisation au cours du vieillissement normal, mais aussi de considérer l'effet du découplage dans la maladie d'Alzheimer.

Le troisième chapitre (Article 2) explore les mécanismes de réorganisation cérébrale dans le vieillissement normal face à l'accroissement de la charge attentionnelle au niveau perceptif de l'attention sélective (*i.e.*, appariement perceptuel, A-A). Les résultats montrent un patron de réorganisation intra-hémisphérique chez les âgés, sous-tendu en situation de faible charge attentionnelle (*i.e.*, 3 lettres) par la compensation neurale mais qui se voit associée à l'implication concomitante de la réserve neurale en situation de charge attentionnelle élevée (*i.e.*, 5 lettres). Ce travail montre, par conséquent, une certaine flexibilité dans le déploiement de ces mécanismes qui apparaît modulé par la demande cognitive de la tâche. Le quatrième chapitre (Article 3) examine ces mêmes mécanismes de réorganisation dans le

vieillesse normale, dans le même contexte attentionnel en ayant recours à un niveau de charge attentionnelle faible (*i.e.*, 3 lettres) et à un niveau de charge attentionnelle élevée (*i.e.*, 5 lettres), mais à un niveau plus complexe de l'attention sélective du fait qu'il implique une opération d'appariement basée sur le nom de la lettre (*i.e.*, appariement nominatif, a-A). Les résultats montrent une amplification du renversement postéro-antérieur avec l'âge sur l'axe intra-hémisphérique face à l'accroissement de la charge attentionnelle (*i.e.*, 5 lettres), suggérant ainsi que ce renversement est exclusivement lié à l'âge et qu'il repose principalement sur le mécanisme de compensation neurale.

Le cinquième chapitre (Article 4) présente deux études dans lesquelles la présentation d'une tâche d'appariement de lettres en champ visuel divisé et l'IRM morphologique du corps calleux ont été couplées. L'objectif de cette étude était d'examiner la relation entre les variations de volume du corps calleux et la dynamique inter-hémisphérique chez des participants âgés atteints de la Maladie d'Alzheimer, de troubles cognitifs légers ou qui connaissent un vieillissement normal. La première étude se situait au niveau perceptuel et concernait 3 groupes de participants (Maladie d'Alzheimer vs trouble cognitif léger vs vieillissement normal). La deuxième étude concernait les participants atteints de trouble cognitif léger et des participants âgés contrôles sains et comportait deux tâches avec deux conditions de complexité chacune, une tâche dans laquelle la complexité varie selon le type de jugement - appariement perceptuel (e.g., A-A) vs. nominatif (e.g., a-A) - et une dans laquelle la complexité varie selon la charge attentionnelle (*i.e.*, 3 lettres vs. 5 lettres). Les mesures IRM correspondent au volume total du corps calleux et à cinq volumes régionaux : C1-Rostrum, Genou et partie antérieure du tronc, C2-partie médiane, C3-partie caudale, C4-Isthme et C5-Splenium. Ces deux études montrent que le volume du corps calleux

semble affecter la mise en jeu de l'effet facilitateur du traitement inter-hémisphérique selon l'état cognitif des participants et la nature de la demande cognitive mise en jeu. Cet impact modulateur semble partiellement déterminé dans la maladie d'Alzheimer par les portions plus antérieures du corps calleux (C2) et, via l'ensemble du corps calleux dans le vieillissement normal (C2, C3, C4). En revanche cette modulation semble déficitaire chez les participants atteints de trouble cognitif léger et reliée à une atrophie du corps calleux chez les participants atteints de trouble cognitif léger.

Enfin, le chapitre 6 constitue la discussion générale de la thèse. L'ensemble des résultats est résumé et discuté en rapport aux différents modèles de la réorganisation cérébrale, de la réserve cognitive et de la dynamique hémisphérique.

**Mots-clés :** Attention sélective; Réorganisation Cérébrale; Réserve neurale; Compensation neurale; Dynamique inter-hémisphérique; Vieillissement normal; Trouble Cognitif Léger; Maladie d'Alzheimer ; Corps Calleux; Neuroimagerie; Champs visuels divisés.

## **Abstract**

Normal aging and disrupt selective visual attention – the ability to focus perceptual mechanisms on target stimuli by neglecting irrelevant stimuli. These modifications are accompanied by brain reorganization on both interhemispheric (hemispheric asymmetry reduction) and intrahemispheric (posterior-anterior shift) dimensions. However, the mechanisms underlying this brain reorganization in the context of visual attention in normal aging and Alzheimer’s disease remain largely unknown. The goal of this dissertation is to better understand the nature of brain reorganization for visual selective attention, as well as the functional neural changes and the anatomical modification in normal aging and in cognitive impairment in the elderly. In normal aging, this research focuses on the nature of the brain reorganization (interhemispheric vs. intrahemispheric) in the context of visual selective attention and based on the cognitive reserve model to differentiate the underlying mechanisms (neural reserve vs. neural compensation). It also focuses on Alzheimer’s disease in the context of interhemispheric dynamics and its main anatomical substrate, the corpus callosum. Throughout this dissertation, the substrate (functional and anatomical) of brain reorganization is examined by manipulating the cognitive demand associated with the tasks to better understand the mechanisms applied to cope with normal aging and cognitive impairment.

The first chapter introduces the concepts of selective attention, neurofunctional changes in normal aging and cognitive impairment, and the cognitive reserve model before introducing the present research topic.

The second chapter (Article 1) reviews the contribution of hemispheric coupling to the preservation of cognitive abilities with age and its uncoupling in Alzheimer's disease. In this review, the variable contribution of the adaptive callosal mechanism is discussed with reference to successful aging and Alzheimer's disease.

The third (Article 2) and fourth chapters (Article 3) report studies conducted with functional magnetic resonance imaging (fMRI). The purpose of these studies was to investigate to what extent and how the neural reserve and neural compensation mechanisms contribute to coping with normal aging in two contexts of visual selective attention: simple perceptual processing and more complex naming processing. In both studies, the complexity of processes was also manipulated by varying the attentional load related to the number of stimuli to be processed (low: 3 letters *vs.* high: 5 letters). The results for the perceptual matching study, reported in the third chapter, support the neural compensation hypothesis of cognitive reserve, as the activations regions underlying task performance differed in the younger and older groups. The older group recruited bilateral frontal superior gyri more than the younger one, as in the PASA (posterior-anterior shift in aging) phenomenon, from the lowest attentional load level. In addition, the elderly were found to use compensation and neural reserve concurrently to cope with increasing attentional load for perceptual processing. The results for the naming matching study, reported in the fourth chapter, indicate a load-dependant PASA, supporting the hypothesis that an enhancement of compensatory mechanism is required for the most complex processing.

The fifth chapter (Article 4) presents studies investigating the interhemispheric dynamic, using variants of the letter matching paradigm, where cognitive demand is parametrically varied, along with 3D callosal total and regional volume measured, in individuals with



Alzheimer disease and amnesic-mild cognitive impairment as well as age-matched healthy individuals. The results show that the relationship between the corpus callosum volume and the across-field advantage emerges for the lowest cognitive demand level in participants with Alzheimer disease but exclusively at high cognitive demand levels in normal aging; this suggests the existence of an interhemispheric compensation mechanism in Alzheimer disease based on the integrity of the corpus callosum and similar processes to those that allow the normal aging brain to cope with cognitive demand. These mechanisms are deficient in amnesic-mild cognitive impairment individuals in the high attentional load condition, due to callosal atrophy.

In chapter six the nature of mechanisms to cope with aging and cognitive impairment is discussed, addressing the two main dimensions of brain reorganization: intrahemispheric and interhemispheric. In normal aging, cerebral reorganization of visual selective attention implies an intrahemispheric PASA phenomenon based on neural compensation. To cope with increased cognitive demand, neural reserve can also be recruited in basic perceptual processing, while the recruitment of compensation mechanisms increases in more complex processing of visual selective attention. Our study suggests that compensation and reserve are flexible, adaptive and deployed according to the cognitive demand and the type of processing required. In cognitive impairment, our study suggests the existence of an interhemispheric compensation mechanism in Alzheimer's disease based on integrity of the corpus callosum and similar processes to those that allow the normal aging brain to cope with cognitive demand. This study provides evidence that interhemispheric interactions, supported by the corpus callosum, constitute a flexible mechanism that can improve the

brain's ability to handle processing demands and thus may compensate for the neural decline in Alzheimer's disease in low cognitive demand situations.

**Keywords :** Visual selective attention; Cerebral reorganization; Neural reserve; Neural compensation; Normal aging; Mild Cognitive Impairment; Alzheimer disease; Inter-hemispheric dynamic; Corpus Callosum; Neuroimager; Visual Divided Field.

# Table des matières

<b>Chapitre I – Introduction :</b> .....	<b>19</b>
Modifications et réorganisation cérébrale de l’attention visuelle selective au cours du vieillissement normal et dans les troubles de la cognition.....	19
1. L’attention visuelle sélective et ses modifications au cours du vieillissement normal et dans les troubles de la cognition.....	18
2. Réorganisation cérébrale, maintien de la performance et réserve cognitive dans le vieillissement normal et les troubles de la cognition.....	35
3. La réserve cognitive et son substrat.....	47
4. Problématique et objectifs.....	53
<b>Chapitre II - Article 1</b> .....	<b>66</b>
Le cerveau adaptatif : rôle du couplage inter- hémisphérique dans le maintien des habiletés cognitives avec l’âge, et découplage dans la maladie d’alzheimer?.....	66
<b>Chapitre III - Article 2</b> .....	<b>107</b>
Coping with task demand in aging using neural compensation and neural reserve triggers primarily intra-hemispheric-based neurofunctional reorganization.....	107
<b>Chapitre IV - Article 3</b> .....	<b>147</b>
Load-Dependent Posterior-Anterior Shift in Aging in Complex Visual Selective Attention Situations.....	147
<b>Chapitre V - Article 4</b> .....	<b>186</b>
Corpus callosum size and interhemispheric efficiency in healthy aging, amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer’s disease.....	186
<b>Chapitre VI - Discussion générale</b> .....	<b>234</b>
Adaptation neurofonctionnelle au cours du vieillissement normal et dans les troubles de la cognition.....	234

# Liste des tableaux

## CHAPITRE III – ARTICLE 2

### **Coping with task demand in aging using neural compensation and neural reserve triggers primarily intra-hemispheric-based neurofunctional reorganization**

Table I. Subjects' demographic and neuropsychological characteristics and task performance

Table II. Three-letter-shape matching condition vs. Reference condition

Table III. Five-letter-shape matching condition vs. Reference condition

Table IV. Load effect, five-letter-shape condition vs. Three-letter-shape matching condition

## CHAPITRE IV – ARTICLE 3

### **Load-Dependent Posterior-Anterior Shift in Aging in Complex Visual Selective Attention Situations**

Table I. Subjects' demographic and neuropsychological characteristics and task performance

Table II. Three-letter name-matching condition vs. Reference condition

Table III: Five-letter name-matching condition vs. Reference condition

Table IV: Load effect, five-letter name condition vs. Three-letter name condition

## CHAPITRE V – ARTICLE 4

### **Corpus callosum size and interhemispheric efficiency in healthy aging, amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease**

Table I. Study 1: Three-Letter Shape Matching Task (3\_Ls) in AD, a-MCI and HC

Table II. Behavioral performance - Study 2

Table III. Correlations - Study 2A, Case-Sensitive Letter Matching Task

# Liste des figures

## CHAPITRE I – INTRODUCTION

### **Modifications et réorganisation cérébrale de l'attention visuelle selective au cours du vieillissement normal et dans les troubles de la cognition**

Figure 1. La tâche d'appariement de lettres en champ visuel divisé

Figure 2. Le corps calleux sous différentes approches méthodologiques

Figure 3. Le réseau fronto-pariétal

Figure 4. Relation entre les exigences de la tâche et l'activation cérébrale

## CHAPITRE III – ARTICLE 2

### **Coping with task demand in aging using neural compensation and neural reserve triggers primarily intra-hemispheric-based neurofunctional reorganization**

Figure 1. Behavioral performance on reference and letter-matching tasks

Figure 2. Patterns of brain activity across letter matching and reference tasks

## CHAPITRE IV – ARTICLE 3

### **Load-Dependent Posterior-Anterior Shift in Aging in Complex Visual Selective Attention Situations**

Figure 1. Behavioural performance on reference and letter-matching tasks

Figure 2. Patterns of brain activity, 5Ln-3Ln

## CHAPITRE V – ARTICLE 4

### **Corpus callosum size and interhemispheric efficiency in healthy aging, amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease**

Figure 1. Simplified view of subdivisions of the corpus callosum

Figure 2. Examples of trials for the three letter matching tasks

## Liste des sigles et des abréviations

### Langue Française

AVS : Attention Visuelle Sélective

AIH : Avantage Inter-Hémisphérique

AIH-TR : Avantage Inter-Hémisphérique-Temps de Réponse

a-TCL : Troubles cognitifs légers amnésique

CC : Corps Calleux

C1 : Rostrum, le Genou et partie antérieure du corps calleux; C2 : Partie médiane; C3 : Partie caudale; C4 : Isthme; C5 : Splénium.

DTI : Imagerie par Tenseur de Diffusion

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

Ls : Letter-shape matching task

Ln : Letter-name matching task

MA : Maladie d'Alzheimer

RC : Réserve Cognitive

TCL : Trouble Cognitif Léger

V1 : Aires visuelles primaires

V2 : Aires visuelles secondaires

### Langue Anglaise:

ACC : Anterior Cingulate Cortex

AFA : Across-Field Advantage

AFA-RT : Across-Field Advantage-Reaction Time

AFA-CR : Across-Field Advantage-Correct Responses

AD : Alzheimer disease

a-MCI: Amnesic mild cognitive impairment individuals

BOLD : Blood-oxygen-level dependence

CR : Cognitive Reserve

CC : Corpus callosum

C1 : Rostrum, genu and anterior body; C2 : mid body; C3 : caudal body; C4 : Isthmus  
C5 : Splenium.

CRUNCH : Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis

DLPFC : Dorsolateral prefrontal cortex

fMRI : functional Magnetic Resonance Imaging

HAROLD : Hemispheric Asymmetry Reduction in OLDER adults

HC: Age-matched healthy individuals

IHI : Interhemispheric Interaction

MCI : Mild Cognitive Impairment

PASA : Posterior-Anterior Shift in Aging

PFC : Prefrontal cortex

ROIs : Callosal region of interest

*A Mathieu et Marie...*

## Remerciements

Mes premiers remerciements vont à Yves Joanette pour m'avoir enseigné, durant ces cinq années, sa vision de la recherche. Cette redécouverte à ses côtés fut une aventure particulièrement enrichissante et stimulante. Je le remercie pour m'avoir inculqué l'émergence des idées, l'importance d'avoir confiance en son sens critique et l'adaptation aux résultats « qui finalement en savent toujours plus que nous ! ». Je lui suis très reconnaissante pour la confiance qu'il m'a témoignée en appuyant toujours mes idées et en permettant leurs réalisations. Je le remercie également d'avoir toujours pris le temps de me conseiller, m'enseigner et m'encourager. Enfin, je le remercie d'avoir cette capacité de donner la barre par beau temps mais aussi de savoir la récupérer quand le temps se gâte.

Je remercie Sylvane Faure pour m'avoir accompagné tout au long de mon parcours. Sa rigueur intellectuelle, la variété de ses points de vue, son intérêt pour les modèles théoriques, ont été pour moi des apports considérables durant ma formation. Enfin, je la remercie d'avoir constamment appuyé ce projet de cotutelle.

Je tiens également à remercier Oury Monchi de m'avoir initié à l'IRMf et d'avoir toujours pris le temps de discuter des données. Merci aussi de ton aide dans l'épopée « corps calleux », ce fut toute une aventure.

J'adresse aussi un remerciement tout particulier à Miriam Beauchamp pour son accueil dynamique et chaleureux dans son laboratoire mais aussi pour toutes ses belles qualités humaines.



Un gros merci à toute l'équipe technique de l'UNF, André, Carolyn et Mathieu pour apporter systématiquement toute leur expertise à nos études et toujours nous permettre d'en venir à bout !

Je remercie tout ceux sans qui cette thèse ne serait pas ce qu'elle est : tous les étudiants Montréalais et Niçois qui ont collaboré à la validation des protocoles, au recrutement des participants et à la collecte des données. Je remercie particulièrement Nourane Ennabil pour son aide précieuse dans la partie IMRf. Son intelligence et sa gentillesse m'ont été d'un grand support.

Je remercie aussi tous mes collègues de labo en France et au Québec pour avoir partagé tous ces moments. Un merci particulier à : Karima, pour avoir vécu ensemble cette aventure vers Montréal, ce fut une expérience formidable; Camille, pour notre inoubliable balade en Gaspésie à notre arrivée; Guillaume, Laura et Willa pour cette belle amitié qui nous unit; Caro, pour ton côté guide du Québec ! Jean-Sébastien, pour tous nos fous rires; Geneviève, Thomas, pour notre trip Californien en Mustang décapotable ! Perrine, Maxi, pour ces super moments à Puebla; Simona, un peu d'Italie ça fait toujours du bien; Ikram, parce que cela fait des années que l'on vit ensemble chaque étape; Alex, Daniel, Olivier pour les apéros niçois à chaque fois que je rentrais.

J'adresse également un merci tout particulier à Ana-Inès, la plus psychologue des orthophonistes ! Merci pour ton écoute et toutes tes belles paroles dans les moments difficiles ou quand je me sentais loin de chez moi...

Un gros merci à Robert, Elizabeth, Katrina, Cassandra, Lars et ses enfants, pour être mon petit bout de famille nord-américain et aussi pour m'avoir donné le secret pour traverser l'hiver: fuir au soleil boire de la piña colada !

Merci aussi à toute la famille de Mathieu, notamment Gilles, Marguerite et Cédrix pour m'avoir accueilli au sein de leur famille et montré les traditions québécoises.

Je remercie aussi toute ma famille pour leurs encouragements constants tout au long de ces longues années : Jacques, mon père, pour m'avoir transmis l'intérêt de la réflexion sur toutes les choses de la vie ; Evelyne, ma mère, pour m'avoir donné le sens de l'initiative et m'avoir toujours encouragé à me réaliser ; Edward, mon frère pour toujours trouver le mot juste et drôle et bien sûr Kayla pour ses sourires et toute sa gaieté !

Je clos enfin ces remerciements en dédiant cette thèse à Mathieu pour la finesse, la gentillesse et la patience qu'il a manifesté à mon égard durant cette thèse mais aussi pour avoir changé ma vie et offert le plus beau des cadeaux, Marie...

## **Chapitre I – Introduction :**

**Modifications et réorganisation cérébrale de l'attention visuelle selective au cours du vieillissement normal et dans les troubles de la cognition**

L'Attention Visuelle Sélective (AVS) permet de centrer volontairement les mécanismes de perception sur un stimulus particulier et de traiter activement cette information en négligeant les stimuli non pertinents. Cette capacité résulte de l'interaction de plusieurs mécanismes impliquant des régions cérébrales et/ou plusieurs réseaux distinct(e)s. La survenue de modifications cérébrales issues du vieillissement normal ou provoquées par la maladie d'Alzheimer (MA) entraîne un certain bouleversement du fonctionnement de l'AVS qui se caractérise à la fois par l'altération et la préservation de certains de ses processus. A ces modifications viennent également s'ajouter des phénomènes de réorganisations cérébrales récemment décrits à l'aide de la neuroimagerie, sous la forme de deux patrons d'activations. Le premier, se situant sur l'axe *inter-hémisphérique*, se caractérise au cours du vieillissement normal par une réduction de la latéralisation cérébrale avec l'âge et s'illustre par un patron d'activation impliquant les deux hémisphères cérébraux pour des activités qui chez le sujet jeune recrutent assez sélectivement un seul hémisphère (Hemispheric Asymmetry Reduction in OLDER adults, Cabeza *et al.*, 2002). Le second, décrit au cours du vieillissement normal et dans la MA, se traduit par l'accroissement de l'engagement des cortex frontaux et préfrontaux réalisant un renversement postéro-antérieur sur l'axe *intra-hémisphérique* (Posterior-Anterior Shift in Aging, Davis *et al.*, 2007; Desgrange & Eustache, 2008).

Ce profil associé à une hausse des performances traduirait la mise en jeu d'un phénomène compensatoire permettant de recruter des ressources supplémentaires au niveau inter-hémisphérique (HAROLD) et/ou au niveau intra-hémisphérique (PASA), alors que lorsqu'il est associé à une baisse des performances il traduirait une diminution de l'efficacité de la région spécialisée (Cabeza *et al.*, 1999; Grady *et al.*, 1994). La nécessité

de considérer la relation avec le niveau de performance vient du manque d'explication offert par ces modèles concernant les processus qui sous-tendent ces patrons d'activations. Une des hypothèses explicatives est que cette réorganisation repose sur des mécanismes similaires à ceux qui permettent au cerveau de s'adapter à l'accroissement de la complexité de l'activité. Dans cette perspective, les études qui ont manipulé le niveau de complexité de la tâche montrent que le patron comportemental et/ou d'activation décrit dès les niveaux de faible complexité chez les âgés correspond à celui observé pour les niveaux de complexité élevée chez les jeunes (Reuter-Lorenz *et al.*, 1999; Mattay *et al.*, 2006). Ainsi, les patrons de réorganisations décrits chez les âgés résulteraient de la mise en œuvre d'un mécanisme d'adaptation en réponse à l'accroissement des exigences cognitives de la tâche qui se manifesterait dès le faible niveau d'exigence chez les âgés mais serait de mêmes nature et fonction que les changements enregistrés chez les jeunes lorsque la tâche devient très complexe. Cependant, bien que les travaux manipulant la complexité apportent une explication très intéressante quant aux processus qui sous-tendent la réorganisation cérébrale avec l'âge, cette explication reste partielle, ne permettant pas d'aborder l'hypothèse précise de la compensation qui implique des patrons d'activations très différents entre les participants de différents groupes d'âge. En revanche, le modèle de la Réserve Cognitive (RC; Stern, 2009) fournit un cadre général qui intègre l'impact de la difficulté et l'hypothèse compensatoire. Ce modèle s'appuie sur la manipulation de la complexité afin de différencier deux modes d'adaptation aux exigences de la tâche, celui de la réserve neurale dans lequel la capacité, variable, des individus à optimiser leurs performances repose sur une différence d'efficacité d'un réseau neurocognitif préexistant commun à tous les individus qui est mis en jeu selon la demande de la tâche, et celui de la

compensation neurale qui repose sur la capacité de certains individus à compenser la défaillance des réseaux habituels en recrutant de nouveaux réseaux ou ensembles de régions. Néanmoins, aucune étude à l'heure actuelle n'a établi sur le plan neurofonctionnel de lien direct entre les phénomènes de réorganisations intra- et inter-hémisphériques et les mécanismes de réserve et de compensation neurale qui permettent de faire face au vieillissement normal.

En ce qui concerne plus précisément le substrat neuronanatomique de la dynamique hémisphérique (intra-hémisphérique vs inter-hémisphérique) dans le vieillissement normal et les troubles de la cognition, la question reste ouverte. En effet, la relation entre diminution calleuse, efficacité intra/inter-hémisphérique et modification de la dynamique hémisphérique dans le vieillissement normal et les troubles de la cognition reste un point crucial, peu étudié sur le plan expérimental (Reuter-Lorenz et Mikels, 2005). Dans cette perspective, l'interaction inter-hémisphérique constitue un mécanisme flexible qui permet de faire face à l'accroissement de la complexité (Banich, 1998; Reuter-Lorenz, 1999) et par conséquent, à la diminution des capacités attentionnelles dans le vieillissement normal et les troubles de la cognition.

Toutefois, l'articulation entre cette flexibilité fonctionnelle (dont les substrats cérébraux sont mal compris) et les réorganisations (intra et inter-hémisphériques) bien documentées en neuroimagerie n'a encore fait l'objet que de très peu d'études dans le contexte de l'attention sélective.

La première partie de l'introduction de la thèse traitera de l'attention visuelle sélective, de ses perturbations et des modifications de son substrat au cours du vieillissement normal et dans les troubles de la cognition, alors qu'une deuxième partie présentera les divers

phénomènes de réorganisation cérébrale. Une troisième partie décrira le cadre théorique dans lequel s'inscrit cette thèse, celui de la réserve cognitive. Enfin, la contribution de la revue de la littérature relatée dans le chapitre 2 et les objectifs expérimentaux des différentes études relatées dans les chapitres 3, 4 et 5 seront exposés dans une quatrième partie.

## **1. L'attention visuelle sélective et ses modifications au cours du vieillissement normal et dans les troubles de la cognition**

### **1.1 Fonctions et bases neurales de l'attention visuelle sélective**

Le cerveau humain contient plus de 10 billions de neurones et 10 trillions de synapses pouvant constituer, ainsi, une quantité de réseaux et de sous-réseaux inimaginable. Ces vastes chiffres pourraient laisser présager que les ressources neuronales sont en quantité suffisante pour assurer la réalisation de l'ensemble des tâches cognitives. Toutefois, les neurones ou les réseaux neuraux et le cerveau tout entier peuvent être sujets à la modulation contextuelle. La plupart des modèles de la modulation contextuelle propose l'existence d'interactions entre le traitement de la cible et les stimuli avoisinants (*i.e.*, inhibition latérale, rassemblement spatial, etc.). Ainsi, L'AVS apparaît comme un exemple incontestable de ce que peut être la modulation neurale contextuelle, de surcroît au niveau visuel.

### 1.1.1 Les processus de l'attention visuelle sélective

Compte tenu de l'organisation hiérarchique du système visuel toutes les informations visuelles ne sont pas portées au champ de notre conscience. L'AVS désigne notre capacité à orienter nos ressources mentales vers une source d'information. Cette capacité à déployer le foyer attentionnel sur les aspects pertinents de l'environnement est assurée par des processus de sélection et d'activation de l'information cible mais aussi par l'inhibition de l'activation des informations potentiellement perturbatrices du traitement focal (Camus, 1996).

Les modèles de la psychologie cognitive ont longtemps proposé une certaine dichotomie au sein de l'architecture fonctionnelle concernant la nature des processus impliqués dans l'orientation de l'AVS (Yantis et Jonides, cité par Camus, 1996). L'orientation et le maintien de l'AVS de manière volontaire, considérés comme actifs, désignent un processus descendant de nature endogène (*ie., top-down, cognitively driven*) c'est-à-dire dirigé par un but et l'expérience du sujet. Ces processus contrôlés sont lents, sériels, nécessitent la participation de la conscience et sollicitent davantage de ressources attentionnelles que les processus automatiques. En revanche, la capture de l'AVS peut s'effectuer du bas vers le haut, de manière réflexe, automatique et préemptive en réponse à un stimulus externe et désigne un processus *exogène (ie., bottom-up, stimulus driven)*. Comme le souligne LaBerge (1995), cette « capture attentionnelle » correspond au fait de remarquer (« noticing ») un événement inattendu sans pour autant en prendre conscience. Cependant, de plus en plus de modèles théoriques tentent de rendre compte de l'interaction de ces deux types de mécanismes (*cf.* 1.4). Dans cette perspective, l'hypothèse de la capture contingente de l'AVS (Folk & Remington, 1992; 1998; 1999 ; 2006; Lamy, Leber, & Egeth, 2004;



Remington & Folk, 2001; Remington, Folk, & McLean, 2001) stipule que l'AVS peut être capturée par un stimulus seulement si celui-ci présente une propriété essentielle à l'accomplissement de la tâche en cours, et requiert que l'observateur adopte un contrôle attentionnel descendant.

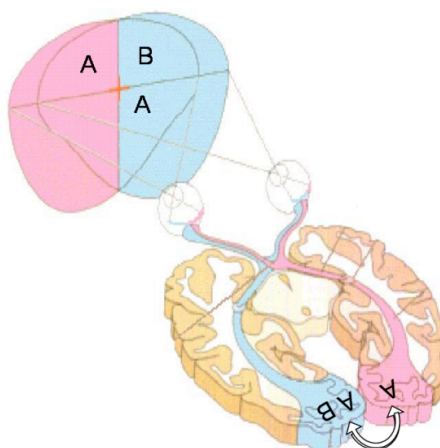
### **1.1.2 Recherche visuelle et charge perceptive**

Pour mesurer l'efficacité de l'AVS en modalité visuelle le paradigme de recherche visuelle d'une cible dans un environnement complexe composé de distracteurs est très souvent utilisé. Un exemple de paradigme de recherche visuelle est la tâche d'appariement de lettres (Posner, 1978) dans laquelle les participants doivent décider de la présence ou de l'absence d'une lettre cible parmi un ensemble de lettres distractives. Il s'agit d'une recherche séquentielle dont la nature attentionnelle peut être mise en évidence en variant le nombre d'items: plus le nombre de lettres est élevé plus le temps de réponse est allongé. L'efficacité de la recherche est généralement mesurée d'après l'estimation de deux critères, la rapidité de sa réalisation soit le Temps de Réponse (TR en millisecondes) et l'exactitude de la réponse (% de réponse correcte). La réponse est généralement motrice, souvent par pression d'un bouton lorsque la recherche est aboutie. Ainsi, l'accroissement du nombre de distracteurs augmente la charge concurrente de traitement de l'information et engendre une répartition des ressources entre les distracteurs et l'information pertinente pouvant aboutir à un ralentissement du temps de réponse, et/ou à des erreurs, soit à une détérioration de la performance (Lavie *et al.*, 2004 ; Lavie *et al.*, 2005; Forster & Lavie 2008). Néanmoins, un processus tel que le recrutement de ressources inter-hémisphériques qui s'effectue principalement via le Corps Callosus (CC), principal faisceau de fibres reliant les deux

hémisphères, peut aider à la réalisation de la tâche et permettre de maintenir le niveau de performance dans des situations de demandes cognitives élevées (Banich, 1998).

### **1.1.3 Le recrutement inter-hémisphérique des ressources: une façon d'améliorer l'efficacité en recherche visuelle**

Les nombreux travaux réalisés en champ visuel divisé à l'aide d'une tâche d'appariement de lettres au sein de l'équipe de Marie Banich (pour revue, Banich, 1998) indiquent qu'au fur et à mesure que la complexité d'une tâche s'accroît, les processus intra-hémisphériques (*i.e.*, situation dans laquelle l'information nécessaire à la réalisation de la tâche est initialement adressée à un seul hémisphère) deviennent moins efficaces que les processus inter-hémisphériques (*i.e.*, situation dans laquelle l'information cible est divisée entre les hémisphères). Ces travaux et d'autres (Welcome et Chiarello, 2009) montrent la présence d'un renversement de l'efficacité intra-hémisphérique en faveur de l'efficacité inter-hémisphérique lorsque la complexité de la tâche s'accroît. Ainsi, cette flexibilité apparaît comme un mécanisme, sous-tendu par le CC, qui permet de faire face à l'accroissement de la demande cognitive et d'aider à la réalisation de la tâche.



**Figure 1. La tâche d'appariement de lettres en champ visuel divisé.** Cette tâche consiste en décider si deux lettres identiques sont présentes ou pas à chaque essai. L'ensemble de lettres peut être composé de trois ou cinq lettres selon le niveau de charge attentionnelle, disposées selon un V asymétrique. La lettre cible est toujours présentée en bas du dispositif. Les lettres sondes sont présentées dans chaque champ visuel à équidistance du point de fixation. La lettre cible est présentée dans le champ visuel gauche ou dans le champ visuel droit (exemple lorsque la lettre cible est présenté dans le champ visuel droit).

En effet, outre la présentation tachistoscopique et latéralisée, ce protocole comporte des situations de complexité cognitive variable permettant d'étudier la flexibilité de ces mécanismes en réponse aux changements dans les exigences de la tâche. La complexité computationnelle correspond au nombre de transformations, opérations et calculs qui doivent être réalisés sur le stimulus en entrée avant qu'une décision puisse être prise. Dans la tâche d'appariement de lettres (Banich, 1998), elle est opérationnalisée par la manipulation de la consigne et les variations de casse de la lettre cible (majuscule vs. minuscule). Dans la première situation, « *de traitement perceptif* », le dispositif n'est constitué que de lettres majuscules : l'opération d'appariement s'effectue au niveau perceptif (A-A). Dans la deuxième situation, « *de traitement nominatif* », la lettre cible est

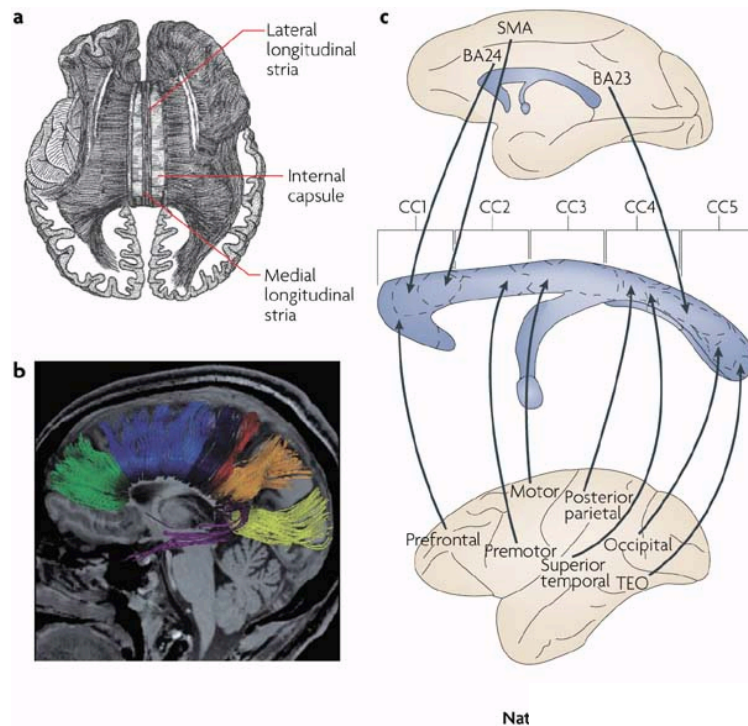
présentée en minuscule et les lettres sondes sont présentées en majuscule. Dans ce cas, l'appariement est considéré plus complexe par le fait qu'il nécessite une étape computationnelle supplémentaire au traitement perceptif et relative à l'extraction du code spécifique à la casse de la lettre. Banich et ses collaborateurs (1998) manipulent également la charge attentionnelle (ou difficulté non spécifique en termes cognitifs) résultant de la charge mentale concurrente relative au nombre de stimuli à traiter. Dans la condition de faible charge attentionnelle, « *trois lettres* » constituent le dispositif tandis que dans la condition de charge élevée le dispositif comprend « *cinq lettres* ». L'augmentation de la charge attentionnelle permet d'accroître la difficulté de la tâche sans en modifier la complexité.

Pour expliquer le renversement de l'efficacité intra-hémisphérique en faveur de celle inter-hémisphérique lorsque la complexité s'accroît, c'est à dire qu'au fur et à mesure que la complexité d'une tâche s'accroît, les processus inter-hémisphériques deviennent plus efficaces que les processus intra-hémisphériques, Banich se fonde sur trois postulats: (1) la quantité de traitements réalisables en un temps donné est limitée; (2) les hémisphères sont considérés comme deux « processeurs » séparés disposant chacun d'un réservoir de ressources, mais en interaction, permettant de coupler ou découpler leurs traitements afin d'augmenter la puissance de traitement du cerveau (diviser les traitements entre les hémisphères fournit une puissance computationnelle plus élevée que lorsque ils sont confinés au sein du même hémisphère) et ; (3) il y a un rapport inverse entre « *l'efficacité* » du traitement et la « *charge* » du traitement qui doit être réalisé. C'est ce rapport inverse qui permet de définir la complexité (*i.e.*, plus le nombre de calculs nécessaires augmente, plus de ressources sont nécessaires pour réaliser efficacement la tâche). D'un côté, l'interaction

inter-hémisphérique est susceptible d'augmenter la puissance de traitement, les ressources de chaque hémisphère étant mobilisées et allouées à la réalisation de la tâche. De l'autre côté, l'interaction inter-hémisphérique occasionne des coûts additionnels, parce qu'elle exige la coordination des traitements et l'intégration d'information entre les hémisphères par l'intermédiaire du CC.

Ce faisceau dense, composé d'environ 200 millions de fibres nerveuses, d'un diamètre pouvant varier de 0,1  $\mu$  à 5  $\mu$ , correspondant à des vitesses de conduction allant de 1 à 10 m/s, joue un rôle fondamental dans le transfert d'information entre les hémisphères et la régulation des fonctions d'éveil et d'attention (Levy, 1985 ; pour revue, Mayer, 2002; Aboitiz *et al.*, 2003 ). Le transfert d'information s'effectue au niveau des macrocolonnes corticales, unités fonctionnelles caractérisées par un plus haut niveau d'organisation que les micro-colonnes (Cook, 2002).

Ainsi, si l'on prend en compte ces trois postulats, la division des entrées entre les hémisphères ne devient avantageuse que pour une tâche relativement complexe en raison du coût inhérent à la coordination inter-hémisphérique des produits des traitements intra-hémisphériques qui s'effectue principalement via le CC.



**Figure 2. Le corps calleux sous différentes approches méthodologiques.** Le corps calleux humain contient environ 190 millions d'axones. a | Organisation d'un corps calleux fondée sur les résultats histologiques et des données de neuroimagerie. b | L'IRM de diffusion et tractographie des projections du corps calleux. La couleur des fibres est associée à leurs zones de projection: lobe préfrontal (vert), prémoteur et aires motrices supplémentaires (bleu clair), aires motrices primaires (bleu foncé), cortex sensoriel primaire (rouge), lobe pariétal (orange), lobe occipital (jaune), et lobe temporal (violet). c | Utilisation de traceurs chimiques chez le singe pour cartographier l'organisation des fibres corticales passant par le corps calleux; BA23, aire de Brodmann; corps calleux; SMA, aire motrice supplémentaire. (Adapté de Paul *et al.*, 2007).

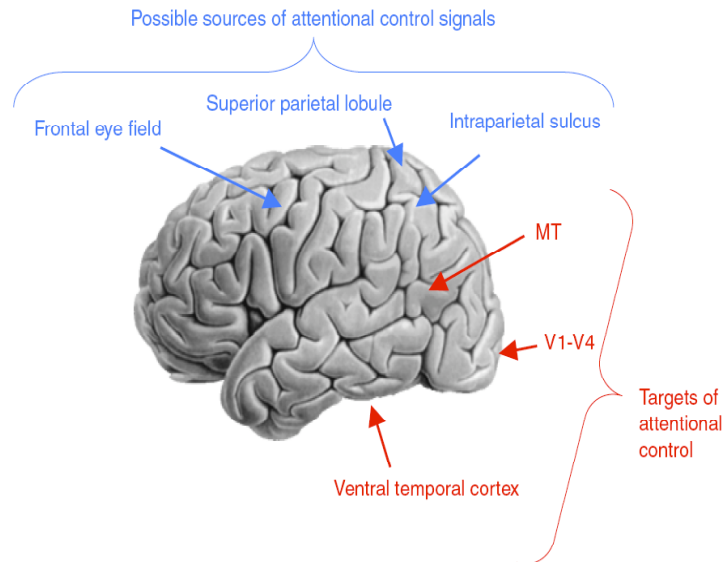
En ce qui concerne plus spécifiquement le réseau fonctionnel qui sous-tend l'AVS, plusieurs modèles ont déjà été proposés. Toutefois, il ne s'agit pas de présenter une simple bijection entre fonctions cognitives et structures cérébrales. En effet, la référence au fonctionnement neurophysiologique impose certaines contraintes à la modélisation en termes cognitifs.

#### 1.1.4 Le réseau fronto-pariétal

Les premiers travaux issus de la neuroimagerie chez le sujet normal et pathologique ont apporté de nombreuses informations concernant les bases neurales de l'AVS, permettant ainsi de dégager la notion d'un réseau spécialisé frontopariétal et de considérer deux de ses composantes, deux réseaux impliqués dans les aspects exogène vs. endogène (revue Shulman, 2009). Le premier, *fronto-pariétal ventral*, centré autour de la jonction temporo-pariétale, plutôt latéralisé dans l'hémisphère droit, serait particulièrement engagé dans la composante exogène de l'AVS (Itti & Koch, 1998 ; Corbetta & Shulman, 2002). Le second, *fronto-pariétal dorsal*, impliquant le sulcus intrapariétal et les champs oculaires frontaux, serait responsable du contrôle endogène de l'AVS et agirait par le biais de connexions descendantes (Corbetta, Kincade, Ollinger, McAvoy, & Shulman, 2000; Corbetta & Shulman, 2002; Kincade, Abrams, Astafiev, Shulman, & Corbetta, 2005).

A l'heure actuelle, une architecture neuronale plus complexe est envisagée concernant les sources et les cibles corticales de la modulation attentionnelle. Le consensus actuel de la littérature (voir revue par Yantis, 2008) est que les sous-régions du cortex pariétal postérieur (qui fait partie du sillon intrapariétal et le lobule pariétal supérieur [BA7]) et du cortex préfrontal (l'aire visuelle frontale [entre BA4-6-8] et l'aire visuelle supplémentaire [partie supérieure du sillon paracentral; dans la zone médiale 6]), ainsi que le colliculus supérieur (pour les mouvements oculaires volontaires), apportent des contributions distinctes. Le contrôle, principalement instancié par ce réseau fronto-pariétal, permet de générer des états préparatoires qui spécifient la cible de l'AVS et modulent l'activité corticale dans les régions postérieures sensorielles pour favoriser certains stimuli par rapport à d'autres: l'aire visuelle frontale, le lobule pariétal supérieur et le sillon

intrapariétal seraient les principales sources de signaux de contrôle attentionnel alors que le cortex médian et ventrotemporal et le cortex visuel V1-V4 (aires visuelles primaire [BA17] et extrastriées [BA18-19]), seraient les cibles de ces signaux de modulation (Driver & Frackowiak, 2001).



**Figure 3. Le réseau fronto-pariétal.** Ensemble des régions cérébrales modulées par l'AVS (rouge) et des régions responsables du contrôle attentionnel (bleu). (Adapté de Yantis 2008).

Ce réseau, impliquant particulièrement les régions frontales et occipitales, fait partie des réseaux les plus sensibles aux effets du vieillissement normal et pathologique.

### 1.2 Modification de l'attention visuelle sélective et de son substrat dans le vieillissement normal et les troubles de la cognition

La mort des cellules nerveuses et la dégénérescence des axones occasionnées par le vieillissement normal touchent précocement le lobe frontal (gyrus frontal supérieur et gyrus précentral) et le cortex visuel. Outre la perte de neurones, le vieillissement entraîne



également dans certaines de ces régions, une diminution de l'arborisation dendritique, de la synthèse des neuromédiateurs et du nombre de certains récepteurs à neurotransmetteurs (Lemaire et Bherer, 2005). Dans les troubles de la cognition, la perturbation du fonctionnement attentionnel représente un problème central puisqu'elle peut pénaliser les capacités d'enregistrement des informations ou leur récupération (pour revue Dubois, 2002) ou même constituer un des marqueurs précoces de la MA, au même titre que les pertes de la mémoire (Tales *et al.*, sous presse 2009; Redel *et al.*, 2010; Belleville *et al.*, 1996; Belleville *et al.*, 2002; Chen *et al.*, 2000; Tierney *et al.*, 1996).

### **1.2.1 L'hypothèse frontale et la réorganisation cérébrale dans le vieillissement normal dans le contexte de l'attention sélective**

Le fonctionnement de la cognition dépend de l'intégrité cérébrale, dont l'organisation ne cesse de se modifier en fonction des stimulations reçues. En ce sens, il existe une variabilité inter-individuelle importante dans la nature et la vitesse de la progression des déclin cognitifs liés à l'âge (Ylikoski *et al.*, 1999 ; Chen *et al.*, 2002).

Les premières études se sont basées sur l'hypothèse frontale proposant ainsi que les fonctions sous la dépendance des régions frontales (*e.g* contrôle attentionnel, processus inhibiteur) seraient particulièrement modifiées au cours du vieillissement normal (Raz, 1996). En effet, les régions frontales sont les premières atteintes par des modifications neurophysiologiques liées au vieillissement normal : diminution de la taille et du nombre de neurones, perte de l'efficacité des contacts synaptiques et diminution de la concentration dopaminergique (Raz *et al.*, 1998 ; Brouillet *et al.*, 2000). Toutefois, cette hypothèse d'altérations neurophysiologiques qui devraient logiquement s'accompagner d'un déficit de

l'orientation endogène de l'AVS fut remise en cause avec des études qui ont manipulé des consignes et des indices pour faciliter la détection d'une cible, et montré des effets facilitateurs en situation d'orientation endogène (explicite: forme, couleur ou orientation donnée, Whiting, 2005; ou implicite: probabilité d'apparition de la cible, Madden, 1996).

Par ailleurs, les résultats en neuroimagerie suggèrent que le déclin relatif à l'âge concernerait tout particulièrement des tâches faisant appel au cortex visuel et confirment ainsi les résultats qui suggèrent un déclin des processus exogènes avec l'âge (Madden *et al.*, 2003; 2005). Dans certains cas ce déclin est accompagné par une augmentation d'activation des autres régions du réseau frontopariétal attentionnel. Cette augmentation est généralement interprétée en termes de compensation (Cabeza *et al.*, 2004; Grady *et al.*, 2005; 2008; 2009). Le plus souvent, l'augmentation d'activation se produit dans le cortex préfrontal dorsolatéral (Cabeza *et al.*, 2004; Grady *et al.*, 1994; Madden *et al.*, 1997; Milham *et al.*, 2002; Nielson *et al.*, 2002) et le cortex pariétal (Cabeza *et al.*, 2004; Grady *et al.*, 2000; Nielson *et al.*, 2002). Les travaux comparant les âgés aux jeunes dans la tâche de Stroop (Milham *et al.*, 2002) ont mis en évidence une plus grande activation chez les âgés dans les régions activées chez les jeunes en condition d'inhibition, soit le cortex cingulaire antérieur et les régions frontales latérales. Ainsi, la modulation endogène qui permet le rehaussement de l'activité neurale associée à l'information pertinente et l'inhibition de l'information distractive pourrait se voir altérée (Gazzaley *et al.*, 2007) ou retardée (Gazzaley *et al.*, 2008) dans le vieillissement normal. Néanmoins, l'interprétation de ces suractivations chez les âgés reste difficile et renvoie à un problème beaucoup plus vaste dans le domaine de la neuroimagerie du vieillissement et qui concerne la signification des variations d'activations sur le plan cognitif (voir 2.2). Dans le cas présent,

l'augmentation d'activation pourrait soit refléter que l'inhibition est plus difficile chez les âgés soit résulter d'un plus grand recours au contrôle attentionnel avec l'âge (Madden *et al.*, 2002).

C'est ainsi que les premières études menées en Tomographie Emission de Positron (TEP) (Madden *et al.*, 1997; 2002) qui ont comparé les patrons d'activations durant la réalisation d'une tâche d'attention sélective ont montré une augmentation d'activation chez les jeunes dans les régions occipito-temporales traduisant ainsi l'engagement des processus visuels alors que les âgés montraient une augmentation d'activité du réseau fronto-pariétal. Néanmoins, ces études ne distinguaient pas les processus d'orientation de l'AVS endogène des processus exogènes. Inversement, les études qui ont isolé la composante endogène (Madden *et al.*, 2004; Nielson *et al.*, 2002) ont utilisé des dispositifs qui ne sollicitaient pas l'identification d'une cible parmi des distracteurs. L'hypothèse de la différence relative à l'âge concernant le contrôle attentionnel a été seulement récemment confirmée dans une étude plus récente (Madden *et al.*, 2007) qui combinait tractographie par Imagerie de Tenseur de Diffusion (DTI) et enregistrement IRMf lors d'une tâche de détection de singleton (*i.e.*, item qui diffère des autres par une caractéristique qui lui est propre). Les résultats montrent que lorsque la tâche implique un contrôle endogène, les performances sont associées à une augmentation de l'activation dans le réseau fronto-pariétal chez les âgés et à une augmentation dans le cortex occipital chez les jeunes.

### **1.2.2 Perturbation de l'attention visuelle sélective et modification du recrutement inter-hémisphérique dans les troubles légers de la cognition**

Si le syndrome amnésique constitue un élément central des troubles cognitifs de la MA, le diagnostic de cette affection ne doit être porté que lorsque le patient a atteint le stade de la «démence», défini par un déficit de la mémoire épisodique et d'une autre fonction cognitive (aphasie, apraxie, agnosie, troubles des fonctions exécutives) suffisamment sévère pour entraîner une perte d'autonomie dans la vie quotidienne, professionnelle ou sociale (Blennow *et al.*, 2006; Caselli *et al.*, 2006 & Hodges, 2006). Toutefois, l'apparition et l'installation progressive de troubles cognitifs avant le stade démentiel reste un phénomène bien réel (Delacourte *et al.*, 1999; Price *et al.*, 2001). En premier lieu, surviennent généralement les troubles de la mémoire reflétant l'atteinte des formations hippocampiques qui s'ensuivent par une atteinte d'autres domaines de la cognition (apraxie, agnosie, aphasie) censée refléter la diffusion des lésions au néocortex associatif (pour revue, Schroeter *et al.*, 2009). Afin de mieux comprendre l'émergence de ces troubles, le concept de Mild Cognitive Impairment (MCI) ou Trouble Cognitif Léger (TCL) a été proposé pour définir un état plus déficitaire que celui attendu pour l'âge et pour le niveau socioculturel du sujet, mais pas suffisamment sévère pour réaliser un état démentiel (Flicker *et al.*, 1991; Peterson *et al.*, 1999). Ce concept de TCL repose sur l'idée d'une continuité entre le vieillissement cognitif normal et la démence (Gauthier *et al.*, 2006 ; Petersen *et al.*, 1999; Petersen *et al.*, 2001-a; Petersen *et al.*, 2001-b; Petersen, 2004 & Schott *et al.*, 2006). Toutefois, il ne présuppose pas un mécanisme étiologique sous-jacent et ne permet pas de porter un diagnostic étiologique. Le concept de TCL présente néanmoins l'intérêt de fournir un cadre pour l'identification et le suivi des patients qui présentent un déficit cognitif léger.

En effet, les études longitudinales chez les TCL ont montré la pertinence de ce concept, puisqu'elles évaluent que le risque de conversion vers la Maladie d'Alzheimer chez ces individus se situe entre 10 et 15% par an, alors qu'il n'est que de 2% chez des individus normaux du même âge (Peterson *et al.*, 1999). Au terme de 6 ans de suivi, 80% des patients atteints initialement de TCL auront développé une démence (Petersen *et al.*, 2001-a).

En ce qui concerne plus spécifiquement l'AVS, les études utilisant le paradigme de recherche visuelle chez les TCL restent insuffisantes pour arriver à un consensus. Alors que certaines études sont en faveur d'un déficit substantiel de l'AVS chez les TCL amnésiques (Tales *et al.*, 2005; Alegret *et al.*, 2005; Alescio-Lautier *et al.*, 2007; Bublak *et al.*, 2010) d'autres travaux suggèrent que ce déclin en recherche visuelle serait exclusivement présent chez les TCL amnésiques de type « multiples domaines » (Kramer *et al.*, 2006 ; McLaughlin *et al.*, 2010). Dans ces travaux la variabilité entre les groupes apparaît sensible à la complexité de la tâche, laissant présager un déficit du contrôle et du déplacement de l'AVS chez les TCL amnésiques multiples domaines (McLaughlin *et al.*, 2010). Concernant la MA, les nombreuses études rapportent la présence d'un déficit de l'AVS sélective qui touche aussi bien le contrôle endogène de l'AVS (Baddeley *et al.*, 2001; Festa *et al.*, 2010), que les capacités de désengagement ou encore l'inhibition (Levinoff *et al.*, 2005) (pour revue Dujardin et Lemaire, 2008; Parasuraman *et al.*, 1997). Toutefois, il semble que les capacités de désengagement soient épargnées dans des situations où les demandes cognitives sont faibles (Colette, 2002).

L'altération de l'AVS sélective et la modification de la distribution des ressources attentionnelles ont également été reliées à la présence d'un déficit inter-hémisphérique dans la MA (pour revue, Delbeuck *et al.*, 2003; 2007). En effet, de nombreuses études ont

rapporté dans la MA une atrophie significative du CC, principal faisceau impliqué dans les échanges inter-hémisphériques (Hampel *et al.*, 1998; Zaidel et Iacoboni, 2003; Bartzokis *et al.*, 2004; Gootjes *et al.*, 2006; Chaim *et al.*, 2007; Bondi *et al.*, 2008). Chez les MCI la littérature concernant les modifications calleuses reste encore très contradictoire (Anstey *et al.*, 2007 ; Di Paola *et al.*, 2010). La relation entre la diminution calleuse et l'efficacité inter-hémisphérique en situation de recherche visuelle a été étudiée quelques fois dans la MA, mais jamais chez les TCL. En effet, Lakmache, Lassonde, Gauthier, Frigon & Lepore (1998) ont mis en évidence un syndrome de déconnexion hémisphérique en modalité visuelle chez des patients atteints de la MA en proposant que ce dernier soit lié à une altération du CC, liée elle-même au processus neurodégénératif de la MA. Lors d'une deuxième étude, réalisée en modalité visuelle par Reuter-Lorenz et Mickels (2005) dans laquelle des patients atteints de MA réalisent une tâche d'appariement de lettres, il n'est rapporté aucune différence significative entre l'efficacité intra et inter-hémisphérique, les deux apparaissant également altérées. La divergence entre ces deux études pourrait être causée par des différences de complexité entre les deux tâches. En effet, conformément aux travaux de Banich (1998), Reuter-Lorenz et Mickels utilisent un dispositif composé de trois lettres, et non pas de deux comme l'on fait Lakmache et collaborateurs, et contrastent à la différence de ces derniers deux niveaux de complexité. En effet, si Reuter-Lorenz et Mickels soulignent essentiellement que l'efficacité intra-hémisphérique et l'efficacité inter-hémisphérique sont également compromises par la maladie, il semble tout aussi important de retenir que la comparaison des performances entre les deux niveaux de complexité montre que les participants atteints de MA présentent le même patron de

renversement en faveur de l'efficacité inter-hémisphérique que les participants contrôles sains pour la situation la plus complexe.

Si l'avènement de la neuroimagerie a initialement contribué à mettre en évidence les diminutions anatomiques et fonctionnelles dans le vieillissement normal, les TCL et la MA, il a également permis récemment d'étudier les mécanismes qui y font face. De nombreux travaux réalisés en neuroimagerie du vieillissement (TEP; IRMf; Potentiels Evoqués) rapportent en effet la présence de patrons d'activations pouvant témoigner des capacités de réorganisation fonctionnelle avec l'avancée en âge.

**En résumé :** L'AVS est une des fonctions cognitives qui se voit particulièrement touchée par le vieillissement normal et qui est également souvent altérée dans les troubles de la cognition; notamment, des recherches récentes signalent des anomalies précoces dans le processus neurodégénératif de la MA. Toutefois, les travaux suggèrent également la mise en oeuvre de mécanismes de réorganisation (*i.e.*, recrutement intra et inter-hémisphérique) qui permettent de faire face aux changements liés au vieillissement normal et aux troubles de la cognition. Ainsi, une meilleure compréhension des facteurs et des mécanismes de ces réorganisations représente un enjeu clinique important, notamment pour fonder les méthodes de prises en charge.

## **2. Réorganisation cérébrale, maintien de la performance et réserve cognitive dans le vieillissement normal et les troubles de la cognition**

De nombreux travaux concernant le vieillissement cognitif normal suggèrent que le phénomène de plasticité serait toujours à l'oeuvre chez les personnes âgées. Il permettrait ainsi de préserver des capacités adaptatives, définissant un style cognitif particulier propre au vieillissement normal. Si l'on considère que le vieillissement cérébral induit une diminution de l'efficacité cognitive, on ne peut plus négliger les mécanismes qui y font face et qui permettent d'optimiser la performance. Ainsi, au cours du vieillissement, la plasticité permettrait la réorganisation optimale des ressources cérébrales réduites et aboutirait à la formation de nouveaux réseaux mieux adaptés à l'environnement neuronal vieillissant. Cette capacité de réaction, intrinsèque au cerveau, définit le vieillissement normal et le distingue des maladies neurodégénératives tel que la MA (Schenk, Leuba et Bula, 2004). Toutefois, de nombreuses études montrent aussi l'existence de mécanismes compensatoires dans les troubles de la cognition. Le défi réside par conséquent, à déterminer si cette réorganisation repose sur des mécanismes similaires ou différents de ceux rapportés dans le vieillissement normal.

### **2.1 Patrons d'activations liés au vieillissement cérébral normal**

A l'heure actuelle, deux types de mécanismes de réorganisation fonctionnelle cérébrale qui permettent de faire face au vieillissement cérébral et de maintenir le niveau de performance ont été décrits, sur les axes inter- et intra-hémisphérique.



### **2.1.1 Réorganisation inter-hémisphérique - diminution de la latéralisation cérébrale avec l'âge : le phénomène « HAROLD »**

Fondé sur un ensemble d'observations issues de l'imagerie cérébrale fonctionnelle, le phénomène HAROLD révèle que l'activité du cortex préfrontal tend à être moins latéralisée chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes (Cabeza, 2002 ; 2004). L'asymétrie cérébrale diminue au cours du vieillissement normal. Ainsi, dans le cas de tâches évaluant la mémoire, le patron d'activation généralement observé chez l'adulte jeune, c'est-à-dire une asymétrie de l'activation des régions préfrontales pour l'encodage (*i.e.*, activation préfrontale gauche) et pour le rappel de stimuli verbaux (*i.e.*, activation préfrontale droite), se trouve modifié chez le participant âgé : la réalisation de ces mêmes tâches engendre une activation bi-hémisphérique des régions préfrontales. Cette bilatéralisation relative de l'activité corticale liée à l'âge est également rapportée dans d'autres tâches cognitives comme la reconnaissance de visages et de mots, mais aussi, dans des tâches faisant appel à la mémoire de travail (verbale *vs.* spatiale) et aux processus de contrôle de l'inhibition (pour revue, Hommet *et al.*, 2008). Cependant, bien que de nombreuses études confirment le patron décrit dans le phénomène HAROLD (Dolcos, Rice, & Cabeza, 2002 ; Chaby *et al.*, 2003; 2001; 2004 ; Cappell *et al.*, 2006 ; Naccarato *et al.*, 2006; De Sanctis *et al.*, 2008), les déterminants de la réduction de la latéralisation avec l'âge restent à établir. A l'heure actuelle, deux explications sont proposées : celle de la *dé-différenciation* et celle de la *compensation*. La première réfère à une difficulté croissante avec l'âge d'engager des mécanismes neuraux spécialisés, disponibles à un plus jeune âge (Li & Lindenberger, 1999; Lindenberger & Baltes 1994). Cette difficulté se traduit par une diminution de l'activation de la région située dans l'hémisphère spécialisé pour la tâche et s'exprime par une

augmentation bilatérale de l'activité cérébrale. Cette hypothèse implique un engagement des régions non spécifiques et par conséquent une perte d'efficacité qui peut être associée à une diminution des performances. La seconde explication fait appel au principe de compensation, qui suggère que l'augmentation de l'activité bilatérale relève d'un mécanisme compensatoire en réaction aux déficits occasionnés par le vieillissement cérébral (Cabeza, 2002; Dolcos, Rice, & Cabeza, 2002). Ainsi, la région homologue (à celle spécialisée, fortement latéralisée) contribuant faiblement à une tâche donnée chez un jeune adulte, serait davantage sollicitée afin de compenser une perte inhérente au vieillissement normal. Dans une étude réalisée en TEP, Cabeza et ses collaborateurs (2002) ont confronté de manière plus directe les hypothèses de compensation et de différenciation en mesurant le niveau d'activité des cortex préfrontaux chez trois groupes de participants lors d'une tâche mnésique. Deux groupes de participants âgés ont été distingués sur la base d'une estimation de leur niveau d'efficacité mnésique générale (à partir de sous-tests de la Wechsler Memory Scale et du California Verbal Learning Test), qui peut être élevé (i.e., « high-performing ») ou faible (i.e., « low-performing »), et comparés à un groupe d'adultes jeunes. La réalisation d'une tâche permettant de distinguer rappel et mémoire de source s'accompagne d'une activation prédominante dans le cortex préfrontal droit (attendue) chez les adultes jeunes et chez les adultes âgés à faible performance alors qu'elle se caractérise par un patron d'activation bilatérale chez les participants âgés à haute performance. Ainsi, ce résultat suggère que les adultes âgés faiblement performants recrutent le même réseau que les jeunes mais l'utilisent inefficacement alors que les adultes âgés avec un niveau de performance élevé pallient le déclin cognitif relatif à l'âge en s'appuyant sur la réorganisation inter-hémisphérique des réseaux neurocognitifs. La relation positive entre

augmentation de l'activité et optimisation des performances suggère une interprétation en termes de compensation fonctionnelle. Par contre, lorsque ce surcroît d'activation est accompagné de mauvaises performances, cela peut suggérer que les activations interfèrent avec celle des réseaux compétents ou bien que la compensation est insuffisante.

Par conséquent, même si les travaux menés dans le vieillissement normal appuient chacune des deux explications, celle de la compensation reste des plus probables (voir article 1, infra). En outre, comme le souligne Cabeza (2001), les hypothèses de compensation et de dé-différenciation ne sont pas incompatibles. La coexistence de ces deux mécanismes dans le vieillissement cérébral est probablement l'explication la plus plausible de ces patrons d'activations et comportementaux. Dans cette perspective, certains travaux soulignent qu'effectivement les processus compensatoires et les mécanismes neurocognitifs pourraient être sous-tendus par des parties différentes du cortex frontal (Rajah et d'Esposito, 2005). Une autre question fréquemment soulevée dans la littérature est celle de la nature de ce que peut refléter cette réallocation des ressources neurales chez les âgés : une réorganisation fonctionnelle impliquant que d'autres régions prennent en charge le traitement habituellement dévolu aux régions altérées par le vieillissement cérébral ou bien le recrutement de stratégies et/ou de processus alternatifs. Parallèlement, un autre patron de réorganisation des activations est décrit dans la littérature sur le versant intra-hémisphérique.

### **2.1.2 Réorganisation intra-hémisphérique - renversement postéro-antérieur avec l'âge : le phénomène « PASA »**

Le deuxième patron d'activation fréquemment rapporté dans les études sur le vieillissement cérébral est le phénomène PASA (Posterior-Anterior Shift in Aging) (Cabeza *et al.*, 2004; Davis, Dennis, Daselaar, Fleck, & Cabeza, 2007; Dennis & Cabeza, 2008). Faisant une revue critique de ces études, Cabeza (2006) retient que ces résultats indiqueraient, comme dans les études de Grady et ses collaborateurs (1994, 1998, 2008), que les participants âgés répondent à l'efficiencia diminuée des voies ventrales par le recrutement préfrontal (Posterior-Anterior Shift in Aging, PASA). Ce phénomène a été initialement décrit par Grady *et al.*, (1994), dans le cadre d'une étude menée en TEP, s'intéressant aux effets du vieillissement sur les voies ventrale (voie occipitotemporale) et dorsale (voie occipitopariétale) du traitement visuel. Les auteurs ont comparé les patrons d'activations entre des adultes jeunes et âgés durant la réalisation de deux tâches d'appariement : visages vs. localisation spatiale. Les résultats montrent que chez les deux groupes de participants, la réalisation de l'appariement de visages et de la localisation spatiale impliquent respectivement l'engagement des régions occipito-temporales et occipito-pariétales. Cependant, les adultes jeunes présentent davantage d'activations dans les régions postérieures (occipitales médianes), alors que les personnes âgées montrent davantage d'activations dans les régions antérieures et, plus spécifiquement au niveau du cortex préfrontal. Ainsi, bien que les voies dorsale et ventrale semblent préservées au cours du vieillissement normal, des activations antérieures, ainsi qu'une réduction des activations postérieures, distinguent les adultes âgés des jeunes. Grady *et al.*, (1994) proposent que les

adultes âgés compenseraient le déficit du traitement visuel sous-tendu normalement par les régions occipitales en recrutant les cortex préfrontaux.

Ces résultats sont ensuite reproduits et complétés par Davis *et al.*, (2007) en IRMf dans une étude qui jumelait une tâche de perception visuelle et de rappel épisodique dans le cadre d'un devis événementiel auprès de jeunes adultes et de personnes âgées (éduquées). L'objectif de l'étude est de considérer l'éventuelle généralisation du phénomène PASA à l'ensemble de la sphère cognitive dans le vieillissement normal, la possibilité que l'augmentation des activations dans les régions préfrontales chez les âgés découle d'une difficulté liée à la tâche et non d'un phénomène spécifique à l'âge et, enfin le rôle de cette réorganisation dans le vieillissement normal. Ainsi, la tâche de perception visuelle implique de discriminer, parmi deux surfaces de couleurs différentes, celle ayant la plus grande superficie, alors que le rappel épisodique implique l'encodage incident d'une liste de mots (tâche de décision lexicale), suivi d'une épreuve de reconnaissance. L'effet de difficulté est neutralisé, selon les auteurs, par le fait que les adultes âgés devaient encoder la liste à deux reprises. Les résultats montrent, au niveau comportemental, que les deux groupes atteignent un niveau de performances similaire, bien que les adultes âgés soient généralement plus lents. Néanmoins, plusieurs patrons d'activations, ne pouvant être attribuables selon les auteurs à l'effet de la difficulté de la tâche, distinguent les deux groupes. Les jeunes adultes présentent plus d'activations dans les régions occipitales que les adultes âgés, alors que ces derniers présentent considérablement plus d'activations dans les régions préfrontales, et ce, dans les deux tâches. Par ailleurs, le fait que l'activité frontale chez les personnes âgées soit négativement corrélée avec l'activité occipitale suggère que les régions frontales compensent le déclin des régions occipitales avec l'âge. En outre, l'augmentation de

l'activité frontale est positivement corrélée avec la performance aux deux tâches (score composite). Aucune de ces corrélations n'est en revanche significative chez les jeunes adultes.

Ainsi, les résultats de ces études s'inscrivent dans une conception compensatoire, et suggèrent l'existence d'une capacité de réorganisation intra-hémisphérique avec l'âge impliquant particulièrement les régions préfrontales. L'augmentation de l'activation des régions frontales permettrait de compenser les altérations neuroanatomiques, liées au vieillissement, de la région elle-même (Persson *et al.*, 2006), la diminution de la qualité de l'entrée sensorielle (*i.e.*, input) provenant également de la région spécifique (Gutchess *et al.*, 2005; Reuter-Lorenz & Lustig, 2005; Daselaar *et al.*, 2006), la diminution du rapport signal sur bruit (Payer *et al.*, 2006; Cabeza *et al.*, 2004; Grady *et al.*, 1994; Madden *et al.*, 1994; 1997; Gazzaley, *et al.*, 2005) ou encore d'une difficulté à réprimer le « mode par défaut » (Persson *et al.*, 2007; Park *et al.*, 2010).

Toutefois, l'hypothèse compensatoire, avancée pour expliquer les phénomènes HAROLD et PASA, soulève de nombreuses controverses, notamment si l'on prend en compte les hypothèses en terme de déconnexion au sein du réseau fronto-pariétal (Andrews-Hanna, 2004). Parmi celles-ci, l'hypothèse compensatoire apparaît assez paradoxale puisque les structures frontales sont les premières régions altérées sur le plan anatomique et aussi fonctionnel dans le vieillissement normal (Raz, 1996). Une seconde controverse soulève la possibilité que ces patrons décrits chez les populations âgées résultent plus d'une difficulté liée à la tâche à réaliser que de la mise en jeu d'un phénomène compensatoire. Dans cette perspective, les patrons observés chez les âgés seraient similaires à ceux observés chez les jeunes mais pour un degré de moindre difficulté. La réalisation de la même tâche, plus

difficile chez les âgés, nécessiterait le recrutement de ressources exclusivement nécessaires dans des cas de situations cognitives plus exigeantes chez les jeunes. Ainsi, les patrons observés chez les âgés reposeraient sur la mise en jeu d'un mécanisme d'adaptation à la complexité qui serait présent tout au long de la vie et modulé par la difficulté de la tâche.

## **2.2 Compensation ou adaptation face à l'augmentation de la difficulté de la tâche avec l'âge ?**

Dans cette perspective, les travaux princeps de Reuter-Lorenz, Stanczak & Miller (1999) évaluant l'efficacité inter-hémisphérique chez les adultes âgés apportent de précieuses informations concernant la flexibilité de la mobilisation des ressources à travers les deux hémisphères en fonction de l'accroissement de la complexité. Les auteurs comparent les performances d'adultes jeunes et âgés dans une tâche d'appariement de lettres. De la même manière que le proposent les travaux de Banich & Belger (1990), ils manipulent la complexité cognitive et le type de présentation de la paire de lettres appariées (intra-champ vs. inter-champs) (voir supra). Les résultats montrent que les participants âgés répondent plus rapidement lorsque les lettres du couple apparié sont adressées l'une à l'hémisphère droit et l'autre à l'hémisphère gauche (condition inter-champs) que lorsqu'elles sont toutes deux adressées à un seul hémisphère (intra-champ) et ce, dès le premier niveau de complexité cognitive (*i.e.* A-A). La présence de l'avantage inter-hémisphérique (*i.e.*, TR condition inter-champs inférieur au TR intra-champ) dès les faibles niveaux de complexité témoigne du bénéfice lié au partage des traitements cognitifs entre les hémisphères chez le participant âgé. Cet avantage inter-hémisphérique est plus important chez les participants âgés que chez les participants jeunes. Ainsi, ces résultats suggèrent que les adultes âgés

doivent engager les ressources des deux hémisphères pour maintenir la performance dans des conditions où les ressources d'un seul hémisphère suffisent chez l'adulte jeune. Le maintien des habiletés cognitives lors du vieillissement normal semble donc dépendre en partie de la capacité du cerveau à renforcer le couplage inter-hémisphérique (voir revue, chapitre 2). Ce phénomène est d'autant surprenant que cette évolution de la dynamique inter-hémisphérique avec l'âge s'accompagne de changements, plutôt délétères du substrat neuro-anatomique des interactions entre les deux hémisphères. Ces résultats restent globalement confirmés par les travaux de Cherry (2005 ; 2010) qui apportent toutefois de nombreuses nuances.

La question de l'influence de la difficulté a également été traitée sur l'axe intra-hémisphérique. Dans cette perspective, Reuter-Lorenz (2008) propose l'hypothèse de compensation (Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis, CRUNCH) pour expliquer l'accroissement d'activation dans les régions frontales chez les âgés. Cette hypothèse propose de considérer une relation en miroir entre la hausse ou la baisse du niveau d'activation et celui des performances. Etant donné que la diminution de l'activation dans la région spécifique à la tâche associée à une baisse des performances est interprétée comme un déficit, l'hypothèse de la compensation prédit que l'augmentation de l'activation doit être associée à une amélioration des performances. Cette hypothèse propose, par ailleurs, que la hausse d'activation reflète que cette région « travaille plus » chez les âgés que chez les jeunes. Ainsi, l'hypothèse CRUNCH propose que face à l'inefficacité de certains processus, le cerveau âgé doit recruter plus de ressources que le cerveau jeune pour fournir une réponse équivalente (*output*). Cette hypothèse s'appuie sur les résultats des études qui manipulent le niveau de difficulté de la tâche et qui montrent



que le patron comportemental et/ou d'activation observé dès les niveaux de faible complexité chez les âgés correspond à celui observé seulement pour les niveaux de complexité élevée chez les jeunes. Dans une tâche de mémoire de travail (Cappell, Gmeindl, & Reuter-Lorenz, 2006), les âgés montrent une augmentation de l'activation dans les régions du cortex dorsolatéral préfrontal au faible niveau de difficulté alors que les jeunes activent ces mêmes sites au niveau de charge élevée. Par ailleurs, les âgés maintiennent un niveau de performance similaire à celui des jeunes pour le faible niveau de charge en mémoire et sont déficitaires pour le niveau de charge élevée tout en montrant significativement moins d'activations dans les régions du cortex dorsolatéral préfrontal que les jeunes. Ce résultat est également reproduit par une étude menée par Mattay *et al.*, (2006) durant une tâche verbale. Par conséquent, ce mécanisme de compensation reposerait sur une capacité « normale », intrinsèque au cerveau, permettant de recruter des ressources et serait mobilisé plus tôt chez les âgés afin de pallier le déficit lié au vieillissement cérébral. Permettant le maintien du niveau de performance au faible niveau de charge chez les âgés, ce mécanisme serait exclusivement mis à l'œuvre chez les jeunes pour faire face à la difficulté inhérente aux niveaux de charge élevée et serait alors insuffisant chez les âgés. Ainsi, les patrons de réorganisation décrits chez les âgés reflèteraient un effet de difficulté qui se manifesterait similairement à ce qui est noté chez les jeunes mais à un stade plus précoce chez les âgés. Bien que les travaux manipulant la complexité apportent une explication très intéressante au phénomène de réorganisation cérébrale avec l'âge, celle-ci reste partielle puisqu'elle ne permet pas de considérer les situations où les patrons d'activations sont très différents entre les groupes d'âge. En revanche, le modèle de la RC (Stern, 2009; voir ci-dessous) fournit un cadre général qui intègre ces deux possibilités et

qui permet de déterminer si ces patrons résultent d'un effet de la difficulté de la tâche ou si ils sont exclusivement liés à l'âge. La notion de mécanismes compensatoires a également été proposée dans la MA dès les premières études d'activations pour rendre compte des activations accrues dans le cortex frontal (Becker *et al.*, 1996; Fouquet *et al.*, 2007; pour revue Desgrange *et al.*, 2008).

### **2.3 Réorganisation cérébrale et compensation dans la maladie d'Alzheimer**

Après plusieurs années durant lesquelles les études ont montré des différences de profils d'activation entre les patients atteints de MA et les participants contrôles sains (augmentations ou diminutions), parfois difficiles à interpréter, plusieurs résultats consensuels émergent : (1) la diminution des activations hippocampiques chez les patients atteints de la MA, tant lors de l'encodage que lors de la récupération, (2) une atrophie de l'hippocampe et (3) une augmentation de l'activation dans les régions frontales (pour revue Desgranges et Eustache, 2004). La notion de mécanismes compensatoires est régulièrement avancée pour expliquer de tels résultats. L'interprétation est la suivante : d'une part, le cortex préfrontal serait atteint plus tardivement que le cortex associatif postérieur et, d'autre part, il serait particulièrement recruté car les patients mettraient en jeu plus de ressources attentionnelles que les participants sains pour effectuer les tâches. L'hypothèse compensatoire est par ailleurs confirmée plus directement par des études qui rapportent des corrélations significatives entre les activations frontales et les performances mnésiques (Desgranges *et al.*, 2002; Grady *et al.*, 2003 ; Rémy *et al.*, 2005). Un lien a également récemment été établi entre ces activations frontales et le degré d'atrophie hippocampique, appuyant ainsi l'idée d'un rôle compensatoire du cortex frontal : plus l'atrophie

hippocampique est importante et plus l'activation frontale est importante (Garrido *et al.*, 2002; Rémy *et al.*, 2005). Ces résultats suggèrent l'existence de capacités compensatoires dans les phases débutantes de la MA et y soulignent le rôle des cortex préfrontaux qui semblent sous-tendre des mécanismes compensatoires chez les âgés et les patients atteints de la MA (Desgranges *et al.*, 2008; Dujardin & Lemaire, 2008).

**En résumé :** Ainsi, à l'heure actuelle, la plupart des études d'activation dans la MA ont mis en évidence des phénomènes de réorganisation fonctionnelle intra-hémisphérique illustrés principalement par le recrutement supplémentaire du réseau préfrontal ou par l'hyperactivation hippocampique dans le vieillissement normal et la MA et, sur l'axe inter-hémisphérique dans le vieillissement normal. Toutefois, la nature des mécanismes qui sous-tendent la réorganisation reste peu comprise. En particulier, les tentatives d'explication sont confrontées à un paradoxe au moins apparent : certains des mécanismes compensatoires supposés impliqueraient une connectivité fonctionnelle accrue, dans un contexte de connectivité structurale détériorée, à la fois entre les hémisphères (Zaidel et Iacoboni, 2003) et au sein de chaque hémisphère (pour les connexions antéropostérieures, voir par exemple Andrews-Hanna, 2007).

### **3. La réserve cognitive et son substrat**

Le modèle de la réserve cognitive, définie comme la capacité présente chez certains individus d'optimiser la performance (revue Stern, 2009), permet d'aborder la nature de ces mécanismes de réorganisation sous un angle beaucoup plus complet.

### 3.1 Naissance du concept et définition

La notion de « *réserve* » a émergé de l'observation d'absence de manifestations cliniques chez certains patients atteints de neuropathies importantes et fut définie comme la quantité de détérioration physiologique qui peut être supportée avant d'atteindre un seuil critique, à partir duquel des signes cliniques vont se manifester (Katzman, 1988). Dans ces modèles dits passifs, ce seuil critique, identique chez tous les individus, est constitué par diverses propriétés neurophysiologiques, comme par exemple, le nombre de neurones, de synapses ou le volume cérébral (Satz, 1993). Ainsi, un niveau élevé de « réserve », permettant d'atteindre plus tardivement le seuil critique, serait susceptible de constituer une forme de protection contre les effets d'une pathologie cérébrale ou du vieillissement normal (Cohen, 2000).

En s'inscrivant dans une approche plus dynamique, Yakov Stern (2002) suggère de considérer la nature des processus cognitifs qui permettent au cerveau de réagir face à la pathologie ou au vieillissement normal, et propose la notion de « *Réserve Cognitive* » (RC). Dans ces modèles « actifs » de la réserve, la variabilité interindividuelle dans la capacité à optimiser les performances repose: (1) soit sur une différence d'efficacité et/ou de flexibilité d'un réseau neurocognitif préexistant et spécifique à la réalisation d'une tâche donnée; (2) soit sur la capacité de certains à compenser la défaillance des réseaux habituels, liée aux effets du vieillissement ou de la pathologie, en sollicitant d'autres stratégies cognitives et d'autres réseaux plus efficaces à la réalisation de la tâche. La notion de RC met l'accent sur l'efficacité et la nature du réseau mis en jeu, plus que sur la quantité de ressources neuronales disponibles. Ainsi, différents facteurs comme le niveau d'étude et le

niveau occupationnel seraient directement impliqués dans la constitution de la RC de certains individus (Garibotto *et al.*, 2008) .

### **3.2 Mesure, opérationnalisation et manipulation de la complexité de la tâche**

Une manière d'évaluer en laboratoire la Réserve Cognitive des individus, est de manipuler le niveau de difficulté de la tâche (pour revue Stern, 2009). L'effet de l'augmentation de la demande liée à l'exigence de réaliser avec succès la tâche sur les performances va fournir un indice très significatif de la capacité des individus à puiser dans leurs ressources cognitives, soit de leur RC. A l'aide de l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle, Yakov Stern et son équipe (pour revue, Stern, 2009) ont largement contribué à comprendre les interactions entre la complexité et la RC en manipulant paramétriquement la charge cognitive. Selon cet auteur, les participants qui possèdent une RC élevée auront de meilleures performances que ceux dont la réserve est réduite lorsque le niveau de la tâche est plus exigeant en ressources cognitives. L'optimisation des performances observée chez ces individus serait sous-tendue sur le plan cérébral, soit par une plus grande efficacité du réseau neurocognitif spécifique à la tâche, soit par une plus grande capacité à solliciter des stratégies cognitives plus efficaces pour résoudre la tâche.

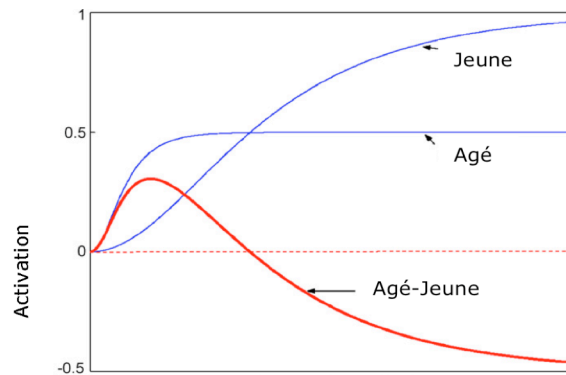
### **3.3 Implémentation neurale de la réserve cognitive chez les âgés**

L'implémentation neurale de la réserve peut alors prendre deux formes : celle de la réserve neurale, résultant d'une différence d'efficacité quantitative (Bondi, 2009) et celle de la compensation neurale impliquant une différence qualitative (Bondi, 2009) entre les patrons d'activations des jeunes et des âgés (Stern, 2005; 2009).

### **3.3.1 Réserve neurale : mise en jeu de réseaux similaires à ceux activés chez les jeunes**

La *réserve neurale* réfère à la capacité d'un réseau neurocognitif ou d'un ensemble de régions cérébrales qui sous-tendent la performance d'une tâche cognitive donnée. Cette capacité est variable et peut s'exprimer sous forme d'une différence d'efficacité ou de capacité des réseaux, ou d'une plus grande flexibilité des réseaux qui peuvent être impliqués dans la tâche. Alors que les individus recruteraient en général cette capacité pour faire face à l'accroissement de la demande cognitive, elle pourrait être aussi mise en jeu pour aider certains à faire face à la pathologie ou au vieillissement. Cette hypothèse s'appuie principalement sur les travaux menés dans l'équipe de Yakov Stern (pour revue Stern, 2009) dans lesquels les chercheurs se sont intéressés à des situations où les participants âgés activaient les mêmes réseaux que les jeunes. La différence entre les deux groupes s'exprime en termes d'efficacité, de capacité du réseau et se voit modulée par la demande liée à la tâche. La relation entre la demande de la tâche, l'efficacité et la capacité peut être illustrée par le schéma 2. Par exemple, la réalisation de la même tâche cognitive peut se révéler plus difficile chez les âgés que chez les jeunes et par conséquent, solliciter l'engagement maximal de la réserve dès le niveau le plus bas chez les âgés. Chez les jeunes, ce même réseau, plus efficace, se verrait moins activé. En revanche, en condition de demande élevée, le réseau des jeunes plus efficace pourrait atteindre un niveau d'activation plus élevé, reflétant à son tour la mobilisation maximales des ressources. Cette conception de la réserve neurale intègre, par conséquent, le modèle CRUNCH proposé par

Reuter-Lorenz, décrit précédemment, et qui suggère que la différence de patrons chez les âgés résulte d'un accroissement de la difficulté de la tâche.



**Figure 4. Relation entre les exigences de la tâche et l'activation cérébrale chez des participants jeunes et âgés.** Relation hypothétique entre la demande de la tâche et l'activation cérébrale chez les jeunes et les âgés. Sur l'axe des « x », l'augmentation de la demande de la tâche lorsque la complexité est manipulée paramétriquement. L'axe des « y » représente l'activation relative à la réalisation de la tâche, dans une région cérébrale spécifique ou dans un réseau cérébral plus vaste. Le niveau d'augmentation de la courbe est un indice de l'efficacité du système alors que l'asymptote de la courbe pourrait indiquer la capacité du système. Noter : Pour un niveau de demande faible, une plus grande activation est observée chez les âgés que chez les jeunes. Inversement, pour un niveau de demande élevée, une plus grande activation peut être enregistrée chez les jeunes que chez les âgés. (Adapté de Stern 2009).

### 3.3.2 Compensation neurale : recrutement de réseaux alternatifs

D'une autre manière, la *compensation neurale* renvoie aux processus par lesquels les individus font face à des lésions, en sollicitant des structures ou des réseaux différents de ceux normalement impliqués dans la tâche. Le maintien des performances face à l'accroissement de la complexité chez certains individus atteints de lésion cérébrale renvoie

à la capacité d'engager des processus de compensation neurocognitive en recrutant des régions cérébrales différentes de celles mises en jeu chez des individus sains. Dans certains cas, les individus qui recrutent ces régions (ou réseau) atteignent un meilleur niveau de performance. Cette forme de compensation est alors cohérente avec l'hypothèse compensatoire du phénomène HAROLD (Cabeza, 2002) qui suggère que les âgés qui recrutent la région homologue (i.e. à celle spécialisée et activée unilatéralement chez les jeunes) performant mieux que les âgés qui ne recrutent pas cette région. Cette forme de compensation nommée « compensation pour améliorer la performance », se distingue selon Stern (2009) d'une autre de forme de compensation permettant de « maintenir » la performance, également décrite dans la littérature (Grady, Maisog, & Horwitz, 1994; Madden *et al.*, 1999; Reuter-Lorenz, 2002). Dans cette perspective, les âgés qui vont recruter des régions (ou réseau alternatif), non utilisées par les jeunes, peuvent aussi moins bien performer que les jeunes. En effet, alors que ces régions peuvent venir en support pour aider à la réalisation de la tâche et maintenir la performance, leur implication peut ne pas être aussi optimale que celle du réseau initial. Idéalement cette interprétation de la compensation doit se distinguer de celle de la dédifférenciation, également associée à une diminution de performances avec l'âge, par des analyses intégrant plusieurs techniques d'investigations, comme par exemple des mesures de l'atrophie et de connectivités anatomiques (DTI).

**En résumé :** En proposant deux modes d'implémentation neurale de la RC, et plusieurs interprétations des patrons comportementaux, le modèle de la RC apparaît à l'heure actuelle



comme le plus complet pour étudier et expliquer les phénomènes sous-jacents à la réorganisation cérébrale dans le vieillissement normal et les troubles de la cognition.

#### **4. Problématique et objectifs**

La revue critique de la littérature effectuée dans ce chapitre a permis de mettre au jour l'émergence d'une nouvelle approche de l'évolution des mécanismes cérébraux avec l'âge et dans les phases précoces de la MA. Jusqu'à récemment le domaine était dominé par une vision uniquement défectologique, ne permettant pas une compréhension fine des mécanismes à l'œuvre dans le vieillissement normal et dans la MA. Plus récemment, les quelques études réalisées en neuroimagerie dans le contexte de l'attention visuelle sélective s'ajoutant à celles, plus nombreuses, portant sur l'ensemble de la sphère cognitive, ont permis d'identifier deux phénomènes de réorganisations cérébrales dans le vieillissement normal et la MA. Le premier, se situant sur l'axe inter-hémisphérique, se caractérise au cours du vieillissement normal par une bi-latéralisation de l'activité cérébrale, impliquant le recrutement de la région homologue située dans l'autre hémisphère et traduirait de la sorte une réduction de la latéralisation cérébrale fonctionnelle avec l'âge (HAROLD, Cabeza *et al.*, 2002). Le second, décrit au cours du vieillissement normal (PASA, Davis *et al.*, 2007) et dans la MA, se traduit par l'accroissement de l'engagement des cortex frontaux et préfrontaux illustrant un renversement sur l'axe intra-hémisphérique dans le sens postéro-antérieur. Concernant plus spécifiquement l'attention visuelle sélective, les quelques études menées dans le vieillissement normal à l'aide de tâches de recherche visuelle (*i.e.*, recherche de cible) offrent des indices en faveur du phénomène PASA. Ceux-ci suggèrent

que la réorganisation touche principalement le réseau frontopariétal, se situant par conséquent principalement au niveau intra-hémisphérique. En effet, les études de l'attention visuelle sélective en imagerie utilisant la recherche visuelle montrent que, comparativement aux jeunes, les âgés recrutent davantage les régions frontopariétales et moins les régions occipitales. Ce changement de patron d'activation suggère une activité corticale compensatoire face au déclin des processus perceptuels sous-tendus par les régions sensorielles (Grady, 1994; Cabeza, 2005; Madden, 2002, 2006; 2007). En somme, ces travaux qui montrent que l'organisation anatomo-fonctionnelle de l'attention visuelle sélective peut être réorganisée avec l'âge, soulignent la nécessité d'interpréter les patrons comportementaux et d'activation au delà de la simple dichotomie qui oppose la description des processus attentionnels altérés à celle des processus attentionnels préservés dans le vieillissement normal. Toutefois, même si on assiste à l'établissement d'un certain consensus dans la littérature concernant la description des phénomènes de réorganisations cérébrales dans le vieillissement normal et les phases débutantes de la MA, la nature des mécanismes sur lesquels ils reposent reste controversée et peu comprise. Une des premières hypothèses explicatives avancées oppose la notion de compensation à celle de différenciation et nécessite d'interpréter ces changements de patrons suivant une relation en miroir avec le niveau de performance (Cabeza, 2002; Davis, 2008). Le patron rapporté, lorsqu'il est associé à une hausse des performances, traduirait la mise en jeu d'un phénomène compensatoire permettant de recruter des ressources supplémentaires au niveau inter-hémisphérique (phénomène HAROLD) et/ou au niveau intra-hémisphérique (phénomène PASA). En revanche, associé à une baisse des performances, ce patron traduirait une perte d'efficacité de la région spécifique (Cabeza *et al.*, 1999; Grady *et al.*,

1994). Toutefois, cette interprétation ne prend pas en compte la possibilité que ce mécanisme de compensation soit effectivement mis en jeu, tout en ne permettant pas d'atteindre un niveau de performance strictement équivalent à celui de sujets plus jeunes. En résumé, l'hypothèse compensatoire repose sur la présence d'une équivalence entre les niveaux de performances des individus qui ne répond selon nous que partiellement à la réalité du vieillissement normal. Une autre possibilité suggérée par les travaux manipulant la complexité est que cette réorganisation repose sur des mécanismes similaires à ceux qui permettent normalement au cerveau de s'adapter à l'accroissement de la complexité (Reuter *et al.*, 1999; 2008; 2009; Ansado *et al.*, 2005; 2009). Ces mécanismes seraient mis en œuvre dès les faibles niveaux de complexité chez les adultes âgés et sollicités chez les jeunes adultes uniquement dans des situations de demandes cognitives élevées. Dans cette perspective, les patrons décrits chez les âgés reposeraient sur un mécanisme normal de recrutement de ressources puisqu'il serait toujours disponible chez l'individu. Toutefois, cette explication apparaît incomplète puisqu'elle ne permet pas d'envisager des situations dans lesquelles les groupes d'individus présentent des patrons d'activations très différents suite à des altérations cérébrales importantes. En outre, elle n'a été que très peu validée dans la littérature.

Cependant, tel que décrit précédemment, le modèle de la réserve cognitive qui propose deux modes d'adaptation à la complexité, ceux de la réserve neurale et de la compensation neurale, offre un cadre théorique qui englobe et articule ces deux situations (Stern, 2005; 2009). Dans le cadre de la réserve neurale, le réseau neurocognitif préexistant commun à tous les individus et qui sous-tend la réalisation d'une tâche, pourrait s'exprimer différemment en fonction de son efficacité, de sa capacité et des exigences de la tâche.

Alors que les individus jeunes recruteraient en général cette capacité pour faire face à l'accroissement de la demande cognitive, elle serait mise en oeuvre pour aider à faire face au vieillissement et à la pathologie. Dans le cas de la compensation, ces patrons reposeraient sur la capacité de certains sujets à compenser la défaillance des réseaux habituellement requis, liée au vieillissement ou à la pathologie, en sollicitant d'autres stratégies cognitives qui reposent sur des réseaux plus efficaces pour réaliser la tâche. Dans certaines situations, les individus qui recrutent ce(s) réseau(x) ou région(s) atteignent un meilleur niveau de performance. Cette forme de compensation est alors cohérente avec l'hypothèse compensatoire décrite par le phénomène HAROLD (Cabeza, 2002) qui suggère que les âgés qui recrutent la région homologue à celle spécialisée pour les traitements requis performant mieux que les âgés qui ne recrutent pas cette région. Cette forme de compensation intitulée « compensation pour améliorer la performance », se distingue, selon Yakov Stern (2009), d'une autre forme de compensation permettant de « maintenir » la performance mais qui ne requiert pas pour être établie un niveau de performance statistiquement équivalent entre les groupes de sujets (Grady, Maisog, & Horwitz, 1994; Madden *et al.*, 1999; Reuter-Lorenz, 2002). Toutefois, l'ensemble des études n'a pas permis à l'heure actuelle de considérer les mécanismes de l'implémentation neurale de la réserve cognitive sur les versants inter-hémisphérique et intra-hémisphérique de la réorganisation cérébrale. En effet, aucune étude n'a exploré à ce jour au sein d'une même cohorte les relations entre les modes d'adaptation et la dimension sur laquelle ces mécanismes pourraient s'illustrer.

Certaines nuances doivent également être apportées à propos de l'évolution de l'attention visuelle sélective dans la MA, qui apparaît également soumise à l'influence de plusieurs

facteurs. Ainsi, il semble que les capacités d'engagement (ou de focalisation attentionnelle) soient préservées et que les capacités de désengagement soient modulées par les demandes cognitives de la tâche (Colette *et al.*, 2002). En ce qui concerne plus spécifiquement la nature de la dimension sur laquelle les processus de réorganisation pourraient s'illustrer dans la MA, les travaux ont pour l'instant principalement décrits des patrons d'une réorganisation qui impliquerait plutôt l'axe intra-hémisphérique que l'axe inter-hémisphérique. En effet, les études réalisées en neuroimagerie fonctionnelle montrent une augmentation de l'activation dans les cortex frontaux chez les individus atteints de la MA similairement à ce qui est observé au cours du phénomène PASA dans le vieillissement normal (Desgranges *et al.*, 2008). Les études réalisées en champ visuel divisé ont rapporté une perturbation du transfert inter-hémisphérique qui pourrait être liée à une réduction globale du corps calleux dans la MA. Dans ces études les participants atteints de la MA présentent des performances déficitaires lorsque les deux hémisphères sont sollicités (condition inter-hémisphérique). Toutefois, les résultats restent controversés en ce qui concerne la condition intra-hémisphérique qui est, selon l'étude prise en compte, tantôt associée à des performances préservées et tantôt associée à des performances altérées (Lakmache *et al.*, 1998 ; Reuter-Lorrenz *et al.*, 2005). En outre, ces travaux n'ont pas abordé de manière directe les relations entre les performances et les variations morphologiques du corps calleux dans le contexte de l'attention visuelle sélective. Par ailleurs, le fait que certaines de ces études rapportent chez les participants atteints de la MA un déclin comparable entre les situations intra-hémisphérique et inter-hémisphérique laisse présager qu'une investigation se situant à une étape plus précoce de la maladie, notamment chez des individus âgés à haut risque de développer une MA (troubles légers de la

cognition) serait particulièrement pertinente. En outre, le fait que certaines composantes de l'attention visuelle sélective comme par exemple l'opération de désengagement soient modulées par la difficulté de la tâche dans la MA (Colette *et al.*, 2005) souligne d'intérêt de comparer l'efficacité intra-hémisphérique et inter-hémisphérique dans diverses situations de charge cognitive chez des individus âgés à haut risque de développer une MA.

### *Objectifs et plan de la thèse*

L'objectif général de ce travail est d'étudier, en condition d'attention visuelle sélective, les mécanismes qui permettent de faire face à l'accroissement de la demande cognitive chez les individus présentant un vieillissement normal et chez ceux qui présentent des troubles de la cognition. L'hypothèse générale évaluée dans ce travail est que la réorganisation cérébrale de l'attention visuelle sélective, pouvant s'illustrer sur l'axe intra-hémisphérique ou/et inter-hémisphérique dans le vieillissement normal et les troubles de la cognition, repose sur des mécanismes similaires à ceux qui permettent de faire face à l'accroissement de la demande cognitive, c'est-à-dire des mécanismes flexibles et adaptatifs.

Sur le plan *neurofonctionnel*, l'objectif de cette thèse est d'étudier la nature des mécanismes qui sous-tendent la réorganisation, en se basant sur le modèle de la réserve cognitive. Celui-ci propose de différencier deux modes d'adaptation face à l'accroissement de la demande cognitive, la réserve neurale et la compensation neurale. L'hypothèse neurofonctionnelle évaluée dans cette thèse est que la réorganisation cérébrale décrite dans le vieillissement normal (*i.e.* intra-hémisphérique *vs.* inter-hémisphérique) est déterminée par

le mode d'adaptation mis en jeu pour y faire face (*i.e.* réserve neurale vs. compensation neurale).

Sur le plan *neuroanatomique*, l'objectif de cette thèse est d'étudier les modifications du substrat anatomique qui sous-tend la dynamique hémisphérique, le corps calleux, dans le vieillissement normal et les troubles de la cognition. L'hypothèse évaluée dans ce travail est que l'état cognitif de l'individu et l'intégrité de son corps calleux module les mécanismes de la dynamique hémisphérique qui permettent de faire face à l'accroissement de la demande cognitive.

L'approche expérimentale privilégiée dans ce travail s'appuie largement sur le paradigme de Marie Banich qui permet de mieux appréhender les effets de la complexité comme déterminants de la dynamique hémisphérique en situations d'attention visuelle sélective (1998). Le postulat expérimental de cette thèse est que les mécanismes qui permettent au cerveau de faire face à la perte cognitive dans le vieillissement normal et les troubles de la cognition seront mis en jeu, sur le plan expérimental, par la manipulation de la complexité. L'adaptation du protocole de Marie Banich (1998), présenté initialement en champ visuel divisé, à l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, permet d'étudier les patrons de réorganisation cérébrale et les mécanismes qui les sous-tendent dans des situations d'attention visuelle sélective de complexité variable. Le couplage du protocole initial à l'IRM morphologique du corps calleux permettra d'étudier précisément les relations entre le corps calleux et la dynamique hémisphérique, selon des niveaux de complexités variables dans le vieillissement normal et les troubles de la cognition.

Ce travail de thèse est présenté sous la forme de plusieurs chapitres.

Le chapitre 2 offre une revue de la littérature (Article 1) sur les aspects inter-hémisphériques qui permettra de préciser, pour la première fois dans le domaine, le rôle du couplage inter-hémisphérique des ressources cérébrales dans la réorganisation au cours du vieillissement normal, mais aussi de considérer l'effet du découplage des ressources hémisphériques dans la MA.

Les chapitres 3 et 4 rapportent respectivement deux études (Article 2 & Article 3) dans lesquelles la tâche d'appariement de lettres constituée de plusieurs niveaux de complexité, est couplée à l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Dans les deux études, la tâche d'appariement de lettres est présentée au centre de l'écran, accompagnée d'un enregistrement par IMRf et comporte deux niveaux de charge attentionnelle. La première étude implique un jugement d'appariement perceptif (A-A) alors que la seconde se situe à un niveau plus complexe du traitement que le jugement d'appariement perceptif qui est basé sur le nom de la lettre (a-A). Ce volet permet d'explorer comment le cerveau âgé s'adapte à l'accroissement de la charge attentionnelle, lors d'une tâche d'attention visuelle sélective qui implique particulièrement le réseau frontopariétal. Cette tâche permet d'identifier l'axe sur lequel cette adaptation s'illustre (intra-hémisphérique vs. inter-hémisphérique) et de différencier le mode d'adaptation (réserve neurale vs. compensation neurale) sur lequel elle repose en fonction du niveau (*i.e.*, charge attentionnelle) et du type de demandes cognitives (*i.e.*, complexité du traitement mis en jeu). Dans l'ensemble des deux études, l'emphase est mise sur la réorganisation du réseau frontopariétal qui sous-tend l'attention visuelle sélective

Le chapitre 5 (Article 4) concerne les troubles de la cognition avec l'avancée en âge et se compose de deux études dans lesquelles la tâche d'appariement de lettres est présentée en



champ visuel divisé et couplée à l'IRM anatomique. Ce travail permet d'étudier l'évolution de la dynamique cérébrale dans la MA en termes d'efficacité cognitive, en comparant les dimensions intra-hémisphérique et inter-hémisphérique mais aussi en terme de substrat anatomique en mesurant le volume du corps calleux, considéré comme le principal support de l'interaction inter-hémisphérique, chez des individus âgés sains, des individus âgés atteints de troubles légers de la cognition et des individus âgés dans les phases débutantes de la MA. L'objectif de ces deux études est de mieux comprendre l'impact des variations anatomiques du corps calleux sur l'efficacité inter-hémisphérique dans le vieillissement normal et les troubles de la cognition. La première étude qui se situe à un niveau perceptuel (*e.g.*, 'A-A') permet de comparer l'efficacité intra-hémisphérique et inter-hémisphérique dans 3 populations (MA vs troubles légers de la cognition vs vieillissement normal), tout en quantifiant l'atrophie générale et/ou localisée du corps calleux. La seconde étude qui comporte deux tâches fait varier respectivement la complexité du jugement (perceptuel vs. nominatif 'a-A') et la charge attentionnelle (3 lettres vs. 5 lettres), permet d'examiner la dynamique hémisphérique face à l'accroissement de la complexité et sa relation avec les variations du corps calleux chez des individus atteints de troubles cognitifs légers (amnésique : a-TCL) ou qui connaissent un vieillissement normal. Dans les deux études, l'avantage inter-hémisphérique est calculé pour l'exactitude de l'appariement et sa vitesse. Les mesures du corps calleux sont réalisées à partir d'un template que nous avons créé et qui permet de visualiser le corps calleux en 3 dimensions sur une épaisseur de 1,3 cm. Les mesures IRM correspondent au volume total du corps calleux et permettent d'identifier cinq volumes régionaux, le Rostrum, le Genou et la partie antérieure (C1), la partie médiane (C2), la partie caudale (C3), l'Isthme (C4) et enfin, le Splénium (C5).

## **Chapitre II - Article 1**

**Le cerveau adaptatif : rôle du couplage inter-hémisphérique dans le maintien des habiletés cognitives avec l'âge, et découplage dans la maladie d'alzheimer?**

## **CHAPITRE II : ARTICLE 1**

# **LE CERVEAU ADAPTATIF : RÔLE DU COUPLAGE INTER-HÉMISPHERIQUE DANS LE MAINTIEN DES HABILETÉS COGNITIVES AVEC L'ÂGE, ET DÉCOUPLAGE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER ?**

Jennyfer ANSADO, Sylvane FAURE & Yves JOANETTE

*Revue de Neuropsychologie. Volume 1, numéro 2, 159-69, juin 2009.*

Le cerveau adaptatif : Rôle du couplage inter-hémisphérique dans le maintien des habiletés  
cognitives avec l'âge, et découplage dans la MA?

Jennyfer ANSADO, Sylvane FAURE & Yves JOANETTE

**RESUME.** L'interaction inter-hémisphérique qui s'effectue principalement via le corps calleux représente un mécanisme flexible dont le rôle dans la réalisation d'une tâche change de façon dynamique en fonction des demandes de traitement requis par la complexité de celle-ci. Cette capacité adaptative permet la distribution optimale entre les hémisphères des traitements de l'information relatifs à la tâche. Deux hypothèses concernant respectivement le vieillissement normal et la MA sont considérées dans cette revue. À propos du vieillissement normal, il est suggéré que cette flexibilité sous-tendrait les modifications de la latéralisation cérébrale récemment rapportées dans de nombreux travaux dans le domaine de la neuro-imagerie du vieillissement. En revanche, dans la MA, le dysfonctionnement calleux ne permettrait pas l'accroissement du couplage inter-hémisphérique qui serait requis pour compenser les pertes d'efficacité des systèmes mono-hémisphériques. Ainsi, dans la MA, les mécanismes de réorganisation et de compensation permettant d'amoinrir les signes cliniques ne pourraient s'appuyer sur ceux qui semblent permettre un vieillissement cognitif réussi.

**MOTS CLÉS:** Interaction inter-hémisphérique; Vieillissement; Corps Calleux; Réorganisation cérébrale; Maladie d'Alzheimer.

**ABSTRACT.** Essentially supported by the corpus callosum, the interaction between the two hemispheres represents a flexible mechanism which allows both hemispheres to be coupled in the presence of more complex cognitive tasks. This adaptative mechanism allows the optimal distribution of cognitive processing between the two hemispheres. Thus, the division of processing across the hemispheres would provide more computational power than sustaining processing within a single hemisphere, since a larger number of independent brain regions are recruited. Furthermore, the increase in computational power allowed by interhemispheric cooperation could be especially beneficial for the more complex tasks, those requiring a higher number of computations. In high demanding conditions, the benefits associated with greater computational power become more substantial than the costs incurred by the interhemispherical processing, leading to an across-hemisphere advantage. In this review, the contribution or non-contribution of this adaptative callosal mechanism is discussed by reference to successful aging and to Alzheimer's disease. In successful aging, it is suggested that this mechanism represents the back-bone of the inter-hemispheric reallocation of brain activation as reported in many neuroimaging studies. Consistent with the hypothesis it is suggested that greater hemispheric coupling in older adults contributes to counteract age-induced neurocognitive deficits through the increased involvement of both hemisphere. However, in the case of Alzheimer's disease, and despite the increased necessity of this mechanism in order to face cognitive limitations, inter-hemispheric coupling is thought not to occur because of the concomitant callosal atrophy which is present in this disease. Inter-hemispheric coupling is thus a dimension of the brain's functional optimal functioning, at least at the cognitive level.

**TITLE:** "The adaptative brain: the contribution of hemispheric coupling to the preservation of cognitive abilities with age and its uncoupling in Alzheimer's disease"

**KEYWORDS:** Interhemispheric interaction; Aging; Corpus Callosum; Cerebral Reorganization; Alzheimer's disease.

## INTRODUCTION

La spécialisation hémisphérique se manifeste dans de nombreux secteurs du traitement de l'information, du contrôle de la motricité à la mémoire en passant par les dimensions les plus complexes de la planification et des fonctions dites exécutives. Le pattern de spécialisation hémisphérique tel qu'il est décrit chez l'adulte est présent très tôt au cours du développement et évolue tout au long de la vie. L'objectif de cet article est d'envisager tout particulièrement les modifications de la latéralisation fonctionnelle du cerveau et des interactions entre les hémisphères au cours du vieillissement normal et dans la Maladie d'Alzheimer (MA). On sait de longue date que les interactions constantes entre les hémisphères cérébraux gauche et droit leur permettent de partager l'information disponible et de coordonner leurs contributions complémentaires. Certains travaux des années 1990 ont de plus amené à envisager, aussi, qu'en permettant de répartir la charge de traitement de la tâche en cours entre les deux hémisphères, ces interactions sont le support de mécanismes flexibles qui permettent au sujet humain de s'adapter aux exigences des activités en cours [1]. C'est pourquoi les approches élaborées par Marie Banich et ses collaborateurs pour étudier ces mécanismes adaptatifs seront tout d'abord résumées [2]. Dans cette perspective, l'interaction dynamique entre les hémisphères, via le corps calleux, influence le fonctionnement attentionnel parce qu'elle module la capacité de traitement du cerveau [pour revues, 3; 4]. Les résultats concernant les effets du vieillissement cognitif sont ensuite présentés. Ils sont issus principalement de deux approches: la neuro-imagerie fonctionnelle et l'approche comportementale en champ visuel divisé. La première, appliquée essentiellement à la mémoire, met en évidence des activations bilatérales chez le sujet âgé là où seul l'hémisphère spécialisé est engagé chez le sujet jeune. Toutefois



l'analyse des modifications des activations en lien avec l'âge ne permet pas de départager les explications en termes de dé-différenciation *vs.* compensation. La stimulation en champ visuel divisé permet d'aborder plus directement le rôle fonctionnel de ces modifications et suggère qu'elles ont un rôle adaptatif dans le contexte du déclin neurocognitif lié au vieillissement. Ces travaux mettent en évidence la présence de mécanismes compensatoires utilisant la dynamique inter-hémisphérique pour faire face à la dégradation de certaines habiletés cognitives, en particulier mnésiques et attentionnelles. Enfin, les liens entre ces mécanismes adaptatifs et la MA seront abordés.

## **I. DYNAMIQUE INTER-HEMISPHERIQUE**

Si l'asymétrie fonctionnelle du cerveau a été mise en évidence dans la fin du XIXe siècle [*e.g.*, Marc Dax, 1836 et Paul Broca, 1861; pour revue, voir 5] ce n'est somme toute que récemment que l'on s'est penché sur la dynamique inter-hémisphérique qui semble permettre l'optimisation des contributions isolée et/ou combinée de chacun des hémisphères cérébraux [voir 6]. Les nombreux travaux expérimentaux réalisés au sein de l'équipe de Marie Banich [pour revue, 2] indiquent qu'au fur et à mesure que la complexité d'une tâche s'accroît, les processus intra-hémisphériques (*i.e.*, situation dans laquelle l'information cible est initialement adressée à un seul hémisphère) deviennent moins efficaces que les processus inter-hémisphériques (*i.e.*, situation dans laquelle l'information cible est divisée entre les hémisphères). La division des entrées entre les hémisphères ne devient avantageuse que pour une tâche relativement complexe (*e.g.*, décider de l'identité sémantique entre deux lettres : a-A) en raison du coût inhérent à la coordination inter-

hémisphérique des produits des traitements intra-hémisphériques qui s'effectue via le corps calleux. Pour une tâche simple (*e.g.*, décider si deux lettres sont identiques du point de vue perceptif : A-A), les ressources d'un seul hémisphère sont suffisantes, le traitement intra-hémisphérique est alors plus économique que le traitement inter-hémisphérique en raison de la coordination inter-hémisphérique qui s'effectue via le corps calleux. Ainsi, cette dernière occasionne un coût qui s'avère délétère à la performance. En revanche, pour des situations de charge élevée, le bénéfice lié à l'engagement des ressources des deux hémisphères est supérieur au coût de la coordination inter-hémisphérique. Dans cette perspective, la charge cognitive et/ou la charge attentionnelle constituent deux déterminants importants du partage des traitements entre les hémisphères. Afin d'assurer le traitement le plus performant et le plus économique possible, les ressources des hémisphères pourraient donc se coupler et se découpler en fonction des exigences et de la nature du ou des traitements requis. Selon Marie Banich [2], toutefois, lorsque les traitements ne sont pas divisibles entre les hémisphères (*e.g.* seul l'hémisphère gauche peut exécuter le traitement grapho-phonémique nécessaire pour prendre une décision de rime) l'avantage inter-hémisphérique disparaît.

L'hypothèse du couplage des ressources en situation exigeante a été confirmée par Pollman *et al.*, [7] qui ont étudié l'avantage interhémisphérique à l'aide de l'IRMf. Les auteurs ont proposé une adaptation de la tâche d'appariement de lettres en champ visuel divisé comprenant également deux situations de présentation du couple apparié (intra-champ *vs.*, inter-champs) et deux niveaux de jugement (perceptif *vs.*, sémantique). La comparaison des activations dans la situation de jugement perceptif met en évidence un patron d'activation bilatéral dans la situation inter-champs concernant les gyrus frontaux et occipitaux par

rapport à la situation intra-champ. En revanche, cette division des ressources n'est pas observée pour le niveau de jugement perceptif dans la situation inter-champs. Cependant, la validité de la comparaison des conditions intra-champ vs. inter-champs en IRMf reste très discutable compte-tenu de la faible résolution temporelle qu'offre l'IRMf. En effet, on sait que le temps de transfert interhémisphérique est estimé entre 2 et plus de 10 millisecondes selon la tâche. La même remarque est applicable à l'étude précédente de Santhouse *et al.*, [8] qui ont exploré les bases neurales de l'avantage interhémisphérique en IRMf et ce même si ils ont utilisé trois situations de présentation.

La dynamique inter-hémisphérique est permise par la présence de grands faisceaux qui unissent les deux hémisphères. Le plus important de ces faisceaux est sans conteste le corps calleux. Faisceau dense composé d'environ 200 millions de fibres nerveuses, d'un diamètre pouvant varier de 0,1  $\mu$  à 5  $\mu$ , correspondant à des vitesses de conduction allant de 1 à 10 m/s, le corps calleux joue un rôle fondamental dans l'organisation développementale du cerveau [3], le transfert de l'information entre les hémisphères et la régulation des fonctions d'éveil et d'attention [9; pour revue, 4]. Le transfert d'information s'effectue au niveau des macrocolonnes corticales, unités fonctionnelles caractérisées par un plus haut niveau d'organisation que les microcolonnes [10]. Ainsi, la communication calleuse permettrait de traiter des problèmes liés aux conflits entre modules oeuvrant indépendamment [11] et jouerait par la même un rôle essentiel dans l'harmonie inter-hémisphérique, utile à l'intégration dans un comportement unifié des fonctions spécialisées de chaque hémisphère [12].

## II. VIEILLISSEMENT ET DYNAMIQUE INTER-HEMISPHERIQUE

Une dimension de la dynamique inter-hémisphérique découverte encore plus récemment tient à son apparente évolution avec l'âge. C'est ainsi que les travaux de Reuter-Lorenz, Stanczak & Miller [13] sur l'efficacité hémisphérique chez les adultes âgés apportent de précieuses informations concernant les effets de l'âge sur la mobilisation hémisphérique des ressources de traitement. Les auteurs comparent les performances de participants adultes jeunes et âgés dans une tâche d'appariement de lettres. De la même manière que le proposent les travaux de Banich & Belger [1 ; 2], ils manipulent la complexité cognitive et le type de présentation de la paire de lettres appariées (intra-champ vs. inter-champs) (voir supra). La plupart des études réalisées chez les participants normaux jeunes montrent que le partage des traitements cognitifs entre les hémisphères (mis en jeu dans la condition inter-champs) permet d'optimiser la performance lorsque la complexité des tâches s'accroît (*i.e.* A-A). Pour les faibles niveaux de complexité (*i.e.* A-A), les traitements sont plus efficaces lorsque les stimuli de la tâche sont adressés à un seul hémisphère (avantage intra-champ).

Toutefois, les travaux de Reuter-Lorenz montrent que les participants âgés répondent plus rapidement lorsque les lettres du couple apparié sont adressées l'une à l'hémisphère droit et l'autre à l'hémisphère gauche (condition inter-champs) que lorsqu'elles sont toutes deux adressées à un seul hémisphère (intra-champ) et ce, dès le premier niveau de complexité cognitive (*i.e.* A-A) [13]. La présence de l'avantage inter-hémisphérique (*i.e.*, TR condition inter-champs < TR intra-champ) dès les faibles niveaux de complexité témoigne du bénéfice lié au partage des traitements cognitifs entre les hémisphères chez le participant âgé. L'avantage inter-hémisphérique dans le paradigme de Banich est plus important chez

les sujets âgés que chez les sujets jeunes. Ces résultats suggèrent que les adultes âgés doivent engager les ressources des deux hémisphères pour maintenir la performance dans des conditions où les ressources d'un seul hémisphère suffisent chez l'adulte jeune.

Le maintien des habiletés cognitives lors du vieillissement normal semble donc dépendre en partie de la capacité du cerveau à renforcer le couplage inter-hémisphérique. Ce phénomène est d'autant surprenant que cette évolution de la dynamique inter-hémisphérique avec l'âge s'accompagne d'une évolution du substrat neuro-anatomique des interactions entre les deux hémisphères. En effet, la taille du corps calleux diminue avec l'âge, en particulier dans ses portions antérieures [14] ; d'autres changements focaux sont aussi quelquefois mis en évidence dans des portions plus postérieures [15] mais ce résultat est moins robuste. De plus, certaines études utilisant le paradigme de Poffenberger [16; pour revue, 17] mettent en évidence un ralentissement du transfert inter-hémisphérique dans des tâches de détection visuelle simple [18], ce qui suggère effectivement une baisse de l'efficacité du transfert calleux avec l'âge. Ces résultats soulèvent une apparente contradiction entre la dynamique fonctionnelle qui augmente et le substrat qui diminue, néanmoins, on peut considérer que même s'il y a moins d'interaction anatomique, le recours à ces interactions est plus grand avec l'âge. Reuter-Lorenz, Jonides, Smith *et al.*, [18] retiennent que « si les fonctions de transfert sensorimoteur du corps calleux diminuent avec l'âge, les fonctions attentionnelles ou de recrutement dépendant du corps calleux restent, elles, préservées ». Les travaux de Aboitiz [19] indiquent que les fibres calleuses épaisses (diamètre supérieur à 1mm) et très épaisses (> 3mm) augmenteraient en nombre avec l'âge, au moins jusque dans la 7<sup>ème</sup> décennie. Selon l'auteur, certaines fonctions inter-hémisphériques pourraient de cette façon voir leur vitesse de transmission augmenter tout au long de la vie avec l'automatisation des

traitements au sein de réseaux neuronaux constamment sollicités. Ainsi, les fibres calleuses de gros diamètre pourraient correspondre à des circuits neuronaux « relativement automatiques », certains établis très précocement, par exemple ceux de la vision, et d'autres beaucoup plus tardivement, y compris à l'âge adulte, ce qui accroîtrait la proportion de fibres de gros diamètre [19]. Les fibres de « transfert rapide » augmentent avec l'âge dans les portions calleuses qui relient les cortex frontaux (1/3 antérieur du corps calleux) et dans celles qui relient les lobes temporo-pariétaux (1/3 postérieur) ; et les fibres de « transfert très rapide » augmentent dans les portions du corps du corps calleux qui connectent les aires corticales auditives, somatosensorielles et motrices. Des données récentes sur la connectivité structurale et fonctionnelle dans la MA, question qui implique l'étude poussée de la condition normale, sont développées plus avant.

Le cerveau vieillissant serait caractérisé par une tendance à la réduction de la latéralisation fonctionnelle. Les changements évoquant une diminution de l'asymétrie fonctionnelle inter-hémisphérique ont été mis en évidence principalement par l'analyse des activations cérébrales, ce pour des activités motrices ou cognitives. Quelle que soit l'hypothèse interprétative privilégiée (*cf. infra*), la neuro-imagerie fonctionnelle permet de retenir que les réseaux neuronaux spécialisés seraient recrutés différemment chez l'adulte jeune et âgé. Certains travaux montrent notamment un recrutement des réseaux supposés reliés à la tâche comparable ou moindre chez les sujets âgés, en même temps qu'une activation augmentée dans d'autres régions cérébrales (*i.e.* qui ne sont pas recrutées chez l'adulte jeune).

De récents travaux réalisés en Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) et en tomographie par émission de positons (TEP) rapportent des patrons d'activations très

variables chez les adultes âgés et témoignent des capacités de réorganisation fonctionnelle avec l'avancée en âge [pour revue 20]. Ainsi, dans le cas de tâches évaluant la mémoire, le patron d'activation généralement observé chez l'adulte jeune, c'est-à-dire une asymétrie de l'activation des régions préfrontales pour l'encodage (*i.e.*, activation préfrontale gauche) et pour le rappel de stimuli verbaux (*i.e.*, activation préfrontale droite), se trouve modifié chez le participant âgé : la réalisation de ces mêmes tâches engendre une activation bi-hémisphérique des régions préfrontales.

Cette bilatéralisation relative de l'activité corticale liée à l'âge est également rapportée dans d'autres tâches cognitives comme la reconnaissance de visages et de mots, mais aussi, dans des tâches faisant appel à la mémoire de travail (verbale *vs.* spatiale) et aux processus de contrôle de l'inhibition [pour revue 21].

Faisant la synthèse de ces résultats, Roberto Cabeza [20] propose de référer à ce phénomène comme correspondant à une réduction de l'asymétrie hémisphérique lors du vieillissement (ou *Hemispheric Asymmetry REduction in OLDER adults*, HAROLD) et suggère que le vieillissement s'accompagnerait d'une diminution de la spécialisation hémisphérique. La réalisation par les adultes âgés de tâches cognitives exigeantes (*e.g.*, mnésiques), qui implique préférentiellement chez l'adulte jeune l'hémisphère spécialisé pour le traitement de la tâche (*i.e.*, hémisphère droit *vs.*, hémisphère gauche), nécessite chez l'adulte âgé le recrutement additionnel du cortex homologue, ce qui se manifeste par un patron d'activation cérébrale bilatéral. L'auteur suggère deux hypothèses explicatives concernant la bilatéralisation de l'activité avec l'avancée en âge : la dé-différentiation et/ou la compensation.

Roberto Cabeza interprète la bilatéralisation dans le cadre de la théorie de la différenciation/**dé-differentiation** des capacités cognitives au cours du vieillissement proposée par Li et Lindenberger [22]. Cette théorie suggère une dé-différenciation des habilités cognitives chez le sujet âgé aboutissant à une difficulté dans l'engagement des mécanismes neuraux spécialisés. Cette hypothèse est appuyée par les travaux de Lindenberger et Baltes [23] qui rapportent une augmentation avec l'âge des corrélations entre diverses tâches cognitives. Les travaux de Chen *et al.*, [24] ont également établi, à l'aide une batterie de sept épreuves visuo-spatiales faisant intervenir deux types de traitements visuospatiaux différents (relevant des voies ventrale vs. dorsale), une dé-différenciation de ces processus chez le sujet âgé. Le processus de la différenciation fonctionnelle pendant l'enfance serait inversé durant le vieillissement par un processus de dé-différenciation. Dans cette perspective, la réduction d'asymétrie, reflétant une perte de sélectivité, est abordée comme une conséquence du vieillissement impliquant un dysfonctionnement dans la capacité à maintenir le traitement au sein de l'hémisphère spécialisé. Ce phénomène de recrutement non sélectif peut être alors mis en relation avec une altération à la fois structurale et fonctionnelle du corps calleux liée à l'avancée en âge. Le déficit calleux entraînerait une levée de l'inhibition exercée par l'hémisphère spécialisé sur son homologue. Ainsi, le cerveau des personnes âgées fonctionnerait de manière moins modulaire que celui des sujets jeunes, ce qui aboutirait à l'utilisation de stratégies moins spécifiques, impliquant, par conséquent, un patron d'activation plus distribué [25; 26].

Selon Cabeza [20], cette réduction de la spécialisation hémisphérique pourrait aussi avoir une fonction de **compensation**, témoignant d'une capacité de réorganisation qui permettrait, par le recrutement du cortex homologue, d'augmenter les ressources de traitement afin de



pallier le déclin cognitif lié à l'âge. L'activité cognitive fortement latéralisée chez le sujet jeune s'étendrait via le corps calleux à la région homologue afin d'augmenter les ressources de traitements et de maintenir le niveau de performance. En d'autres termes, pour compenser une baisse du traitement habituellement dévolu à une région spécialisée les sujets âgés recruteraient, par le biais du corps calleux, la région homologue. Afin de compenser les déficits cognitifs relatifs à l'âge les adultes âgés engagent les deux hémisphères pour maintenir la performance : cette hypothèse trouve un support dans les travaux menés sur l'aphasie où la récupération d'une fonction suite à une lésion est facilitée par le recrutement de la région homologue de l'hémisphère non lésé [27]. Cette interprétation corrobore l'idée de l'adaptation des personnes âgées par l'utilisation de stratégies compensatoires, indiquant ainsi que le cerveau maintient une certaine plasticité [28].

Les deux hypothèses peuvent aussi se révéler complémentaires : les sujets âgés auraient tendance à recruter des aires supplémentaires pour compenser la réduction de la spécificité de la fonction. Par conséquent, toute la question est de savoir à quoi renvoient ces changements : substrats de mécanismes de compensation ou reflets des difficultés à engager les réseaux spécialisés? Il est donc important de prendre en compte à la fois les indicateurs métaboliques et de performance.

Un argument important en faveur de la compensation inter-hémisphérique au cours du vieillissement provient en effet de l'étude de la performance. Le patron d'activation bilatéral apparaît positivement corrélé au maintien des performances (*i.e.*, réponse plus rapide, [29] et, se retrouve chez les participants âgés qui ont un haut niveau de performance [30]. Dans une étude réalisée en TEP, Cabeza et ses collaborateurs [30] ont confronté de

manière plus directe les hypothèses de compensation et dé-différentiation en mesurant le niveau d'activité des cortex préfrontaux chez trois groupes de participants lors d'une tâche mnésique. Deux groupes de participants âgés ont été distingués sur la base d'une estimation de leur niveau d'efficacité mnésique générale (à partir de sous tests de la WMS et du CVLT), qui peut être élevé (i.e., « high-performing ») ou faible (i.e., « low-performing »), et comparés à un groupe d'adultes jeunes. La réalisation d'une tâche permettant de distinguer rappel et mémoire de source s'accompagne d'une activation prédominante dans le cortex préfrontal droit (attendue) chez les adultes jeunes et chez les adultes âgés à faible performance alors qu'elle se caractérise par un patron d'activation bilatérale chez les participants à haute performance. Ainsi, ce résultat suggère que les adultes âgés faiblement performants recrutent le même réseau que les jeunes mais l'utilisent inefficacement alors que les adultes âgés avec un niveau de performance élevé pallient le déclin cognitif relatif à l'âge en s'appuyant sur la réorganisation inter-hémisphérique des réseaux neurocognitifs.

La relation positive entre augmentation de l'activité et optimisation des performances suggère une interprétation en termes de compensation fonctionnelle. Par contre, lorsque ce surcroît d'activation est accompagné par de mauvaises performances, cela peut suggérer que les activations interfèrent avec celle des réseaux compétents ou bien que la compensation est insuffisante. Dans ce contexte, le rôle du niveau de scolarité mérite d'être pris en compte comme un des déterminants de la « réserve » cognitive et/ou cérébrale. Les recherches sur le vieillissement cognitif explorent plus particulièrement deux hypothèses non mutuellement exclusives [pour revue, 31]. La première est formulée en termes de compensation et de « réserve cognitive »: l'impact du niveau scolaire n'agirait pas directement sur le vieillissement cérébral mais la scolarité en permettant l'apprentissage et

le développement d'un répertoire étendu de connaissances déclaratives et de stratégies fournirait le support pour compenser le déclin cognitif lié à l'âge. D'autres auteurs envisagent que la scolarité a un effet direct sur la structure et le fonctionnement cérébral [32]. L'hypothèse générale est que le prolongement de la scolarité permet à l'individu plus d'expériences stimulantes et des apprentissages plus poussés, qui créent une « réserve cérébrale » qui atténue les effets délétères du vieillissement sur le cerveau : des réseaux neuronaux plus élaborés, contenant plus de connexions synaptiques, sont plus robustes, ce qui permettrait de préserver plus longtemps l'efficacité cognitive.

L'ensemble des données qui ont constitué le phénomène HAROLD concernait des tâches mnésiques et impliquait exclusivement le cortex préfrontal. Ainsi, une nouvelle perspective de recherche se dessine, consistant à déterminer à l'aide d'autres tâches cognitives si ces effets sont spécifiques à certaines régions cérébrales ou communs à d'autres. La période récente semble devoir confirmer que les mécanismes compensatoires supposés dans le fonctionnement mnésique intéressent d'une part d'autres fonctions cognitives supérieures et d'autre part des processus moteurs, perceptifs et sensoriels de plus bas niveau.

Concernant le langage, dans son versant expressif, Persson, Sylvester, Nelson *et al.*, [33] ont proposé la tâche de génération de verbes [34] à des participants jeunes et âgés présentant le même niveau de performances, dans deux conditions de complexité : de nombreux noms peuvent être associés au verbe ou bien un associé prédomine (*e.g.* ciseaux/couper). Les contrastes entre les activations dans la première condition, estimée la plus exigeante, et la seconde, de même que les comparaisons entre les groupes, mettent en évidence des activations additionnelles chez les participants âgés. Elles

intéressent le gyrus frontal inférieur droit notamment mais aussi les ganglions de la base, tandis que les régions impliquées dans les aspects exécutifs de la tâche – gyri frontal inférieur gauche et cingulaire antérieur – ou reliées au traitement du matériel verbal – région temporale postérieure – sont moins recrutées que chez les jeunes. Les résultats sont interprétés comme montrant les possibilités de compensation du déclin cognitif par la mise en jeu d'aires homologues droites additionnelles, à l'instar de ce que propose Cabeza dans le domaine de la mémoire. Il s'agirait donc là aussi de changements adaptatifs face à l'augmentation de la charge cognitive. Toutefois, certaines spécificités semblent s'appliquer au langage. Ouellet-Plamondon, Monchi, Senhadji & Joanette [35] montrent pour une tâche de jugement sémantique dans laquelle les participants âgés maintiennent le niveau de performance équivalent à celui des sujets jeunes, une réduction de l'asymétrie hémisphérique et un déplacement des activations depuis les régions associatives frontales vers les régions associatives postérieures. Ainsi, le maintien de certaines habilités sémantiques au cours du vieillissement serait associé à une dynamique complexe de réorganisation neurofonctionnelle traduisant une généralisation du phénomène HAROLD aux aspects langagiers et, un déplacement antéropostérieur des activations cérébrales. Dans les travaux utilisant les Potentiels Evoqués (PEs), la réorganisation cérébrale au cours du vieillissement se traduit par la redistribution des ondes à la surface du scalp [voir pour méta-analyse 36] lors de tâches impliquant la prise de décision, le traitement sémantique mais aussi certains traitements perceptifs. Cette technique qui permet l'étude de la temporalité d'activation des structures cérébrales se révèle particulièrement adaptée pour l'étude du vieillissement cognitif, généralement caractérisé par un ralentissement de la vitesse de traitement. Les modifications observées avec l'âge touchent aussi bien

l'amplitude ( $\mu\text{V}$ ), la latence (ms) que la localisation sur le scalp des composantes [37]. Dès 1978 les travaux princeps de Squires montrent dans une tâche de comptage selon un protocole « oddball » (*i.e.*, présentation de stimuli rares mêlés à des stimuli fréquents) que la latence des PEs précoces (N100, P100) est pas, ou très peu, affectée par l'âge, tandis que celle des PEs plus tardifs, et surtout de la P300, censée refléter la prise de décision, l'est quasi systématiquement [38]. En ce qui concerne les traitements de l'incongruité dans le langage, il a ainsi été montré à l'aide de paradigmes d'amorçage sémantique dans des situations où les sujets âgés maintiennent le niveau de performance équivalent à celui de sujets jeunes que l'effet N400, qui se montre généralement chez les jeunes plus ample dans les régions postérieures qu'antérieures, et dans l'hémisphère gauche que dans l'hémisphère droit, est chez les plus âgés moins important avec une distribution antérieure/postérieure sur le scalp moins prononcée [39]. La relation rapportée entre les modifications des composantes des PEs tardifs et le maintien des performances de certains sujets âgés contribue à renforcer la vision, mais en y ajoutant la dimension temporelle, que le vieillissement n'est pas synonyme de détérioration passive mais au contraire est l'objet d'une réorganisation des activités cérébrales.

Avec l'analyse des PEs visuels précoces dans une tâche passive consistant à regarder défiler des stimuli alphanumériques, De Sanctis *et al.*, [40] ont montré chez les participants âgés une hyperactivation des cortex occipito-latéraux bilatéralement, alors que chez les jeunes cette même activation est confinée à gauche (précisément dans la *Visual Word Form Area*, supposée spécialisée dans le traitement des stimuli orthographiques). Ainsi, les auteurs retiennent qu'au cours du vieillissement, la latéralisation fonctionnelle s'estompe et serait compensée par la bilatéralisation des traitements précoces au niveau des cortex

occipito-temporaux. Ils soulignent de plus chez le sujet âgé une collaboration des régions frontales dans cette tâche censée ne recruter que des régions spécialisées dans les traitements de bas niveau, suggérant que des mécanismes compensatoires se mettraient automatiquement en place dans le cortex frontal, même en l'absence de tâche explicite.

Les résultats plus anciens de Madden *et al.*, [41] sur l'attention divisée sont interprétés dans le même sens. Les auteurs ont étudié les effets de l'âge sur la recherche visuelle et les activations en TEP. Dans la condition d'attention sélective, la lettre cible est toujours présentée au centre d'un ensemble de 9 lettres, tandis que dans la condition d'attention divisée, elle peut apparaître en n'importe lequel des emplacements. La condition d'attention divisée (*vs.* sélective) est accompagnée d'une activation plus forte dans le cortex extra-strié (BA18) chez les jeunes, tandis que le fait de devoir diviser l'attention entraîne une activation bilatérale du cortex préfrontal chez les âgés. De plus, les différences liées à l'âge en termes de TR sont plus prononcées dans la condition d'attention divisée, et l'activation co-varie positivement avec les TR dans les deux groupes. Faisant une revue critique de ces quelques études, Cabeza [42] retient que ces résultats indiqueraient, comme dans les études de Grady et ses collaborateurs [43; 44; 45], que les sujets âgés répondent à l'efficiencia diminuée des voies ventrales par le recrutement préfrontal (Posterior-Anterior Shift in Aging, PASA). La bilatéralisation de ces recrutements additionnels n'est pas notée par les auteurs mais converge avec les données sur les autres domaines cognitifs étudiés. Davis *et al.*, [46] ont exploré le phénomène PASA en considérant la possibilité qu'il découle d'une difficulté liée à la tâche. Les auteurs rapportent des corrélations positives entre l'âge, l'activation préfrontale et la performance, ainsi que des corrélations négatives entre ces mêmes variables et la réduction de l'activation occipitale. Les auteurs corroborent ainsi que

ce phénomène soit lié à un mécanisme compensatoire impliquant les régions préfrontales. En revanche, l'absence de résultats concernant l'effet de la difficulté sur l'axe antéropostérieur laisse présager que celui-ci se manifesterait préférentiellement sur l'axe inter-hémisphérique.

L'étude de l'évolution de l'asymétrie manuelle avec l'avancée en âge permet elle aussi de poser cette question des modifications de l'asymétrie cérébrale et des interactions entre les hémisphères. Les données sur la préférence manuelle indiquent une augmentation de la préférence pour la main droite, mais restent difficiles à interpréter compte tenu des effets de cohorte, même si certains résultats, comme la possible évolution en faveur d'une ambidextrie chez les droitiers, sont à première vue cohérents avec une diminution de la latéralité cérébrale. Les travaux de neuro-imagerie sont rares. Naccarato, Calautti, Jones, *et al.*, [47] montrent que l'activation bilatérale de M1 apparaît requise pour maintenir le niveau de performances de tapping simple, là où l'activation controlatérale suffit chez le jeune adulte. Mais le travail expérimental récent de Teixeira [48] souligne toute la complexité de la question. En effet, les résultats ne montrent ni une diminution générale de l'asymétrie manuelle (attendue à partir de résultats montrant à la fois une activité cérébrale plus bi-hémisphérique et une dégradation du corps calleux), ni un renforcement global de l'asymétrie (prévue par le modèle de vieillissement de l'HD de Dolcos *et al.*, [49]. Tout d'abord, les asymétries manuelles sont tâche-spécifiques, avec des profils d'asymétrie différents selon les exigences sensori-motrices de chaque activité (*e.g.* dessin *vs.* tapping simple). Ensuite, les changements liés à l'âge sont fonction de l'activité motrice considérée. A titre d'illustration, la tâche de dessin, qui est caractérisée par une forte asymétrie manuelle, montre une asymétrie encore considérablement accrue chez les sujets âgés

comparés aux jeunes. Il y aurait selon l'auteur un renforcement continu de l'asymétrie manuelle pour toutes les tâches liées à l'écriture manuscrite : l'expérience motrice extensive accumulée tout au long de la vie permettrait la préservation de la performance spécifiquement pour le membre exercé, alors que la performance du membre non exercé décline linéairement avec l'âge. La pratique continue, ou pas, de l'activité tout au long de la vie apparaît donc comme une variable très importante. Les conclusions théoriques de Teixeira sur les asymétries manuelles convergent avec deux points forts de notre revue de la littérature sur les fonctions cognitives supérieures. Tout d'abord, les changements structuraux et fonctionnels qui interviennent dans le cerveau vieillissant ne conduisent probablement pas à des changements globaux de l'asymétrie cérébrale, qui transcenderaient les différentes fonctions cognitives supérieures. Il faut donc considérer finement les multiples profils de latéralité cérébrale et d'interaction entre les hémisphères selon la fonction considérée. Ensuite, il faut prendre en compte le niveau d'expertise de l'individu dans tel ou tel domaine, le caractère plus ou moins automatisé des systèmes de traitement élaborés tout au long de la vie, etc.

Ainsi, même si les arguments en faveur de la généralisation de la réduction de la spécialisation hémisphérique avec l'âge à l'ensemble de la sphère cognitive restent préliminaires, ils sont suffisants pour considérer l'évolution de la dynamique inter-hémisphérique en fonction de l'âge en termes de ressources cognitives comme le propose Marie Banich chez l'adulte jeune en fonction de la complexité. Le vieillissement est envisagé comme un facteur de complexité, modulateur de la mobilisation bi-hémisphérique des ressources illustrant ainsi une augmentation de la coopération et du couplage inter-hémisphérique. Dans cette perspective, il devient essentiel de considérer les facteurs qui



agissent sur la difficulté de la tâche tel le niveau d'expertise, l'automatisation des processus, le type de tâche et qui peuvent par conséquent jouer directement sur la flexibilité inter-hémisphérique.

### **III. MALADIES NEURODEGENERATIVES ET DYNAMIQUE INTER-HEMISPHERIQUE**

La Maladie d'Alzheimer (MA) est avant tout une maladie de la substance grise, mais les altérations de la substance blanche sont maintenant bien documentées et les hypothèses de déconnexion inter et intra-hémisphérique suscitent travaux et débats [pour revue, 50]. Sur le plan structural, la réduction du volume du corps calleux à un stade précoce de la maladie est un résultat robuste, néanmoins la topographie de cette réduction reste à préciser. Certaines études mettant en évidence une prédominance de l'atrophie dans les régions antérieures [50] d'autres dans les portions plus postérieures comme l'isthme et le splénium.

Si la question de l'évolution avec l'âge de la dynamique inter-hémisphérique commence à être mieux connue, l'impact de maladies neurodégénératives - comme la MA - n'est l'est absolument pas. À la fois, on pourrait imaginer que l'augmentation relative des déficits de traitement cognitif pourrait voir s'accroître cette dynamique; en même temps des données anatomiques montrent bien que le corps calleux semble suivre lui aussi le processus de dégénérescence. Les prochains paragraphes tenteront de faire le point à ce sujet.

Les études s'intéressant à la MA ont principalement mis en évidence des mécanismes de réorganisation neurofonctionnelle qui se situent au niveau intra-hémisphérique. En effet, deux résultats consensuels émergent des études d'activation dans la MA, la diminution des

activations hippocampiques, tant lors de l'encodage que lors de la récupération et, l'augmentation des activations situées dans le cortex frontal [pour synthèse, 52]. L'hypothèse de compensation, selon laquelle le cortex préfrontal, atteint plus tardivement que le cortex associatif postérieur, serait particulièrement recruté pour aider à la réalisation de la tâche est régulièrement avancée pour expliquer de tels résultats. Outre le fait que certaines études récentes corroborent directement le rôle compensatoire du cortex frontal en montrant une corrélation positive entre les activations frontales et les performances mnésiques, elles appuient également cette idée en rapportant que plus l'atrophie hippocampique est importante et plus l'activation frontale est grande [53; 54; 55]. Une autre hypothèse concernant les hyperactivations observées dans la MA propose que l'hyperactivation hippocampique reflète une compensation fonctionnelle au sein même de cette structure, mais seulement au stade prédéméntiel de la MA [pour revue, 56].

Ainsi, à l'heure actuelle, la plupart des études d'activation ont mis en évidence des phénomènes de compensation fonctionnelle intra-hémisphérique dans la MA (*i.e.*, recrutement supplémentaire du réseau préfrontal ou hyperactivation hippocampique). Toutefois, une autre hypothèse, moins optimiste, ne peut être écartée en l'état actuel des connaissances : le recrutement d'aires supplémentaires et/ou l'augmentation locale de l'activité pourraient refléter tout aussi bien une perte de régulation des réseaux (déficit d'inhibition, etc.).

Concernant la dimension inter-hémisphérique, les données obtenues auprès de patients atteints de la MA restent préliminaires [pour revue, 50]. Parmi les premières études, Lakmache, Lassonde, Gauthier, Frigon & Lepore [57] ont mis en évidence un syndrome de

déconnexion hémisphérique chez des patients atteints de la MA. Ce dysfonctionnement callosal serait lié à la diminution de la substance blanche relative à la maladie. En effet, de nombreuses études ont rapporté dans la MA une atrophie significative du corps calleux, principal faisceau impliqué dans les échanges inter-hémisphériques. Néanmoins, l'étude réalisée en modalité visuelle par Reuter-Lorenz & Mickels [58] dans laquelle des patients atteints de MA réalisent la tâche d'appariement de lettres ne rapporte aucune différence significative entre l'efficacité intra et inter hémisphérique, les deux apparaissant également altérées. La divergence entre ces deux études pourrait être causée par des différences de complexité entre les deux tâches. En effet, conformément aux travaux de Banich [1; 2], Reuter-Lorenz & Mickels [58] utilisent un dispositif composé de trois lettres, et non pas deux comme l'on fait Lakmache et collaborateurs, et contrastent à la différence de ces derniers deux niveaux de complexité. En outre, si Reuter-Lorenz & Mickels [58] soulignent essentiellement que l'efficacité intra-hémisphérique et l'efficacité inter-hémisphérique sont également compromises par la maladie, il nous semble tout aussi important de retenir que la comparaison des performances entre les deux niveaux de complexité montre que les participants atteints de MA présentent le même patron de renversement en faveur de l'efficacité inter-hémisphérique que les contrôles pour la situation la plus complexe. Ainsi, les patients atteints de MA à l'instar des contrôles bénéficient du partage inter-hémisphérique des traitements dans le cas de situations exigeantes. Ceci suggère que la balance hémisphérique en termes de coûts et de bénéfices telle que la décrit Marie Banich serait toujours présente dans la MA.

L'étude plus approfondie, notamment à l'aide des techniques de neuro-imagerie anatomique [pour méthode voir 59] et fonctionnelle, pourrait apporter des résultats plus

probants concernant la nature de la dynamique hémisphérique dans la MA. L'analyse des connectivités structurale et fonctionnelle, dans leurs dimensions inter et intra hémisphérique, est très récente. L'imagerie par diffusion de tenseur (DTI) permet de déterminer la position et l'orientation des faisceaux de fibres qui connectent les régions cérébrales (intra et inter), livrant des cartes spectaculaires de la connectivité anatomique et l'analyse des patrons de corrélations entre activations locales en IRMf permet d'approcher la connectivité fonctionnelle (effective) entre régions cérébrales : ces deux approches permettent d'entrevoir comment l'activité des différents réseaux neuronaux est « orchestrée » lors d'une tâche cognitive. L'anisotropie au niveau du corps calleux apparaît significativement diminuée chez les patients Alzheimer comparés aux participants contrôles [60], plus particulièrement dans les parties postérieures selon certaines études [61], mais ces altérations semblent intéresser toutes les portions du corps calleux. Ces résultats convergent avec ceux plus anciens montrant la diminution de l'aire du corps calleux en coupe sagittale médiane: au stade modéré, des foyers d'atrophie ont été mis en évidence dans plusieurs portions du corps calleux, dont la partie antérieure du splénium, l'isthme, la partie rostrale du genou et le corps [e.g. pour une étude en VBM, 51]. La signification fonctionnelle de ces changements fait l'objet de nombreuses hypothèses. Les modifications de l'anisotropie régionale chez les patients atteints de Troubles Légers de la Cognition (ou Mild Cognitive Impairment) et de la MA, dont celles touchant le corps calleux, sont corrélées au degré de détérioration cognitive, tel qu'indexé notamment par le MMSE [62]. Tomaiulo *et al.*, [63] précisent la corrélation entre la diminution de l'isthme et le score au MMSE. Chaim *et al.*, [51] relie la corrélation positive entre MMSE et altération de la partie antérieure du corps calleux (qui connecte les cortex frontaux) aux déficits

exécutifs présents dès les stades précoces de la maladie, un lien qui a été établi plus directement par Meguro *et al.*, [64]. Cette équipe a mis en évidence une corrélation positive entre atrophie calleuse et déficits à différentes tâches exécutives connues pour engager le cortex préfrontal, mais sans spécificité en termes de portion du corps calleux. Chaim et collaborateurs [51] notent que les études en neuro-imagerie fonctionnelle au stade léger de la maladie montrent des activations préfrontales étendues que chez les contrôles et impliquant souvent les deux hémisphères. Cette augmentation de l'activité frontale a été interprétée en termes de réponse fonctionnelle compensatoire, liée à l'effort accru requis chez les patients atteints de MA pour réaliser correctement les tâches [53]. Chaim *et al.*, [51] envisagent que dans ce contexte leurs résultats peuvent suggérer que l'atrophie des portions antérieures du corps calleux pourrait interférer avec la capacité chez ces patients à engager les zones préfrontales, dans chaque hémisphère, de façon à obtenir une performance cognitive satisfaisante. Quelques études plus récentes ont exploré plus directement l'impact des variations morphologiques du corps calleux liées à la MA sur l'asymétrie cérébrale. L'évaluation fonctionnelle du transfert inter-hémisphérique à l'aide du test d'écoute dichotique par Gootjes *et al.*, [65] confirme un résultat important dans la littérature concernant la MA: l'augmentation de l'asymétrie auditive, généralement illustrée par une forte diminution des performances de l'oreille gauche par rapport à celles de l'oreille droite. Toutefois, l'absence de corrélation entre l'asymétrie de performances et l'atrophie calleuse mesurée à l'IRM conduit les auteurs à conclure que d'autres facteurs tels que les déficits des processus attentionnels et/ou exécutifs sous-tendus par les lobes frontaux pourraient aussi être impliqués dans l'augmentation de l'asymétrie auditive dans la MA. L'étude récente de Delbeuck *et al.*, [66] sur l'intégration entre modalités sensorielles

dans la MA laisse ouverte la question : perturbation de la connectivité intra ou inter-hémisphérique? Lorsque des participants doivent discriminer des syllabes sur la base d'informations auditive (e.g. /ba/) ET visuelle (mouvements de la bouche formant une syllabe /ga/) non congruentes, le phénomène habituel est un effet d'illusion inter-modalitaire (l'effet McGurk): l'information visuelle modifie l'expérience auditive du récepteur, qui produit souvent la réponse /bga/ lorsque /ba/ est présenté dans la modalité visuelle tandis que /ga/ est présenté dans la modalité auditive. Dans l'étude de Delbeuck, la diminution de l'effet McGurk (effet d'illusion inter-modalitaire) chez les patients est interprété comme reflétant une perturbation spécifique de l'intégration entre les deux canaux sensoriels dans la perception de la parole (plutôt que dû, parmi d'autres causes possibles, à une difficulté attentionnelle, peu plausible si l'on considère que les traitements d'intégration auditivo-visuelle dans la perception de la parole sont hautement automatisés). Deux interprétations en termes de perte de connectivité cérébrale sont considérées. Selon la 1<sup>ère</sup>, cette perturbation de l'intégration auditivo-visuelle serait liée à la perte neuronale au niveau du sillon temporal supérieur, aire d'intégration hétéro-modale dans la perception de la parole. Ces altérations pourraient occasionner une déconnexion entre cette aire et d'autres, comme les aires auditives et visuelles, perturbant les processus d'intégration inter-modale. La 2<sup>ème</sup> implique un dysfonctionnement inter-hémisphérique. Les auteurs évoquent à l'appui de cette hypothèse, outre les résultats en faveur d'une baisse de la connectivité inter-hémisphérique dans la MA, le fait que l'effet McGurk est d'une part anormalement réduit chez un patient callosotomisé (travaux de Baynes) et d'autre part sensible aux manipulations de l'hémichamp de présentation de l'information visuelle (visage du locuteur). Ils retiennent que "en conséquence, les interactions et la connectivité inter-

hémisphériques jouent un rôle dans l'effet McGurk, et une perturbation à ce niveau pourrait aussi expliquer l'affaiblissement de l'effet chez les patients" (p.3322).

L'étude de l'organisation anatomo-fonctionnelle des relations inter-hémisphériques dans la MA n'en est qu'à ses débuts. Parmi les nouvelles pistes à explorer, il faudra probablement également considérer, entre autres, l'implication du déséquilibre du rapport substance blanche/substance grise lié à la MA, le stade de détérioration cognitive des participants et l'impact de leur réserve cognitive, ces deux derniers facteurs pouvant agir directement sur la difficulté de la réalisation de la tâche et, par conséquent, sur la nature du couplage inter-hémisphérique. En effet, il n'est pas impossible que malgré les altérations calleuses liées à la MA, il y ait tout de même recours à un accroissement du couplage pour contrer la difficulté de la tâche. L'étude de ces facteurs prendra aussi toute son importance auprès d'individus atteints de trouble légers de la cognition (à haut risque de développer une MA) d'une part et/ou selon un suivi longitudinal d'autre part.

En guise de conclusion, on peut voir dans le vieillissement normal le résultat d'une compétition entre des processus concurrents : atrophie et hypoactivité cérébrale d'une part mais aussi réorganisation cérébrale, hyperactivité cérébrale et maintien cognitif d'autre part. Le maintien des performances apparaît comme le résultat d'une réorganisation optimale de ressources cérébrales réduites par l'avancée en âge et s'appuierait sur la réduction de l'asymétrie de l'activité cérébrale. Cette réorganisation reposerait sur un accroissement du couplage inter-hémisphérique mis en jeu pour maintenir des habiletés cognitives normales. Cette modification permettrait de recruter les ressources de l'hémisphère controlatéral afin de réaliser le plus efficacement possible les traitements

requis par la tâche, les ressources de la région controlatérale étant additionnellement mobilisées et allouées au traitement. Ce phénomène de couplage pourrait être absent chez les individus atteints de la MA. En lien avec ce découplage inter-hémisphérique dans la MA, les capacités de réorganisation des ressources cérébrales pour tenter d'amoinrir les manifestations cognitives s'appuieraient sur un recrutement dans l'axe antéropostérieur des hémisphères, laissant l'individu aux prises avec un fonctionnement essentiellement intra-hémisphérique. Néanmoins, il apparaît essentiel de nuancer ces deux hypothèses. Plus que l'exclusivité de la nature inter vs. intra de la réorganisation dans le vieillissement normal et dans la MA, il est plus approprié de considérer un avantage relatif du mode de mobilisation des ressources. Ainsi, face à une demande très accrue des ressources supplémentaires peuvent être recrutées au sein d'un même hémisphère dans le vieillissement normal et entre les hémisphères dans la MA. Par conséquent, l'étude systématique du couplage et du découplage inter-hémisphérique, notamment en fonction de la difficulté du traitement, représente une voie d'avenir pour mieux comprendre les mécanismes adaptatifs du cerveau face aux défis du vieillissement et des maladies de l'âge avancé, telle la MA .



## REFERENCE

1. Banich, M.T., & Belger, A. (1990). Interhemispheric interaction: how do the hemispheres divide and conquer a task? *Cortex*, 26, 77–94.
2. Banich, M.T. (1998). The missing link: the role of interhemispheric interaction in attentional processing. *Brain and Cognition*, 36(2), 128-157.
3. Hellige, J.B. (2002). Spécialisation hémisphérique : données récentes. *Revue de Neuropsychologie*, 12(1), 7-49.
4. Mayer, E. (2002). Rôle du corps calleux dans la spécialisation hémisphérique. *Revue de Neuropsychologie*, 12(1), 129-163.
5. Finger, S., & Roe, D. (1996). Gustave Dax and the early history of cerebral dominance. *Archives of Neurology*, 53(8), 806-813.
6. Faure, S., & Querné, L. (2004). Dynamique des relations inter-hémisphériques et communication verbale. *Rééducation Orthophonique*, Hémisphère droit et langage (Y. Joannette Ed.), 219, 43-56.
7. Pollmann, S., Zaidel, E., & von Cramon D.Y. (2003). The neural basis of the bilateral distribution advantage. *Experimental Brain Research*, 153(3), 322-333.
8. Santhouse, A.M., Ffytche, D.H., Howard, R.J., Williams S.C.R., Rifkin, L.R. & Murray, M. (2002). Functional imaging of the mechanisms underlying the bilateral field advantage. *Neuroimage*, 17(2), 680-687.

9. Levy, J. (1985). Interhemispheric collaboration: single-mindedness in the asymmetric brain. In C.T. Best (Ed.), *Hemispheric function and collaboration in the child*. New York: Academic Press.
10. Cook, N.D. (2002). Modèles de la communication inter-hémisphérique. *Revue de Neuropsychologie, 12(1)*, 51-86.
11. Mesulam, M.M. (1998). From sensation to cognition. *Brain, 121*, 1013-1052.
12. Springer, S.P., & Deutsch, G. (2000). *Cerveau gauche, cerveau droit. À la lumière des neurosciences*. Paris : De Boeck Université.
13. Reuter-Lorenz, P.A., Stanczak, L., & Miller, A. (1999). Neural recruitment and cognitive aging: Two hemispheres are better than one especially as you age. *Psychological Science, 10*, 494-500.
14. Smith, C.D., Chebrolu, H., Wekstein, D.R., Schmitt, F., Markesbery, W.R. (2007). Age and gender effect effects on human brain neuroanatomy: A voxel-based morphometric study in healthy elderly. *Neurobiology of Aging, 28*, 1075-1087.
15. Lemaître, H., Crivello, F., Grassiot, B., Alperovitch, A., Tzourio, C., & Mazoyer, B.M. (2005). Age- and sex-related effects on the neuroanatomy of healthy elderly. *Neuroimage, 26*, 900-911.
16. Poffenberger, A. T. (1912). Reaction time to retinal stimulation with special reference to the time lost in conduction through nerve centers. *Archives of Psychology, 3*, 1-73.
17. Marzi, C.A. (1999). The Poffenberger paradigm: A first, simple, behavioural tool to study interhemispheric transmission in humans. *Brain Research Bulletin, 50(5/6)*, 421-422.

18. Reuter-Lorenz, P.A, & Stanczak, L. (2000). Differential effects of aging on the functions of the corpus callosum. *Developmental Neuropsychology*, *18(1)*, 113-37.
19. Aboitiz, R., Ide, A., & Olivares, R. (2003). Corpus callosum morphology in relation to cerebral asymmetries in the post-mortem human. In E. Zaidel & M. Iacoboni (Eds.), *The parallel brain* (pp33-46). Cambridge: the MIT Press.
20. Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in old adults: The HAROLD model. *Psychology and Aging*, *17*, 85-100.
21. Hommet, C., Destrieux, C., Constans, T., & Berrut, G. (2008). Influence de l'âge sur la latéralisation cérébrale. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*, *6(1)*, 49-56.
22. Li, S.C., & Lindenberger, U. (1999). Cross-level unification: A computational exploration of the link between deterioration of neurotransmitter systems and dedifferentiation of cognitive abilities in old age. In L.-G. Nilsson and M. Markowitsch (Eds.), *Cognitive Neuroscience of Memory* (pp. 104 146). Toronto: Hogrefe & Huber.
23. Lindenberger, U., & Baltes, P.B. (1994). Sensory Functioning and Intelligence in Old Age: A Strong Connection. *Psychology and Aging*, *9(3)*, 339-355.
24. Chen, J., Myerson, J., & Hale, S. (2002). Age-Related dedifferentiation in visuospatial abilities. *Neuropsychologia*, *40*, 2050-2056.
25. Cabeza, R. (2004). Cognitive neuroscience of aging: The birth of a new discipline. In R. Cabeza, L. Nyberg, & D.C. Park (Eds.), *Cognitive neuroscience of aging: Linking cognitive and cerebral aging*. New York: Oxford University Press.

26. Daselaar, S.M., & Cabeza, R. (2004). Age-related changes in hemispheric organization. In R. Cabeza, L. Nyberg, & D.C. Park (Eds.), *Cognitive neuroscience of aging: Linking cognitive and cerebral aging* (pp. 325-353). New York: Oxford University Press.
27. Ansaldo, A.I., Arguin, M., & Lecours, A.R. (2002). The contribution of the right cerebral hemisphere to the recovery from aphasia: a single longitudinal case study. *Brain and Language*, 82, 206-222.
28. Ska, B., & Joanette, Y. (2006). Normal aging and cognition. *Médecine Sciences*, 22, 284-287.
29. Reuter-Lorenz, P.A., Jonides, J., Smith, E., Hartley, A., Miller, A., Marshuetz, C., Keoppe, R., & Stanczak, L. (2000). Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by TEP. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 174-187.
30. Cabeza, R., Anderson, N.D., Locantore, J.K., & McIntosh, A.R. (2002). Aging gracefully: Compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage*, 17, 1394-1402.
31. Dujardin, K., & Lemaire, P. (2008). *Neuropsychologie du vieillissement normal et pathologique*. Paris : Masson.
32. Stern, Y. (2003). The concept of cognitive reserve: A catalyst for research. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 589-593.

33. Persson, J., Sylvester, C.Y.C., Nelson, J.K., Welsh, K.M., Jonides, J., & Reuter-Lorenz, P.A. (2004). Selection requirements during verb generation: differential recruitment in older and younger adults. *NeuroImage*, 23(4), 1382-1390.
34. Posner, M.I., & Petersen, S.E. (1990). The attention system in the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25-42.
35. Ouellet-Plamondon, C., Monchi, O., Senhadji, N., & Joannette, Y. (2006). Age-related shift of the fMRI activations for the semantic processing of words: anterior to posterior more than left to right. *World Federation of Neurology – Aphasia and Cognitive Disorders Research Group*, Buenos Aires (Argentina) 1-4 mars 2006.
36. Chaby, L. (2004). Ch.11- Le vieillissement. In B. Renault (Ed.), *L'imagerie cérébrale fonctionnelle électrique (EEG) et magnétique (MEG) : ses applications en sciences cognitives* (pp.235-249). Paris : Hermès (Traité des Sciences Cognitives).
37. Chaby, L., George, N., Renault, B., & Fiori, N. (2003). Age-related changes in brain responses to personally known faces: an event-related potential (ERP) study in humans. *Neuroscience Letters*, 349(2), 125-129.
38. Goodin, D. S., Squires, K. C., Henderson B. H., & Starr A. (1978). Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 44 (4), 447-458.
39. Kutas, M., & Iragui, V. (1998). The N400 in a semantic categorization task across 6 decades. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 108(5), 456-471.

40. De Sanctis, P., Katz, R., Wylie, G.R., Sehatpour, J., Alexopoulos, G.S., & Foxe, J.J. (2008). Enhanced and bilateralized visual sensory processing in the ventral stream may be a feature of normal aging. *Neurobiology of Aging*, *29*(10), 1576-1586.
41. Madden, D.J., Turkington, T.G., & Provenzale, J.M. (1997). Selective and Divided Visual Attention: Age-Related Changes in Regional Cerebral Blood Flow Measured by H<sub>2</sub> 15O PET. *Human Brain Mapping*, *5*, 389-409.
42. Cabeza, R. (2006). Prefrontal and medial temporal lobe contributions to relational memory in young and older adults. In D. Zimmer, A. Mecklinger, & U. Lindenberger (Eds.), *Binding in human memory: A neurocognitive approach* (pp. 595-626). New York: Oxford University Press.
43. Grady, C.L., Maisog, J.M., Horwitz, B., Ungerleider, L.G., Mentis, M.J., Salerno, J.A., Pietrini, P., Wagner, E., & Haxby, J.V. (1994). Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location. *Journal of Neurosciences*, *14*(3Pt2), 1450-62.
44. Grady, C.L., & Craik, F.I.(2000). Changes in memory processing with age. *Current Opinion in Neurobiology*, *10*(2), 224-231.
45. Grady, C.L., Yu, H., & Alain, C. (2008). Age-related differences in brain activity underlying working memory for spatial and nonspatial auditory information. *Cerebral Cortex*, *18*(1), 189-99.
46. Davis, S.W., Dennis N.A., Daselaar, S.M., Fleck, M.S., & Cabeza, R. (2007). Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cerebral Cortex*, *18*(5), 1201-1209.

47. Naccarato, M., Calautti, C., Jones, P.S., Day, D.J., Carpenter, T.A., & Baron, J.-C. (2006). Does healthy aging affect the hemispheric activation balance during paced index-to-thumb opposition task? An fMRI study. *NeuroImage*, *32*, 1250-1256.
48. Teixeira, L.A. (2008). Categories of manual asymmetry and their variation with advancing age. *Cortex*, *44*(6), 707-716.
49. Dolcos, F., Rice, H.J., & Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry and aging: Right hemisphere decline or asymmetry reduction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *26*, 819-825.
50. Delbeuck, X., Van der Linden, M., & Colette, F. (2003). Alzheimer's disease as a disconnection syndrome? *Neuropsychology Review*, *13*(2), 79-90.
51. Chaim, T.M., Duran, F.L.S., Uchida, R.R., Périco, C.A.M., de Castro, C.C., & Busatto, G.F. (2007). Volumetric reduction of the corpus callosum in Alzheimer's disease in vivo as assessed with voxel-based morphometry. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *154*, 59-68.
52. Desgranges, B., & Eustache, F. (2004). Maladie d'Alzheimer et imagerie fonctionnelle - Mieux comprendre la physiopathologie. *Neurologies*, *7*, 534-9.
53. Garrido, G.E., Furuie, SS, & Buchpiguel, C.A. (2002). Relation between medial temporal atrophy and functional brain activity during memory processing in Alzheimer's disease: a combined MRI and SPECT study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *73*, 508-16.

54. Grady, C.L., McIntosh, A.R., & Beig, S. (2003). Evidence from functional neuroimaging of a compensatory prefrontal network in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 23, 986-93.
55. Rémy, F., Mirrashed, F., Campbell, B., & Richter, W. (2005). Verbal episodic memory impairment in Alzheimer's disease: a combined structural and functional MRI study. *NeuroImage*, 25(1), 253-66.
56. Fouquet, M., Villain, N., Chételat, G., Eustache, F., & Desgranges B. (2007). Imagerie cérébrale et physiopathologie de la MA. *Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*, 5(4), 269-279.
57. Lakmache, Y., Lassonde, M., Gauthier, S., Frigon, J.Y., & Lepore, F. (1998). Interhemispheric disconnection syndrome in Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 95, 15, 9042-9046.
58. Reuter-Lorenz, P.A., & Mikels, J.A. (2005). A split-brain model of Alzheimer's disease? Behavioral evidence for comparable intra and interhemispheric decline. *Neuropsychologia*, 43(9), 1307-1317.
59. Habib, M., Pelletier, J., Salamon, G., & Khalil, R. (1994). Neuroanatomie fonctionnelle des relations inter-hémisphériques. Aspects théoriques et perspectives cliniques. II. Morphométrie fonctionnelle du corps calleux normal et pathologique. *Revue de Neuropsychologie*, 4(2), 143-186.
60. Teipel, S.J., Stahl, R., Dietrich, O., Schoenberg, S.O., Perneczky, R., Bokde, A.L.W., Reiser, M.F., Möller, H.J., & Hampel H. (2007). Multivariate network analysis of fiber tract integrity in Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 34, 985-995.



61. Takahashi, S., Yonezawa, H., Takahashi, J., Kudo, M., Inoue, T., & Tohgi, H. (2002). Selective reduction of diffusion anisotropy in white matter of Alzheimer disease brains measured by 3.0 Tesla magnetic resonance imaging. *Neuroscience Letters*, *332(1)*, 45-48.
62. Kabay, S., Gülbandılar, E., Ozden, H., Ozbag, D., Adapınar, B., Durmaz, R. (2008). Evaluation of the size and area of the corpus callosum with Osiris method in Alzheimer's disease and correlation with patient characteristics (IC-P2-082). *Alzheimer's and Dementia*, *4(4)*, T40 - T41.
63. Tomaiuolo, F., Scapin, M., Di Paola, M., Le Nezet, P., Fadda, L., Musicco, M., Caltagirone, C., Collins, D.L. (2007). Gross Anatomy of the Corpus Callosum in Alzheimer's Disease: Regions of Degeneration and Their Neuropsychological Correlates. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *23*, 96-103.
64. Meguro, K., Constans, J.M., Shimada, M., Yamaguchi, S., Ishizaki, J., Ishii, H. *Et al.*, (2003). Corpus callosum atrophy, white matter lesions, and frontal executive dysfunction in normal aging and Alzheimer's disease. A community-based study: the Tajiri Project. *International Psychogeriatrics*, *15(1)*, 9-25.
65. Gootjes, L., Bouma, A., Van Strien, J.W., Van Schijndel, R., Barkhof, F., & Scheltens, P. (2006). Corpus callosum size correlates with asymmetric performance on a dichotic listening task in healthy aging but not in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *44(2)*, 208-217.
66. Delbeuck, X., Colette, F., & Van der Linden, M. (2007). Is Alzheimer's disease a disconnection syndrome? Evidence from a cross-modal audio-visual illusory experiment. *Neuropsychologia*, *45*, 3315-3323.



## **Chapitre III - Article 2**

**Coping with task demand in aging using neural compensation and neural reserve triggers primarily intra-hemispheric-based neurofunctional reorganization.**

**ARTICLE 2**

**COPING WITH TASK DEMAND IN AGING USING  
NEURAL COMPENSATION AND NEURAL RESERVE  
TRIGGERS PRIMARILY  
INTRA-HEMISPHERIC-BASED  
NEUROFUNCTIONAL REORGANIZATION**

Jennyfer ANSADO, Oury MONCHI, Nourane ENNABIL,  
Thomas JUBAULT, Sylvane FAURE & Yves JOANETTE

*Soumis à Cortex.*

Coping with task demand in aging using neural compensation and neural reserve  
triggers primarily intra-hemispheric-based neurofunctional reorganization

Jennyfer ANSDADO, Oury Monchi, Nourane Ennabil, Thomas Jubault,  
Sylvane Faure, & Yves Joanette

## **ABSTRACT**

Inter-hemispheric and intra-hemispheric neurofunctional reorganization is suspected to affect many cognitive components or abilities in successful aging. It has been proposed that cognitive reserve (CR) – which is recruited to cope with increasing task demands – allows subjects to cope with age-related changes. CR is supported by two neural mechanisms: neural compensation and neural reserve. The purpose of this study was to test how these neural mechanisms are solicited in aging in the context of visual selective attention processing and whether they are inter- or intra-hemispheric. Younger and older participants were scanned using fMRI during a visual letter-matching task with two attentional load levels. The results show that in the low-load condition, the older participants activated frontal superior gyri bilaterally; these regions were not activated in the younger participants, in accordance with the compensation mechanism and the Posterior-Anterior Shift in Aging (PASA) phenomenon. However, when task demand increased, the older participants recruited the same regions (parietal) as the younger ones, showing the involvement of the similar neural reserve mechanism. The pattern implies a frontoparietal network in the older group (PASA) and parieto-occipital areas in the younger group. This results suggests that successful cognitive aging relies on the concurrent use of both neural compensation and neural reserve in high-demand tasks within the frontoparietal network. In addition, the finding of intra-hemispheric-based neurofunctional reorganization with a PASA phenomenon for all attentional load level suggests that the PASA phenomenon is more a function of compensation than of reserve.

**KEYWORDS:** Aging, selective attention, cognitive reserve, neural reserve, neural compensation, frontal, task demand, adaptive neural response, fMRI.

## INTRODUCTION

The notion of cognitive reserve (CR) was introduced to explain successful cognitive aging despite age-related neural changes. Two distinct mechanisms are suspected to underlie CR: neural reserve and neural compensation (for a review, see Stern, 2009). Neural reserve refers to brain networks or brain capacity that allow to cope with increased task demands and can differ in its expression as a function of its efficiency or capacity. Any condition that affects brain function, including normal aging, can have an impact on network efficiency or capacity. Neural compensation, on the other hand, is based on the existence of presumed alternative networks or set of brain area that would compensate for the lost cognitive efficiency associated with age-related decline. The purpose of the current study was to explore the ability of these neural mechanisms to engage in visual selective attention processing in aging and specify the pattern of reorganization – inter-hemispheric or intra-hemispheric – that these mechanisms involve using a letter-matching task that varies the amount of perceptual load.

Because of its limited computational resources, the human brain must process information selectively. It is impossible to process all available stimuli simultaneously; when numerous stimuli are present at the same time, one can attend to only one or a subset of them, at the expense of the remaining items. Visual selective attention improves our perception and performance by biasing sensory input at the early stages of processing (Itti, Koch, & Niebur, 1998). Early investigations of the control of visual selective attention emphasized the role of the posterior parietal cortex (PPC), but a far more complex neural architecture is now assumed. The consensus (for a review, see Yantis, 2008) is that subregions of the PPC (part of the intraparietal sulcus and the superior parietal lobule [BA 7]) and of the prefrontal

cortex (the frontal eye field [FEF: between BA 4, 6 and 8] and the supplementary eye field [SEF: upper part of the paracentral sulcus; into the mesial area 6]), as well as the superior colliculus (for voluntary eye movements), make distinct contributions. As Driver and Frackowiak (2001) summarized the situation, control, which is instantiated mainly by this frontoparietal network, allows one to generate preparatory states that specify the current target for selective attention and modulate cortical activity in the posterior sensory regions to favor certain stimuli over others; the FEF, the superior parietal lobule and the intraparietal sulcus are the main sources of attentional control signals, while the middle and ventral temporal cortex and visual cortex V1-V4 (primary [BA 17] and extrastriate [BA 18 and 19] visual areas) are the targets of these modulatory signals.

In normal aging, Maylor and Lavie (1998) reported that older adults show a greater adverse effect as a result of an incompatible distracter than younger ones even at the lowest attentional loads. This result signals the decline in attentional filtering, together with the possibility of adaptive flexibility. Indeed, endogenous attention in complex perceptual situations, coordinating and controlling the performance of multiple tasks, and holding task-relevant information online while filtering out task-irrelevant information can all be compromised. But older adults can use alternative or additional strategies and/or neural networks to cope with task demands and optimize performance. Madden (2007) maintains that some aspects of top-down guidance are still operative and may play a larger role in older adults' performance to compensate for the decline in bottom-up visual sensory processes and in executive processing related to task control. Cognitive performance in healthy aging can be conceived of as resulting from both age-related neurocognitive decline and age-related compensatory mechanisms (for reviews, see Park & Reuter-Lorenz, 2009;



Salthouse, 2009). A number of studies have offered evidence suggesting that neural reorganization is necessary to cope with the significant changes in the brain's anatomy and physiology in aging. Thus, functional neuroimaging has shown that elderly individuals who have maintained a given cognitive ability were characterized by more bilateral patterns of activation, a phenomenon Cabeza (2002) refers to as Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults (HAROLD). At the same time, other studies have indicated that the preservation of some other cognitive abilities was associated with some intra-hemispheric reorganization of the patterns of activation, frequently from the occipitotemporal to the frontal cortex, a phenomenon referred to as the Posterior-Anterior Shift in Aging (PASA) by Dennis and Cabeza (2007). This second phenomenon was first reported by Grady *et al.*, (1994) in a positron emission tomography (PET) study of faces and locations. With both materials, older adults showed weaker activity than younger adults in occipitotemporal regions but greater activity in anterior regions, including the prefrontal cortex (PFC). Several explanations are usually advanced to explain these patterns of activation. One hand, it's might express the age-related reductions in occipital activity attributed to deficits in sensory processing, along with age-related increases in PFC activity to compensate for these deficits (Cabeza, 2004; Grady *et al.*, 1994; Grady, McIntosh, & Craik, 2005; Madden, Turkington, & Provenzale, 1997; Reuter-Lorenz *et al.*, 2000). Typically, the PASA phenomenon is associated with an absence of significant differences in accuracy between younger and older individuals and a longer response time for older individuals Dennis and Cabeza (2007). Indeed, several studies have linked greater PFC activity in older adults, in the form of bilateral recruitment, to better cognitive performance. Reuter-Lorenz *et al.*, (2000) found that older adults who recruited bilateral PFC regions were faster in a working

memory task, and Cabeza *et al.*, (2002) found bilateral PFC recruitment in high- but not in low-performing older adults (see also Rosen *et al.*, 2002; Daselaar *et al.*, 2003). Supporting the compensatory hypothesis, a first evidence was reported in a study that found a negative correlation between the effects of aging on PFC and occipital activations (Cabeza *et al.*, 2004). A more recent study found that age-related increases in frontal activity were positively correlated with performance and negatively correlated with the age-related occipital decreases (Davis *et al.*, 2007). On the other hand, many studies suggest that these patterns reflect a phenomenon related to the complexity of the task among the elderly. In this line, the task is more complex in older than younger, and age related pattern (eg, HAROLD and PASA) would be induced by an adaptation mechanism that allow to cope with inscreasing complexity. This same network or set of regions would be recruited in younger at a higher level of complexity. This hypothesis, based on the presence of flexibility mechanisms of adaptations, therefore suggests that the same "network " could be applied to different degrees according age. Thus, these patterns result from an adaptation mechanism that is present throughout life and deployed according to the cognitive demand of the task (Reuter-Lorrenz *et al.*, 1999; Park *et al.*, 2009; Ansado *et al.*, 2009). In these line, many studies proposes that greater activation might be seen in older people than in young ones for simple tasks, and greater activation might be seen in young subjects than in elderly people for complex ones (for a review, see Reuter-Lorenz (2005). For exemple, the PASA phenomenon could reflect a difference in task difficulty for the participants. It may be the case that the difficulty of a given task differs for young and older participants, such that an older participant dealing with an easy condition could experience a level of difficulty similar to a younger participant facing a more difficult condition. There is indeed abundant

evidence that the same cognitive tasks tend to be more demanding for older than for younger adults (Braver *et al.*, 2001; Grady *et al.*, 1998; Logan, Sanders, Snyder, Morris, & Buckner, 2002; Paxton, Barch, Racine, & Braver, 2008; Rypma & D'Esposito, 2000). If this is the case, the age-determined change in the level of complexity could account, at least partly, for the phenomena associated with successful cognitive aging (for a review, see Ansado, Faure, & Joannette, 2009). Reuter-Lorenz and Cappell (2008) referred to this tradeoff as the Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis (or CRUNCH), in which processing inefficiencies cause the aging brain to recruit more neural resources to achieve computational output equivalent to that of a younger brain. Mattay *et al.*, (2006) reported a similar result using a verbal n-back task with variable WM load. These frontal activations may therefore reflect the brain's response to increased task difficulty by recruiting "reserve" resources (Reuter-Lorenz and Cappell, 2008). In his theoretical model of Cognitive Reserve, Stern (2003, 2009, Stern *et al.*, 2005) encompasses all these explanations. CR, is then defined as the ability to optimize performance and, based on the involvement of two mechanisms, the neural reserve or the neural compensation. CR Depends on the ability to effectively recruit these brain mechanisms and is measured by the Amount of task-related activation as a function of performance or task load. Manipulating parametrically the level of complexity to identify which of the two processes, one of the reservation or compensation neural neural pattern underlying the activation may be observed in the older. Thus, manipulating the level of cognitive demand, by varying parametrically the level of complexity of the task, to identify which of these two mechanisms, that of neural reserve and neural compensation underlying the pattern of activation may be observed in older. The "neural reserve" hypothesis refers to the

possibility that younger and older adults may use the same pre-existing network to mediate task performance, albeit with different levels of efficiency and capacity. In this case, a set of brain area underlying task performance may differ in its expression as a function of its efficiency or capacity. While younger individuals may invoke these networks or set of brain area when coping with increased task demands, the set of brain area or network could also help an older cope with aging. In these line, differences of pattern activation between group does not necessarily indicate that the two groups are using different brain networks to mediate task performance. The difference indicates that the older need to recruit these network because they are already dealing with cognitive demand. These difference is linked with the efficiency or the capacity of the system. At relatively low task demand, greater activation might be seen in old people than in young people. Conversely, at greater task demand, greater activation might be seen in the young subjects than in the old. The brain network has a greater capacity in the younger subjects than in the older subjects, suggesting that it might continue to respond effectively in the face of increased task demand.

In contrast, “neural compensation” hypothesis refers to the possibility that older individuals use an alternative network. This alternative network is recruited to compensate for age-related neural changes; individuals who are capable of recruiting it to a greater degree cope better with these changes. Indeed, there are clearly situations where older individuals adopt set of brain area that are not used by younger subjects, presumably in response to age-related neural changes. The degree of compensation can again vary across individuals in its expression and success. The alternate network has been recruited to compensate for age-related neural changes, and that those capable of recruiting it to a greater degree are coping better with these changes. This form of compensation which is called “compensation to

improve performance” is consistent with the HAROLD or the PASA phenomena where better performing elders recruit additional brain areas (Cabeza, 2002; Cabeza, 2003; Davis *et al.*, 2007). In other alternate scenario, the “compensation to maintain performance“, elders will recruit compensatory set of brain area not used by young subjects, and also, as a group, perform more poorly than younger subjects (Grady, Maisog, & Horwitz, 1994; Madden *et al.*, 1999; Reuter-Lorenz, 2002). The distinction between the mechanisms underlying neural reserve and neural compensation is a key point in understanding successful aging, especially in the case of neural reorganization of selective attention that remains highly discussed in aging. To study the neural substrate of CR in the context of selective visual attention in healthy aging, younger and older participants were scanned using fMRI during the performance of a visual letter-matching task with two attentional load levels. In order to dissociate the effects of aging from task difficulty in the context of the PASA framework, we manipulated the difficulty as opposed to controlling it. Specifically, we manipulated the perceptual attentional load of the task to find out whether and how the aging brain adapts to processing increasing attentional loads, and whether older adults use the same or different set of brain area than younger adults as complexity increases. The younger and older groups of healthy adults were given an adaptation of a task developed by Banich (1998; 2000), with two levels of complexity based on “high” and “low” attentional loads (i.e., concurrent processing load) relating to the number of stimuli to be computed (i.e., 3 letters vs. 5 letters). The participant has to make a rapid response indicating whether the letter appearing below the central fixation point (the target) is identical to one of the letters that appear above the fixation point (i.e., low load: 2 probes; high load: 4 probes). The five-letter condition is more computationally demanding than the

three-letter condition because it requires the perceptual processing of two additional items and likely requires additional comparisons with the target before a decision can be reached. The reference condition was an uppercase-judgment task, which is less computationally demanding.

We compared young and older adult participants behavioral and cerebral patterns in a context of selective attention, with the aim of addressing two main questions:

1. What patterns of activation characterize the elderly individuals? Do they show more bilateral patterns of activation, as in the HAROLD phenomenon (Cabeza *et al.*, 2002), or more frontal activation, as in the PASA phenomenon (Dennis *et al.*, 2007), as the task becomes more demanding? In the HAROLD phenomenon, the age-related pattern will be characterized by an inter-hemispheric-based reorganization, whereas it will be characterized by an intra-hemispheric reorganization if the PASA phenomenon prevails. Are the HAROLD and PASA phenomena appears complimentary responses to cope with increasing task demand in the aging brain ?
2. Which mechanisms of CR underlies the age-related pattern compared to younger people? Do they cope with increased complexity by recruiting the same regions as the younger ones (neural reserve) or by recruiting different set of brain area (neural compensation)? In agreement with the neural reserve hypothesis, the patterns of overactivation observed in the older subjects would be “equivalent” to those found when the younger brain contends with increased task demand, that is, for younger subjects in the high-load condition. However, in line with the compensation hypothesis, we expected that older subjects would recruit compensatory set of brain area not used by young subjects to compensate for the limited recruitment of specific regions in aging .

## **METHODS**

### *Participants*

A total of 32 participants – 16 younger adults (8 males; age range: 18–30 years) and 16 older adults (8 males; age range: 60–75 years) – were recruited for this study. All participants were healthy, right-handed, native French speakers, with no history of neurological or psychiatric episodes and had normal or corrected-to-normal vision. (See table 1 for participants' characteristics.) The participants were recruited from a pool of volunteers at the Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM) and gave their written informed consent, which was reviewed and approved by the Scientific and Ethics Committees of the Regroupement Neuroimagerie Québec (RNQ). The older participants performed within the normal range on the Mini-Mental State Examination (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) and on all other tasks in the battery.

	Younger adults (N=16) M (SD)	Older adults (N=16) M (SD)
<b><i>Demographic</i></b>		
Age	23.312 (3.42)	67.815 (3.21)
Gender (F:M)	8:8	8:8
Education (years)	17 (2.10)	18 (4.85)
<b><i>Neuropsychological</i></b>		
Edinburgh	91%	92%
MMS	n/a	29 (0.74)
<b><i>Task performance (accuracy in %)</i></b>		
3Ls	98.7 (1.3)	93.7 (5.8)
5Ls	96.7 (2.7)	79.4 (14.2)
Ref	96.6 (2.7)	94.8 (4.6)
Total	96.1 (2.0)	86.3 (8.2)

**Table I. Subjects' demographic and neuropsychological characteristics and task performance.** Abbreviations: N = Number of subjects; M = Mean; SD = Standard deviation; F = Female; M = Male; n/a = not applicable; s = seconds. Ls = Letter-shape matching task; 3 = Low load; 5 = High load; Ref = Reference task.

### *Cognitive Task*

*Stimuli.* The items for the matching and reference tasks were 13 letters, namely 10 consonants and 3 vowels: B, C, D, H, J, N, P, R, S, T and A, E, U. The letters appeared in white on a black background in uppercase Courier New bold 40 point and were presented simultaneously along the vertical mid-line of the screen. One of the letters was presented 0.5° below the fixation point; the other letters were presented 0.5° above the fixation point



and then one above the other at  $0.5^\circ$  intervals. For the letter-matching task, two types of trials were presented; in half of the trials, the bottom target was matched with one of the probe letters, and in the other half, there was no match. In the uppercase judgment (reference task), the letters were all presented in uppercase for half of the trials whereas in the other half all were in lowercase. Exposure times for the exploration of the letter display were determined on the basis of a validation pre-test conducted on 32 other participants (16 younger and 16 older), who performed the same protocol in the fMRI simulator of the Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle (UNF) at the Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal: the aim was to avoid ceiling/floor effects in the experimental task.

*Procedure.* Participants were given a letter-matching task and an uppercase-judgment task during the scanning session. All participants performed four runs each where three letter-matching blocks alternated with three uppercase-judgment blocks. For the letter-matching condition, the trials began with the presentation of a central fixation point for 1000 ms, followed by the presentation of the letter display for 600 ms. A black screen was presented with a jittered interstimulus interval ranging from 800 to 1200 ms to minimize confounds from a subject's habituation and expectation (Liu, Frank, Wong, & Buxton, 2001). A binary response choice was used. The participants had to respond as quickly as possible (without compromising accuracy), by means of a bimanual joystick response: "yes" when the target letter (at the bottom of the display) corresponded to one of the probe letters (above the fixation point) and "no" when there was no match. Following the presentation of the letter display, a black screen with a central fixation point was presented until the subject responded. Two levels of attentional load were proposed. In the low-load condition, three

uppercase letters appeared in the display, while five uppercase letters appeared in the high-load condition. Participants saw an equal number of matching and non-matching trials in each condition (low and high attentional loads), for a total of 90 trials. Four types of trials were presented in a pseudo-randomized order with the restriction that no more than three trials of the same experimental condition occurred successively. A similar procedure was used for the uppercase-judgment condition (control condition). However, in that condition, three letters were systematically presented in either uppercase or lowercase. The participant had to respond as quickly as possible with the joystick: “yes” if they were all in uppercase, and “no” if they were all in lowercase. Before the acquisition, the participants took part in a training session inside the fMRI simulator consisting of one of the five runs.

*fMRI scanning.* Participants were scanned using a 3.0 T Siemens MRI scanner at the UNF. Each scanning session began with a T1-weighted 3D volume acquisition for anatomical localization, followed by acquisitions of echo planar T2\*-weighted images with BOLD contrast. Functional images were acquired in four runs containing 144 volumes each, acquired every 2.5 s, TE: 30 ms, FA 90°. Volumes contained 40 slices, matrix size 64 x 64, voxel size 4.0 x 4.0 x 4.0 mm<sup>3</sup>.

*Data analysis.* The methods for data analysis were the same as in the studies by Monchi and colleagues (Monchi, Petrides, Mejia-Constain, & Strafella, 2007; Monchi, Petrides, Petre, Worsley, & Dagher, 2001) and made use of the fMRIstat software developed by Worsley *et al.*, (2002; see also Worsley, 2005). The first three frames in each run were discarded. Images from each run were first realigned to the fourth frame for motion

correction and smoothed using a 6-mm full-width half-maximum (FWHM) isotropic Gaussian kernel. The statistical analysis of the fMRI data was based on a linear model with correlated errors. The design matrix of the linear model was first convolved with a difference of two gamma hemodynamic response functions timed to coincide with the acquisition of each slice. The correlation structure was modeled as an autoregressive process. At each voxel, the autocorrelation parameter was estimated from the least squares residuals, after a bias correction for correlation induced by the linear model. The autocorrelation parameter was first regularized by spatial smoothing and was then used to “whiten” the data and the design matrix. The linear model was re-estimated using least squares on the whitened data to produce estimates of effects and their standard errors. The resulting effects and standard effect files were then spatially normalized by non-linear transformation into the MNI standard proportional stereotaxic space, which is based on that of Talairach and Tournoux (1988), using the Collins, Neelin, Peters, and Evans (1994) algorithm. Anatomical images were also normalized to the MNI space using the same transformation.

In a second step, runs and subjects were combined using a mixed effects linear model for the data taken from the previous analysis. A random effects analysis was performed by first estimating the ratio of the random effects variance to the fixed effects variance, then regularizing this ratio by spatial smoothing with a Gaussian filter. Intergroup analyses were performed by direct comparisons using the effects and standard deviations of all individuals from both groups. The amount of smoothing was chosen to achieve 100 effective degrees of freedom (Worsley, 2005; Worsley *et al.*, 2002). Statistical maps were thresholded at  $p < .05$ , correcting for multiple comparisons by using the minimum of the Bonferroni

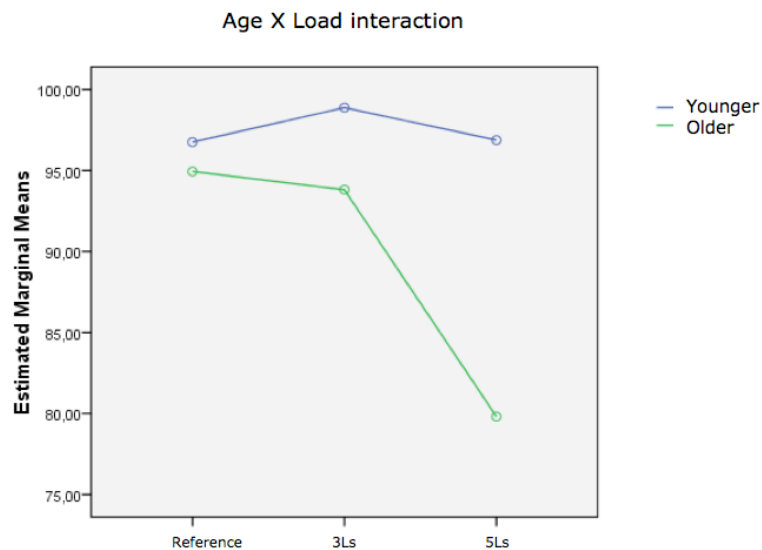
correction and random field theory result in the single group analysis. This yields a threshold of  $t > 4.80$  for a single voxel or a cluster size  $> 540 \text{ mm}^3$  for a significance assessed on the spatial extent of contiguous voxels (Friston *et al.*, 1995).

## RESULTS

### *Behavioral Results*

A 2 x 3 ANOVA examined the effects of group (younger versus older) and attentional load (reference versus low load: 3 letters versus high load: 5 letters) on accuracy (% correct), with repeated measures on attentional load. The ANOVA revealed an age-by-load interaction [ $F(2,60) = 22.37, p < .001$ ]. There was a significant main effect of attentional load [ $F(2,30) = 27.85, p < .001$ ] and a significant main effect of age [ $F(1,30) = 17.04, p < .001$ ]. This suggests that normal aging affects visual selective attention, even though the elderly subjects maintain a good level of performance. However, the least significant difference post hoc method for the older group revealed, as in the younger group, no significant difference between the reference condition and the lowest load level [ $p = .262$ ], while accuracy was significantly lower in the highest than in the lowest attentional load level [ $p < .001$ ] of the letter-matching task. The older and younger groups' performance on the uppercase-judgment task did not differ significantly [94.9% vs. 96.8%,  $p = .19$ ; coefficient of variation  $C_v = 0.03$  vs. 0.05, respectively], but the older group performed significantly worse than the young group on both the three-item condition [93.8% vs. 98.9%,  $p = .002$ ;  $C_v = 0.06$  vs. 0.01, respectively] and the five-item condition [79.8% vs. 96.9%,  $p < .001$ ;  $C_v = 0.18$  vs. 0.03, respectively] of the letter-matching task. It is

noteworthy that the detrimental effect of age clearly appears to be exacerbated by the increase in task demand, as well as by variability, as indexed by the coefficient of variation  $C_v$ . (See table 1 and figure 1.)



**Figure 1: Behavioral performance on reference and letter-matching tasks.** Age effects (green line: older group; blue line: younger group) on performance accuracy (% correct) for the reference task (case judgment on 3-letter display) vs. 3-letter-shape matching condition (3Ls; low load: three-letter display) vs. 5-letter-shape matching condition (5Ls; high load: five-letter display).

### *Imaging Results*

*Three-letter condition vs. reference condition.* In the younger group, we found significantly increased activity in the bilateral anterior cingulate cortex (BA 24 and 32), bilateral inferior frontal gyrus (BA 6 and 44), right insula and bilateral superior temporal gyrus (BA 22 and 42). Significant activation was also found bilaterally in the putamen and caudate nucleus. In the older group, a greater frontal contribution was observed: the bilateral anterior frontal gyrus (BA 8 and 9) was also found to be significantly activated, together with the anterior

cingulate cortex (BA 24), right putamen and caudate nucleus. The intergroup comparison revealed an anterior shift in activity for the older group. Significantly increased activity was observed in the older group compared to the younger group in the right superior frontal cortex (BA 9) and in the right anterior cingulate cortex (BA 24). The reverse comparison did not elicit any significant difference. (See table 2).

3Ls vs. Ref Gyrus	BA	Younger					Older					Younger vs. Older					Older vs. Younger				
		x	y	z	T	size	x	y	z	T	size	x	y	z	T	size	x	y	z	T	size
Superior frontal	9L						-12	52	38	5.08	>5000										
	9R						12	56	34	3.69	s.c.						4	50	40	3.73	3944
	8L						-20	48	30	4.36	s.c.										
	8R						28	48	36	5.26	s.c.										
Anterior cingulate	32L	-8	52	6	4.91	2408															
	32R	4	52	8	3.98	s.c.															
	24L						-8	28	22	4.34	>5000										
	24R	4	32	18	3.55	728	4	26	36	5.25	s.c.						4	26	36	4.83	3944
Inferior frontal	44/6 L	-62	-2	20	4.46																
		60	2	20	3.86	>5000															
Insula	45/47R	38	-12	20	4.53	>5000															
Superior temporal	42L	-62	-26	8	4.8	>5000															
	42R	68	-16	8	4.24	>5000															
	22L	-50	-6	4	3.87	>5000															
	22R	62	-6	4	4.57	>5000															
	20R																50	-36	-16	4.4	880
	21R																68	-44	0	4.13	656
Caudate nucleus	L	-12	16	6	3.69	>5000															
	R	16	18	4	4.14	2904	16	18	8	5.05	3216										
Putamen	L	-26	8	-2	5.47	>5000															
	R	24	4	-8	4.92	2904	24	16	0	3.79	3216										

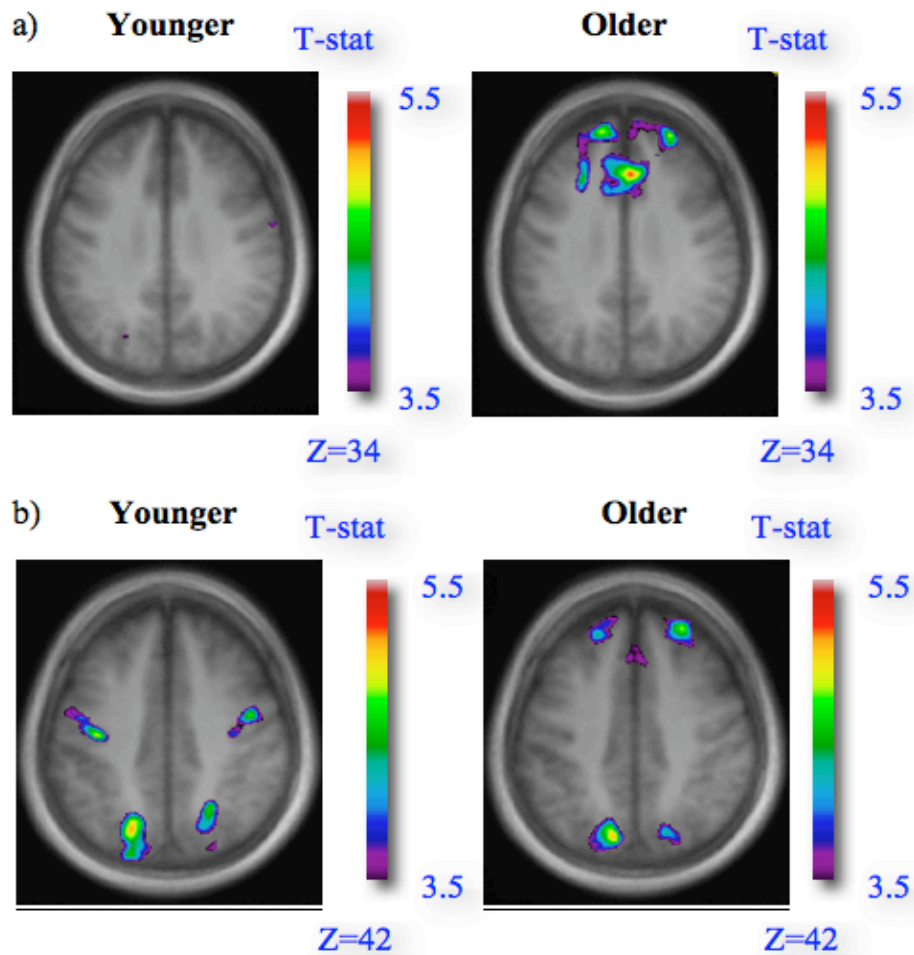
**Table II: Three-letter-shape matching condition vs. reference condition.** Abbreviations: s.c. = same cluster; BA = Brodmann's area; L = Left; R = Right; Ls = Letter-shape matching task; 3 = Low load; Ref = Reference task.

*Five-letter condition vs. reference condition.* In the younger group, we found significantly increased activity in the right frontal medial gyrus (BA 9), bilateral cingulate (BA 32), premotor (BA 6), parahippocampal, superior parietal (BA 7) and occipital (BA 18 and 19) cortex. We also found significant activation in the right superior temporal cortex (BA 22), left hippocampus, bilateral caudate nuclei, and left putamen. In the older group, significantly increased activity was also found in the bilateral superior frontal gyrus (BA 8 and 9), similarly to the three-letter condition, and additional peaks of activation were found in the anterior cingulate cortex (BA 32) and superior parietal (BA 7) lobule. The intergroup comparison revealed significant activity increases in the hippocampus and parahippocampal cortex, as well as in the occipital cortex (BA 18 and 19), in the younger group compared with the older one. A single cluster of significant activation was found in the reverse comparison (older vs. younger group) in the right superior frontal cortex (BA 6). (See table 3.)



5Ls vs. Ref Gyrus	BA	Younger					Older					Younger > Older					Older > Younger				
		x	y	z	T	size	x	Y	z	T	size	x	y	z	T	size	x	y	z	T	Size
Superior frontal	9R						28	50	36	4.72	3984										
	8R						26	44	52	4.67	s.c.										
	8L						-20	40	42	4.06	968										
Frontal medial	9R	18	44	18	5.17	>5000	20	44	20	3.49	3984										
	32L	-6	26	32	5.52		-8	26	20	5.24	>5000										
	32R	4	30	24	4.28	>5000	8	30	30	4.48	>5000										
Superior frontal	6R																6	28	56	3.92	920
Premotor	6L	-46	-4	38	3.48	944															
	6R	44	-6	44	4.45	1704															
Temporal sup.	22R	60	-6	8	4.53																
Hippocampus	L	-28	-38	-2	4.64	1352						-20	-48	-6	3.51	920					
Parahippocampal	L	-18	-50	-4	3.48	2736						-14	-52	0	3.78	920					
	R	14	-48	-2	4.87	s.c.						14	-44	0	5.59	2112					
Superior parietal	7L	-22	-64	52	5.51	>5000	-16	-76	48	5.71	>5000										
	7R	22	-60	40	4.56	4824	18	-74	40	4.12	1144										
Occipital	19L	-40	-86	24	5.58	>5000															
	19R	36	-84	24	5.64	>5000						32	-88	30	3.40	1136					
	18R											20	-98	26	4.63	1136					
	18L	-20	-102	12	5.24	>5000						-20	-102	12	4.26	1024					
Caudate nucleus	R	18	12	22	5.1	>5000															
	L	-16	8	20	4.7	>5000															
Putamen	L	-24	6	-6	4.81	>5000															

**Table III: Five-letter-shape matching condition vs. reference condition.** Abbreviations: s.c. = same cluster; BA = Brodmann's area; L = Left; R = Right; Ls = Letter-shape matching task; 5 = High load; Ref = Reference task.



**Figure 2: Patterns of brain activity across letter matching and reference tasks.** (a) Three-letter matching condition vs. reference condition: according to the neural compensation hypothesis of CR, the regions underlying task performance differ in younger and older subjects. The older subjects use the bilateral frontal superior gyri and the cingulate gyrus (right) more than the younger subjects (left), similar to the PASA phenomenon. (b) Five-letter matching condition vs. reference condition: significantly increased activity was also found in the older group in the bilateral superior frontal gyrus, similar to the three-letter condition, but additional peaks of activation were found in superior parietal gyrus, similar to the younger group. The anatomical MRI images are the average of the T1 acquisitions of the 16 younger subjects (left) and the 16 older subjects (right) transformed into stereotaxic space. The color scale represents the T statistic.

*Five-letter condition vs. three-letter condition.* In the younger group, we found significant activation in the right insula and anterior cingulate cortex (BA 32), supplementary motor area (BA 6), bilateral precuneus (BA 7) and middle occipital gyri (BA 19). In the older group, we found significant activation only in the bilateral precuneus (BA 7). The intergroup comparison revealed no significant difference in the reverse comparison. (See table 4.)

5Ls vs. 3Ls Gyrus	BA	Younger					Older					Younger vs. Older					Older vs. Younger					
		x	y	z	T	size	x	y	z	T	size	x	y	z	T	size	x	y	z	T	size	
Insula	47R	28	26	2	4.42	736																
Anterior cingulate	32R	10	26	32	4.70	2208																
Superior frontal	6	2	18	50	4.59	S.c.																
Precuneus	7L	-16	-86	46	6.04	>5000	-16	-80	44	4.99	3176											
	7R	12	-84	40	4.67	>5000	18	-74	48	4.80	2080											
Middle occipital	19L	-28	-96	22	6.20	>5000																
	19R	34	-84	26	5.04	>5000																

**Table IV: Load effect, five-letter-shape condition vs. three-letter-shape matching condition.** Abbreviations: s.c. = same cluster; BA = Brodmann’s area; L = Left; R = Right; Ls = Letter-shape matching task; 3 = Low load; 5 = High load. \* Significant at  $p < .0001$  non-corrected.

## DISCUSSION

The goal of this study was to examine the coexistence and generalization to attentional processing of competing models of age-related activation patterns in successful aging. By manipulating the task demand, we intended to determine whether the age-related reorganization would be characterized by an inter-hemispheric pattern or an intra-hemispheric one, and whether neural reserve or neural compensation underlies this pattern. Across the task, we found an intra-hemispheric age-related reorganization pattern underlain

by a complex dynamic involving both neural compensation and neural reserve. First, in agreement with the neural compensation hypothesis and the PASA phenomenon, the older adults used more bilateral frontal areas than younger ones at the lowest demand level, presumably to maintain performance in response to age-related neural decline. Because frontal brain regions are associated with executive functions, not sensory functions, this would be consistent with older adults employing higher-level activation to compensate for a sensory decline. Second, supporting the neural reserve hypothesis, we found that, as demand increased from the low- to high-load conditions, both groups showed more bilateral posterior activation in the parietal gyrus. In other words, posterior regions were recruited to cope with increased task demands in both groups. Our results are in favor of the successive emergence of neural mechanisms in response to cognitive challenges in older subjects. First, the neural compensation mechanism applies, as frontal areas are recruited to aid in task performance. Second, when the limited capacity of this neural compensation mechanism has reached its limit with increasing task demands, neural reserve comes in to help achieve the task. At this high level of attentional load, the elderly subjects used the same mechanism as the younger ones (recruitment of posterior regions), even though the older group had already recruited a compensation mechanism. These results show that neural reserve may support neural compensation in coping with increasing task demands. Thus, comparison of activation patterns across different levels of complexity shows that the mechanisms applied to adapt to increasing complexity show more flexibility and less rigidity in their deployment than previous studies on aging would claim. While it would have been more logical to assume that the neural compensation mechanism is applied once neural reserve is exhausted, our work shows that the reserve mechanism can still back up

the compensation mechanism if the task requirements make it necessary and individual capacity permits it.

### *Age-Related Neural Compensation*

In the three-letter vs. reference condition contrast, reflecting the low attentional condition (see figure 2a), the patterns underlying task performance differed in the younger and older groups. The older group showed greater anterior frontal activity bilaterally (BA 8 and 9; dorsolateral prefrontal cortex) during the visual letter-matching task, while the younger group showed greater activation in the bilateral inferior frontal gyrus (Broca's Area 44/6) and bilateral superior temporal gyrus (BA 22 and 42). Consistent with the compensation view of the PASA phenomenon, the "over-recruitment" of the PFC found in older subjects and not in younger ones is associated with maintaining performance in the older group. We claim that the PASA reflects more a dynamic phenomenon illustrated by increased activation in the frontal regions than a strict dichotomy based on increased activation in frontal regions with a "total absence" of activation in posterior regions in older adults. Thus, the fact that elderly adults may also engage the parietal regions in the reference condition is not incompatible with the presence of a PASA phenomenon. The presence of the PASA is also supported by the intergroup comparison (see Reference vs. three-letter task contrast). In this case, the PASA is supported by the younger-older intergroup comparison, which shows the presence of a large cluster (3944) in the frontal regions and anterior cingulate gyrus (BA9 and BA24) in older subjects. This pattern fits the compensatory reallocation model, inasmuch as greater prefrontal activity in the older group relative to the younger group reflects the dynamic reallocation of resources to maintain task

performance in response to altered function in the aging brain (Cabeza, 2004; Grady, Yu, & Alain, 2008; Mattay *et al.*, 2006; Reuter-Lorenz & Cappell, 2008). Prefrontal activity is called upon to maintain proficient task performance in older adults (Rajah & D'Esposito, 2005). Thus, we found that neural compensation implies an intra-hemispheric pattern similar to the PASA phenomenon more than an inter-hemispheric one. Another explanation of this phenomenon focuses on the cognitive aspects: Madden (2007) suggested that this increased activation in the frontal lobe during visual search tasks may represent an age-related increase in the top-down attention-control processes mediated by these regions. This age-related increase in top-down attention (endogenous, cognitively driven) may represent a compensatory response to an age-related decline in the efficiency of bottom-up visual processing (exogenous, stimulus-driven). However, we have not yet explored the direct correlations between the dynamics (decrease and increase) of activation and performance, as Davis *et al.*, (2007) did.

Our results confirmed the previous research suggesting that, during visual search and discrimination tasks, older adults place greater emphasis than younger ones on top-down attention mediated by PFC regions (Madden, 2007). The younger group showed greater activation in the bilateral inferior frontal gyrus and bilateral superior temporal gyrus, known to underlie bottom-up processes (Corbetta & Shulman, 2002). The present result is also compatible with the recent “load-shift model,” which Velanova, Lustig, Jacoby, and Buckner (2007) initially formulated to explain changes in memory retrieval, suggesting that it may apply to a wider range of cognitive activities. They suggest that the age-related shift to late-selection processing may serve as a “general principle” that also explains changes in low-level perception (Park *et al.*, 2004). This core hypothesis of their model is very

analogous to the hypothesis that elderly subjects rely more on top-down attentional control to maintain efficiency in visual tasks (e.g., Madden *et al.*, 2007; Madden, Whiting, Spaniol, & Bucur, 2005). To explain the development of compensation during memory retrieval in aging, Velanova *et al.*, (2007) proposed a change in balance between early and late allocation of resources with aging. They suggest that optimal executive function is accomplished by an efficient and flexible collection of control processes that can constrain processing through top-down mechanisms prior to engaging individual processing events (early selection), as well as sequential, elaborated processes that edit information (late selection). Young adults likely emphasize one or both of these control strategies, with maximal use of early-selection processes. It is plausible that in aging, as executive function diminishes, older adults become less and less effective at implementing early-selection processes to constrain retrieval; as a compensatory mechanism, they shift to cognitively expensive late-selection processes.

#### *Neural Compensation, Neural Reserve and Attentional Load*

When the task demand increased, the activation patterns differed between the age groups, involving a frontoparietal network in the older group and parieto-occipital areas in the younger one. During the high-load letter-matching condition with five letters in the display (see figure 2b), younger participants showed greater activation in middle occipital gyri (BA 18 and 19), while the older subjects involved the superior frontal gyri (BA 8 and 9), similarly to the three-letter condition. Our result, showing that, at both the high load level and the lowest load level, the older participants used the PFC, which is not normally used by younger participants, supports the neural compensation hypothesis even though the

older adults performed worse than the younger participants. This result is in line with studies that have found an age-related decrease in occipital activity, coupled with an age-related increase in PFC activity, suggesting that older participants compensated for visual processing deficits by recruiting higher-order cognitive processes. Although the elderly subjects' performance was significantly worse than that of the younger adults, they maintained a good level of performance (80% accuracy). This is likely the reason why we did not observe any decrease in activation of the PFC in high-demand conditions, as previous studies had, using WM load rather than perceptual load manipulations (for a review, see Reuter-Lorenz & Cappell, 2008). In these studies, which suggest that a resource ceiling is reached with increasing demand, the PFC is underactivated in older subjects, whose performance becomes impaired. Our results are more compatible with the less stringent view of compensation proposed by Stern (2009), termed the "neural compensation to maintain performance" hypothesis, than with the "compensation to improve performance" hypothesis proposed by Cabeza (2004) and Davis *et al.*, (2007), which requires correlations between underactivation, overactivation and performance. Stern (2009) refers to neural compensation when older people recruit compensatory networks not used by younger adults but still perform worse than the latter. While the alternative network may support continued performance, it may not be as efficient as the primary network, and older people who are required to use it perform worse. This form of compensatory activation has been noted by many investigators (Grady *et al.*, 1994; Madden *et al.*, 1997; Reuter-Lorenz, 2000). Moreover, the need to consider a mirror relationship between age-related change and maintaining performance (no significant behavioral difference was found between younger and older participants) in order to propose a compensatory



hypothesis would entail in our study that the PASA phenomenon is compensatory at the lowest load level and deleterious at the highest load level. This interpretation is not coherent with all the results of our study.

Otherwise, as illustrated in figure 2 and mentioned above, posterior regions (BA 7) are recruited to cope with increased task demands in both groups, suggesting that both young and elderly adults call upon neural reserve. Indeed, additional peaks of activation were found in the superior parietal gyrus (BA 7) for both groups; this probably reflects the same bringing into play of the parietal site of the visuo-attentional control network (mainly the superior parietal lobule) to modulate occipital and temporal visual processing systems as the quantity of stimuli to filter augments, in both age groups. Similar to the younger subjects, the older subjects' parietal areas respond to increased task demand. The key point in this result is that the older participants still have the capacity to recruit the parietal gyrus to cope with increasing task demand even though they engage the frontal superior gyri in the lowest demand condition. The older adults first make use of frontal compensation and then augment parietal neural reserve in high-demand situations. Consistent with the neural reserve hypothesis, these results show that both groups recruit the same regions (dorsal parietal cortical areas) to cope with increasing cognitive demands. The pattern reported in the highest-load condition in the older adults, showing that parietal areas respond to increased task demand even though these participants also recruit the frontal superior gyri to compensate, starting at the lowest level of task demand, suggests that mechanisms of both neural compensation and neural reserve can act together to cope with increasing task demand. This result suggests that, when the capacity of the neural compensation mechanism has reached its limit with increasing task demands, elderly people recruit a

neural reserve mechanism that young people are also able to make use of, when necessary. The concurrent use of both neural compensation and neural reserve to cope with increasing task demands suggests that the neural substrate of CR in aging is based on a more flexible and adaptive neural process than was previously hypothesized.

Since performance was significantly worse for the older than the younger group, it is reasonable to speculate that this neural substrate operates less efficiently and at a lower capacity in the older than in the younger participants. Along the same lines, the meta-analysis by Verhaeghen and Cerella (2002) does not support the supposition that there is a global age-related decline in selective attention, but underscores a specific decline in dual-task performance and global task-switching, and also suggests that the sensitivity to load increase augments with age, more than would be explained by the general slowing in information processing (Salthouse, 1996).

Similarly to our findings at the lowest load level, we found an intra-hemispheric pattern, also characterized by a PASA phenomenon, involving a frontoparietal network in the older group and parieto-occipital areas in the younger subjects. Thus, at high cognitive demand levels, age-related reorganization for attentional processing shows more intra-hemispheric than inter-hemispheric reorganization. These findings also support Davis *et al.*'s suggestion (2007) that the PASA phenomenon represents a compensation mechanism related to age rather than task difficulty. Indeed, by manipulating the task demands, our study dissociated the effects of aging from those of task difficulty in the context of this phenomenon. Specifically, we found an increase in activation in the posterior regions to cope with increasing task demand in older participants, and not the PFC activation that would have occurred if the PASA phenomenon were related to task difficulty.

In conclusion, the present study suggests that, in the context of visual selective attention, the neural substrate of CR in aging is based on a flexible, adaptive neural response within the frontoparietal network, which highlighted the intra-hemispheric dimension more than the inter-hemispheric one. The modification of the allocation of attentional resources in healthy aging shows a flexibility that can probably interact with the maintenance of other neurocognitive functions such as memory and language, which systematically seek and rely on the commitment of attentional resources.

## REFERENCES

- Ansado, J., Faure, S., & Joannette, Y. (2009). Le cerveau adaptatif: rôle du couplage interhémisphérique dans le maintien des habiletés cognitives avec l'âge et découplage dans la MA? *Revue de Neuropsychologie, 1*, 159–169.
- Banich, M. T. (1998). The missing link: The role of interhemispheric interaction in attentional processing. *Brain and Cognition, 36*, 128–157.
- Banich, M.T. & Weissman, D.H. (2000). One of twenty questions for the twenty-first century: How do brain regions interact and integrate information? *Brain & Cognition, 42*, 29-32.
- Braver, T. S., Barch, D. M., Keys, B. A., Carter, C. S., Cohen, J. D., Kaye, J. A., *et al.*, (2001). Context processing in older adults: Evidence for a theory relating cognitive control to neurobiology in healthy aging. *Journal of Experimental Psychology: General, 130*, 746–763.
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in old adults: The HAROLD model. *Psychology and Aging, 17*, 85–100.
- Cabeza, R. (2004). Cognitive neuroscience of aging: The birth of a new discipline. In R. Cabeza, L. Nyberg, & D. C. Park (Eds.). *Cognitive neuroscience of aging: Linking cognitive and cerebral aging* (pp. 3–19). New York: Oxford University Press.
- Cappell, K., Gmeindl, L., & Reuter-Lorenz, P. A. (2006). Age differences in DLPFC recruitment during verbal working memory maintenance depend on memory load. Paper presented at the annual meeting of the Society for Neuroscience, Atlanta, GA, November.

- Collins, D. L., Neelin, P., Peters, T. M., & Evans, A. C. (1994). Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *Journal of Computer Assisted Tomography*, *18*, 192–205.
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*, 201–215.
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2007). Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cerebral Cortex*, *18*, 1201–1209.
- De Fockert, J. W., Rees, G., Frith, C., & Lavie, N. (2001). The role of working memory in visual selective attention. *Science*, *291*, 1803–1806.
- Dennis, N. A., & Cabeza, R. (2008). Neuroimaging of healthy cognitive aging. In F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Eds.), *Handbook of aging and cognition, Third edition* (pp. 1–54). New York: Psychology Press.
- Driver, J., & Frackowiak, R. S. J. (2001). Neurobiological measures of human selective attention. *Neuropsychologia*, *39*, 1257–1262.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*, 189–198.
- Forster, S., & Lavie, N. (2008). Failures to ignore entirely irrelevant distractors: The role of load. *Journal of Experimental Psychology: Applied*, *14*, 73–83.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J.-P., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. J. (1995). Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*, *2*, 189–210.

- Grady, C. L., Maisog, J. M., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Mentis, M. J., Salerno, J. A., Pietrini, P., *et al.*, (1994). Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location. *Journal of Neurosciences*, *14*, 1450–1462.
- Grady, C. L., McIntosh, A. R., Bookstein, F., Horwitz, B., Rapoport, S. I., & Haxby, J. V. (1998). Age-related changes in regional cerebral blood flow during working memory for faces. *NeuroImage*, *8*, 409–425.
- Grady, C. L., McIntosh, A. R., & Craik, F. (2005). Task-related activity in prefrontal cortex and its relation to recognition memory performance in young and old adults. *Neuropsychologia*, *43*, 1466–1481.
- Grady, C. L., Yu, H., & Alain, C. (2008). Age-related differences in brain activity underlying working memory for spatial and nonspatial auditory information. *Cerebral Cortex*, *18*, 189–199.
- Itti, L., Koch, C., & Niebur, E. (1998). A model of saliency-based visual attention for rapid scene analysis. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, *20*, 1254–1259.
- Lavie, N., Hirst, A., de Fockert, J. W., & Viding, E. (2004). Load theory of selective attention and cognitive control. *Journal of Experimental Psychology: General*, *133*, 339–354.
- Li, S. C., & Lindenberger, U. (1999). Cross-level unification: A computational exploration of the link between deterioration of neurotransmitter systems and dedifferentiation

- of cognitive abilities in old age. In L.-G. Nilsson & M. Markowitsch (Eds.), *Cognitive neuroscience of memory* (pp. 104–146). Toronto, ON: Hogrefe & Huber.
- Liu, T. T., Frank, L. R., Wong, E. C., & Buxton, R. B. (2001). Detection power, estimation efficiency, and predictability in event-related fMRI. *NeuroImage*, *13*, 759–773.
- Logan, J. M., Sanders, A. L., Snyder, A. Z., Morris, J. C., & Buckner, R. L. (2002). Underrecruitment and nonselective recruitment: Dissociable neural mechanisms associated with aging. *Neuron*, *33*, 827–840.
- Madden, D. J. (2007). Aging and visual attention. *Current Directions in Psychological Science*, *16*, 70–74.
- Madden, D. J., Spaniol, J., Whiting, W. L., Bucur, B., Provenzale, J. M., Cabeza, R., *et al.*, (2007). Adult age differences in the functional neuroanatomy of visual attention: A combined fMRI and DTI study. *Neurobiology of Aging*, *28*, 459–476.
- Madden, D. J., Turkington, T. G., & Provenzale, J. M. (1997). Selective and divided visual attention: Age-related changes in regional cerebral blood flow measured by H2 15O PET. *Human Brain Mapping*, *5*, 389–409.
- Madden, D. J., Whiting, W. L., Spaniol, J., & Bucur, B. (2005). Adult age differences in the implicit and explicit components of top-down attentional guidance during visual search. *Psychology and Aging*, *20*, 317–329.
- Mattay, V. S., Fera, F., Tessitore, A., Hariri, A. R., Berman, K. F., Das, S., *et al.*, (2006). Neurophysiological correlates of age-related changes in working memory capacity. *Neuroscience Letters*, *392*, 32–37.

- Maylor, E., & Lavie, N. (1998). The influence of perceptual load on age differences in selective attention. *Psychology and Aging, 13*, 563–573.
- Monchi, O., Petrides, M., Mejia-Constain, B., & Strafella, A. (2007). Cortical activity in Parkinson's disease during executive processing depends on striatal involvement. *Brain, 130*, 233–244.
- Monchi, O., Petrides, M., Petre, V., Worsley, K., & Dagher, A. (2001). Wisconsin card-sorting revisited: Distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related fMRI. *Journal of Neuroscience, 21*, 7733–7741.
- Muggleton, N., Lamb, R., Walsh, V., & Lavie, N. (2008). Perceptual load modulates visual cortex excitability to magnetic stimulation. *Journal of Neurophysiology, 100*, 516–519.
- Park, D. C., Polk, T. A., Park, R., Minear, M., Savage, A., & Smith, M. R. (2004). Aging reduces neural specialization in ventral visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 101*, 13091–13095.
- Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: Aging and neurocognitive scaffolding. *Annual Review of Psychology, 60*, 173–196.
- Paxton, J. L., Barch, D. M., Racine, C. A., & Braver, T. S. (2008). Cognitive control, goal maintenance, and prefrontal function in healthy aging. *Cerebral Cortex, 18*, 1010–1028.
- Rajah, M. N., & D'Esposito, M. (2005). Region specific changes in prefrontal function with age: A review of PET and fMRI aging studies on working memory and episodic memory. *Brain, 128*, 1964–1983.



- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. (2008). Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current Directions in Psychological Science, 17*, 177–182.
- Reuter-Lorenz, P. A., Jonides, J., Smith, E., Hartley, A., Miller, A., Marshuetz, C., *et al.*, (2000). Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. *Journal of Cognitive Neuroscience, 12*, 174–187.
- Reuter-Lorenz, P. A., Stanczak, L., & Miller, A. (1999). Neural recruitment and cognitive aging: Two hemispheres are better than one especially as you age. *Psychological Science, 10*, 494–500.
- Rypma, B., & D'Esposito, M. (2000). Isolating the neural mechanisms of age-related changes in human working memory. *Nature Neuroscience, 3*, 509–515.
- Salthouse, T. A. (1996). A processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review, 103*, 403–428.
- Salthouse, T. A. (2009). When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiology of Aging, 30*, 507–514.
- Stern, Y. (2003). The concept of cognitive reserve: A catalyst for research. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 25*, 589–593.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia, 4*, 2015–2028.
- Stern, Y., Habeck, C., Moeller, J., Scarmeas, N., Anderson, K. E., Hilton, H. J., *et al.*, (2005). Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cerebral Cortex, 15*, 394–402.

- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. M. Rayport, trans. New York: Thieme Medical Publishers.
- Velanova, K., Lustig, C., Jacoby, L. L., & Buckner, R. L. (2007). Evidence for frontally mediated controlled processing differences in older adults. *Cerebral Cortex, 17*, 1033–1046.
- Verhaeghen, P., & Cerella, J. (2002). Aging, executive control, and attention: A review of meta-analyses. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 26*, 849–857.
- Worsley, K. J. (2005). Spatial smoothing of autocorrelations to control the degrees of freedom in fMRI analysis. *NeuroImage, 26*, 635–641.
- Worsley, K. J., Liao, C., Aston, J., Petre, V., Duncan, G. H., Morales, F., *et al.*, (2002). A general statistical analysis for fMRI data. *NeuroImage, 15*, 1–15.
- Yantis, S. (2008). The neural basis of selective attention: Cortical sources and targets of attentional modulation. *Current Directions in Psychological Science, 17*, 86–90.

## **Chapitre IV - Article 3**

### **Load-Dependent Posterior-Anterior Shift in Aging in Complex Visual Selective Attention Situations**

## ARTICLE 3

# **LOAD-DEPENDENT POSTERIOR-ANTERIOR SHIFT IN AGING IN COMPLEX VISUAL SELECTIVE ATTENTION SITUATIONS**

Jennyfer ANSADO, Oury MONCHI, Nourane ENNABIL,  
Thomas JUBAULT, Sylvane FAURE & Yves JOANETTE

*Soumis à European Journal of Neurosciences.*

Load-Dependent Posterior-Anterior Shift in Aging in Complex  
Visual Selective Attention Situations

Jennyfer ANSDADO, Oury Monchi, Nourane Ennabil, Thomas Jubault,  
Sylvane Faure, & Yves Joanette

## **ABSTRACT**

The cognitive reserve hypothesis proposes that the brain actively attempts to cope with age-related changes by using pre-existing cognitive networks (neural reserve) or enlisting compensatory processes (neural compensation). In a context of visual selective attention, the current study compared task-related activation with BOLD fMRI signals in younger (N = 16) and older (N = 16) adults using a letter-name-matching task with two attentional load levels. In the low-load condition, the target letter might share the same identity (e.g., a/A) with one of two probes in the display, while in the high-load condition the display included four probes. The results suggest that there is an age-related change within the frontoparietal network that underlies visual selective attention processing. In the low-load condition, the older group needed to recruit more bilateral frontal regions to successfully perform the task, while the younger participants recruited more bilateral occipital regions, in agreement with the PASA phenomenon and the neural compensation hypothesis of cognitive reserve. In addition, in the high-load condition, we found a load-dependent posterior-anterior shift in the older participants that was not present in the younger ones, involving the anterior part of the cingulate cortex. By showing a load-dependent PASA, our study indicates that the PASA phenomenon is supported more by the compensation mechanism (solicited exclusively in older participants) than by reserve (task-demand-related). The mechanism appears to be flexible, adaptive and deployed depending on the cognitive demand.

**KEYWORDS:** Selective attention, aging, neural compensation, frontal activation, task demand, adaptive neural response, fMRI.

## INTRODUCTION

Healthy aging is associated with a wide variety of disturbances in the structure and function of the human brain. The concept of cognitive reserve (CR; Stern, 2009) was introduced to explain individual differences in handling the challenge of aging, and the possibility of successful cognitive aging despite these age-related changes. Stern proposes to distinguish two underlying mechanisms: neural reserve assumes the use of pre-existing brain networks, which are more efficient and less susceptible to disruption by age-related changes, whereas neural compensation refers to the existence of presumed alternative networks, which would compensate for lost cognitive efficiency. The aim of the present study was to investigate how and to what extent these neural mechanisms contribute to coping with increasing task demands in healthy aging in complex situations that demand visual selective attention. To do this, we used a letter-name-matching task that required verbal processing and presented several attentional load levels.

To date, the cognitive neuroscience of aging has concentrated more on memory than on attentional or control processes. However, healthy aging is accompanied by difficulties in situations characterized by high attentional demands: studies have documented declines in endogenous attention in complex perceptual situations (e.g., perceptual conflict); in maintaining, coordinating and controlling performance of multiple tasks (e.g., shifting situations); and in holding task-relevant information online while filtering out task-irrelevant information. Some explanations attribute these limitations to dysfunctions of the central executive of working memory (WM), particularly affecting updating of information and inhibition (Hasher *et al.*, 1999), whereas others claim that there are specific limitations on attentional processes (for a review, see Lavie, 2005). In the case of selective attention,

meta-analyses do not support a global age-related decline. Indeed, Verhaeghen and Cerella (2002) found evidence of an age-related specific decline in dual-task performance and global task-switching, but not for selective attention and local task-switching difficulties. A noteworthy finding regarding the impact of demand augmentation was that the sensitivity to load increased with age, to an extent greater than what would be explained by the general slowing in information processing (Salthouse, 1996). Similar conclusions have been reached concerning the dual-task cost, which is greater in older than in younger adults (Verhaeghen *et al.*, 2003). There is evidence that the capacity for attentional filtering declines with age (with divergent findings but still sufficient evidence of a decline in selective attention; Madden & Langley, 2003), as does the ability to switch and manage dual tasks; however, there is a potential for adaptive flexibility in normal aging.

The cerebral counterparts of these behavioural effects are still poorly understood, as current aging research has just began to explore the relationships between measures of brain function and measures of visual attention efficiency. In young healthy adults, the neural substrates of these effects appear to involve a large set of cerebral regions, each of which makes a distinct contribution to the control of visual selective attention (Yantis, 2008). The frontoparietal network (frontal eye field between BA 4, 6 and 8 and supplementary eye field in the upper part of the paracentral sulcus; into the mesial area (BA 6), together with the superior parietal lobule (BA 7) and intraparietal sulcus) is hypothesized to be the control component (Driver & Frackowiak, 2001), generating preparatory states that specify the current target for selective attention and modulate the cortical activity in posterior sensory regions to favour some particular stimuli over others. The middle and ventral temporal cortex and visual cortex V1 to V4 (primary and extrastriate) are the targets of



these control signals (e.g., for animal studies, Thiele *et al.*, 2009). Recent reviews dealing with age-related changes (e.g., Grady, 2009) stress the reduction in activity in the visual regions, together with over-recruitment of both the frontal and parietal nodes of the network, observed when older people perform tasks that engage attention processes. As for changes in occipital regions (Davis *et al.*, 2008; Grady *et al.*, 1994), a meta-analysis (Spreng *et al.*, 2010) favours the idea that the engagement of frontal resources by older individuals may reflect a compensation for the reduced processing by visual cortices (more in terms of the elaboration of perceptual processing than of links with other higher-level processing types, such as executive ones). An emphasis on endogenous attention may help to compensate for the age-related loss of efficiency in exogenous visual processing (Madden *et al.*, 2007). As for the parietal node of the network, there is no evidence of systematic age-related differences. The question of whether these changes within the frontoparietal network are linked to compensation or neural inefficiency, and the possibility that some of them are compensatory, while others are not, remains open.

In this context, the performance of older persons and age-related changes can be conceived of as resulting from both deleterious changes in brain structure and physiology (for reviews, see Caserta *et al.*, 2009), and compensatory reorganization (for reviews, see Cabeza, 2005; Park & Reuter-Lorenz, 2009; Salthouse, 2009). Neuroimaging has in fact shown that neural reorganization makes it possible to cope with major age-related changes (Ansado *et al.*, 2009; Cabeza, 2004; Grady, 2008; Park & Reuter-Lorenz, 2009). One of the main determinants of the efficiency of this reorganization is the individual's CR (Stern, 2003). Within this theoretical framework, one can measure efficiency by the amount of task-related activation as a function of performance or task load; a more efficient network

should show less activation in order to produce the same (or better) level of performance. As for aging effects, young individuals should show less of an increase in expression as task demand increases than older ones.

Overall, then, CR depends on the ability to recruit brain networks in an effective way. However, Stern also distinguishes two forms of neural implementation of CR. The first form, ‘neural compensation’, refers to the possibility that older adults can use an alternative network to maintain performance. This alternative network is recruited to compensate for age-related neural changes, and individuals who are capable of recruiting it to a greater degree cope better with these changes. Many functional neuroimaging studies have shown that elderly individuals who maintained a given cognitive ability were characterized by some reorganization of the patterns of activation (Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults or HAROLD, Cabeza, 2002; Posterior-Anterior Shift in Aging or PASA, Grady *et al.*, 1994; see also Dennis, 2007). The PASA phenomenon could express the age-related reductions in occipital activity attributed to deficits in sensory processing and age-related increases in prefrontal cortex (PFC) activity to compensate for these deficits (Cabeza *et al.*, 2004; Grady *et al.*, 1994, 2005; Madden *et al.*, 1997; Reuter-Lorenz *et al.*, 2000). As for the cognitive side of the story, Madden (2007) suggests that this increased activation in the frontal lobes during cognitive tasks may represent an age-related increase in the top-down attentional-control processes (endogenous, cognitively driven) mediated by these regions. This may represent a compensatory response to the age-related decline in the efficiency of bottom-up visual processing (exogenous, stimulus-driven). To explain changes in the recruitment of early- versus late-selection processes that could compensate for this decline, Velanova *et al.*, (2007) developed the ‘load-shift model’ of cognitive

aging. The main hypothesis posits a change in balance between early and late allocation of resources as a result of aging. Optimal executive function is attained by an efficient and flexible collection of control processes that can constrain processing through top-down mechanisms prior to engaging individual processing events (early selection), as well as sequential, elaborated processes that edit information (late selection). In these authors' view, young adults likely emphasize one or both of these control strategies, with maximal use of early-selection processes, whereas older adults become less and less effective at implementing early-selection processes to constrain retrieval as executive function diminishes; as a compensatory mechanism, they shift to cognitively expensive late-selection processes.

In the second form of CR posited by Stern (2009), 'neural reserve', younger and older adults use the same pre-existing network but not with the same efficiency. In this case, a network underlying task performance may differ in its expression as a function of its efficiency or capacity. The network might be more efficient in the younger group such that less activation of the network is associated with similar or superior performance to that seen in the older group. Thus, greater activation might be seen in older people than in younger people for simple tasks and greater activation might be seen in the young individuals than in older people for complex tasks. In that case, the PASA phenomenon could also reflect a difference in task difficulty for participants. There is abundant evidence that the same cognitive tasks tend to be more demanding for older than for younger adults (Braver *et al.*, 2001; Grady *et al.*, 1998; Konishi *et al.*, 1998; Logan *et al.*, 2002; Rypma & D'Esposito, 2000). If this is the case, the age-determined change in the level of complexity could account, at least partially, for the phenomena associated with successful cognitive aging.

Furthermore, the possibility that the two mechanisms combine in older individuals performing a visual selective attention task suggests a more complex view than the assumption that the two mechanisms are mutually exclusive.

The study presented here investigated the nature of the neural substrate of CR in older adults tested in complex situations of visual selective attention that require verbal processing and present several attentional load levels. We developed a letter-name-matching task largely inspired by Banich (see Review Banich, 1998). This task requires a high degree of verbal processing because the name of the letter must be mentally generated in order to make the correct matching decision (e.g., a/A). It calls upon grapheme-level representation and computation, which are more abstract and more complex than computations limited to physical properties of the material (as in a letter-shape comparison). In addition, the task demand was parametrically varied in two conditions. In the low-load condition, the target letter might share the same identity (e.g., a/A) as one of two probes in the display (i.e., three letters in total), while in the high-load condition the display included four probes (i.e., five letters in total). Participants had to respond rapidly by indicating whether the letter appearing below the central fixation point (the target) was similar to one of the letters above (independently of case: i.e., they had to respond yes for an 'a/A' match). The five-letter condition is more computationally demanding than the three-letter condition because it requires the processing of two additional items and thus likely requires additional comparisons with the target before a decision can be reached. The reference condition was an uppercase-judgement task, which is less computationally demanding.

We compared young and older adult groups' behavioural and cerebral patterns with the aim of addressing three main questions: Can the aging brain adapt to increasing attentional demands and maintain its performance? Within the frontoparietal network, do older adults activate the same regions at the lowest task level as younger adults do to cope with increased task demand (i.e., neural reserve), or do they recruit alternative networks, not used by younger people, to compensate for lost cognitive efficiency (i.e., neural compensation)? Does the PASA phenomenon reflect a neural reserve or a compensation mechanism related to aging? Finally, we predicted that older participants would show increased bilateral recruitment within the frontoparietal network relative to young participants as the task becomes more demanding.

## **METHODS**

### *Participants*

A total of 32 healthy adults – 16 younger adults (8 males; age range: 18–30 years) and 16 older adults (8 males; age range: 60–75 years) – participated in the study. All participants were healthy, right-handed, native French speakers, with no history of neurological or psychiatric episodes and had normal or corrected-to-normal vision. (See Table 1 for participants' characteristics.) They were recruited from a pool of volunteers at the Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM) and gave written informed consent, which was reviewed and approved by the Scientific and Ethics Committees of the Regroupement Neuroimagerie Québec (RNQ) which follows the declaration of Helsinki and the recommendations of the tri-council of Canada. The selected

group of older participants performed within the normal range on the Mini-Mental Status Exam (> 27) and all other tasks in the battery: Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein *et al.*, 1975), Stroop-Victoria (Regard, 1981), and Trail Making Test Parts A & B (Reitan & Wolfson, 1985).

	Younger adults (N = 16)	Older adults (N = 16)
	M (SD)	M (SD)
<i>Demographic</i>		
Age	23.312 (3.42)	67.815 (3.21)
Gender (F:M)	8:8	8:8
Education (years)	17 (2.10)	18 (4.85)
<i>Neuropsychological</i>		
Edinburgh Inventory	91%	92%
MMSE	n/a	29 (0.74)
<i>Task performance</i>		
3Ln	93.9 (2.4)	87.6 (7.9)
5Ln	94.7 (4.4)	76.0 (13.3)
Ref	96.6 (2.7)	94.8 (4.6)
Total	96.1 (2.0)	86.3 (8.2)

**Table 1: Subjects' demographic and neuropsychological characteristics and task performance.**

### *Cognitive Task*

*Stimuli.* The items in the letter-name-matching and reference tasks were 13 letters, namely 10 consonants and 3 vowels: B, C, D, H, J, N, P, R, S, T and A, E, U. The letters appeared in white on a black background in Courier New Bold 40 and were presented simultaneously along the vertical mid-line of the screen. One of the letters was presented  $0.5^\circ$  below the fixation point and the other letters were presented  $0.5^\circ$  above the fixation from the lower one and then one above the other at  $0.5^\circ$  intervals. In the name identity letter task, the target letter presented below the fixation point, in uppercase or lowercase, matched one of the probes above the fixation point (e.g., a/A) in half of the trials. In the uppercase-judgement

(reference) task, the letters were all presented in uppercase for half of the trials whereas in the other half all were in lowercase. Exposure times for the exploration of the letter display were determined on the basis of a validation pre-test conducted on 32 other participants (16 younger and 16 older), who performed the same protocol in the fMRI simulator at the Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle (UNF), of the CRIUGM; the aim was to avoid ceiling and floor effects in the experimental task.

*Procedure.* Participants were submitted to the letter-matching task and a case-judgement task during the scanning session (see Figure 1). All performed four runs each in which three letter-matching blocks alternated with three case-judgement blocks. For the letter-matching task, the trials began with the presentation of a central fixation point for 1000 ms, which was followed by the presentation of the letter display for 600 ms. A black screen was presented with a jittered inter-stimulus interval ranging from 800 to 1200 ms to minimize confounds due to a subject's habituation and expectations (Liu *et al.*, 2001). A binary response choice was used. The participants had to respond as quickly as possible (without compromising accuracy), by means of a bimanual joystick response; they had to respond with 'yes' when the target letter (at the bottom of the display) corresponded to one of the letter probes (above the fixation point; e.g., a/A) and 'no' when there was no match (e.g., u/A). Following the presentation of the letter display, a black screen with a central fixation point was presented until the subject responded. Demand was parametrically varied in two conditions: in the low-load condition, the target letter might share the identity (e.g., a-A) of one of the two probes in the display, while in the high-load condition the display included four probes. Participants saw an equal number of match and non-match trials in each



condition (low and high attentional load), for a total of 90 trials. Four types of trials were presented in a pseudo-randomized order with the restriction that no more than three trials of the same experimental condition occurred successively. A similar procedure was used for the uppercase-judgement task (reference task). However, in this task, three letters were systematically presented either in uppercase or in lowercase. The participant had to respond as quickly as possible, using the joystick, by answering ‘yes’ if the letters were all in uppercase and ‘no’ if they were all in lowercase. Before the acquisition, the participants took part in a training session inside the fMRI simulator.

*fMRI scanning.* Participants were scanned using a TRIO 3.0 T Siemens MRI scanner at the UNF of the CRIUGM. Each scanning session began with a T1-weighted 3D volume acquisition for anatomical localization, followed by acquisitions of echo planar T2\*-weighted images with BOLD contrast. Functional images were acquired in four runs containing 144 volumes each acquired every 2.5 s, TE: 30 ms. Volumes contained 40 slices, voxel size 4.0 x 4.0 x 4.0 mm<sup>3</sup>.

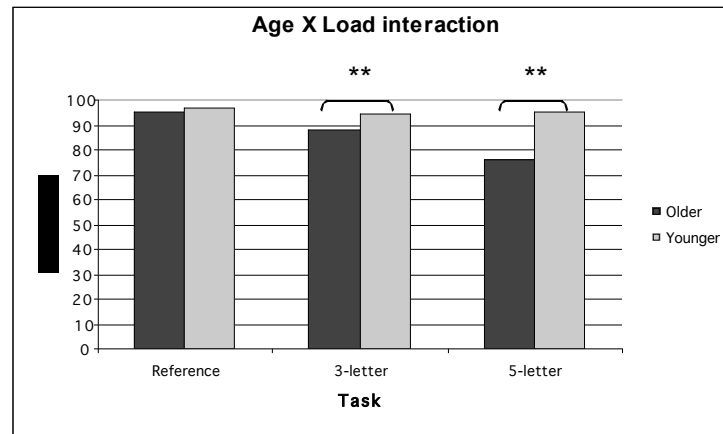
*Data analysis.* The methods for data analysis were the same as in our previous studies (Monchi *et al.*, 2007) and made use of the fMRIstat software developed by Worsley *et al.*, (2002). The first three frames in each run were discarded. Images from each run were first realigned to the fourth frame for motion correction and smoothed using a 6-mm full-width half-maximum (FWHM) isotropic Gaussian kernel. The statistical analysis of the fMRI data was based on a linear model with correlated errors. The design matrix of the linear model was first convolved with a difference of two gamma haemodynamic response

functions timed to coincide with the acquisition of each slice. The correlation structure was modelled as an autoregressive process. At each voxel, the autocorrelation parameter was estimated from the least squares residuals, after a bias correction for correlation induced by the linear model. The autocorrelation parameter was first regularized by spatial smoothing and was then used to 'whiten' the data and the design matrix. The linear model was re-estimated using least squares on the whitened data to produce estimates of effects and their standard errors. The resulting effects and standard effect files were then spatially normalized by non-linear transformation into the MNI standard proportional stereotaxic space, which is based on that of Talairach and Tournoux (1988), using Collins *et al.*'s (1994) algorithm. Anatomical images were also normalized to the MNI space using the same transformation. In a second step, runs and subjects were combined using a mixed effects linear model for the data taken from the previous analysis. A random effects analysis was performed by first estimating the ratio of the random effects variance to the fixed effects variance, then regularizing this ratio by spatial smoothing with a Gaussian filter. Inter-group analyses were performed by direct comparisons using the effects and standard deviation files of all individuals from both groups. The amount of smoothing was chosen to achieve 100 effective degrees of freedom (Worsley, 2005; Worsley *et al.*, 2002). Statistical maps were thresholded at  $P < .05$  correcting for multiple comparisons using the minimum between a Bonferroni correction and random field theory in the single group analysis. This yielded a threshold of  $t > 4.40$  for a single voxel or a cluster size  $> 540 \text{ mm}^3$  for a significance assessed on the special extent of contiguous voxels (Friston *et al.*, 1995).

## RESULTS

### *Behavioural Results*

A 2 x 3 analysis of variance examined the effects of age group (younger vs. older) and load (reference vs. Low-load: 3 letters vs. high-load: 5 letters) on accuracy (mean % correct) with measures on load. There was a main effect of age group [ $F(1,30) = 20.79$ ,  $p < .001$ ], with the accuracy being significantly lower in the older group than in the younger group. There was also a significant main effect of load [ $F(2,30) = 32.48$ ,  $p < .001$ ], reflecting a decline in accuracy with increased load. This main effect was modulated by the expected interaction between age and load [ $F(2,60) = 23.96$ ,  $p < .001$ ]. More specifically, for the reference task, planned comparisons did not reveal any significant effect of age [ $F(2,60) = 2.11$ ,  $p > .10$ ], whereas the elderly participants performed significantly worse than the young participants in both the three-letter [ $F(2,60) = 9.33$ ,  $p = .005$ ] and five-letter [ $F(2,60) = 28.66$ ,  $p < .001$ ] conditions of the letter-matching task. Additionally, it is worth noting that, whereas there is virtually no change in accuracy in the young group as task demand increased, performance decreased in the older group along with the increase in demand, and the age-related difference was twice as great in the high-load condition of the letter-name-matching task (76% accuracy in older vs. 95% in younger subjects) as in the low-load condition (88% vs. 94%).



**Figure 1: Behavioural performance on reference and letter-matching tasks.** Age effects (black bars: older group; grey bars: younger group) on performance accuracy (% correct) for the 3 conditions: reference task (case judgement on 3-letter arrays) vs. experimental task (letter-name matching on 3- vs. 5-letter arrays).

### *Imaging Results*

*Three-letter condition vs. reference condition (see table 2).* In the *younger* group, we found significantly increased activity in the bilateral anterior cingulate gyrus (BA 32), right cingulate gyrus (BA 24), bilateral inferior frontal gyrus (BA 43), left inferior frontal gyrus (BA 6), bilateral superior parietal gyrus (BA 7) and left occipital gyrus (BA 19). Significant activation was also found bilaterally in the putamen and in the left caudate nucleus. In the *older* group, a greater frontal contribution was observed: the bilateral superior frontal gyrus (BA 9, 10, 9/46, 47/12) was also found to be activated, together with the anterior cingulate cortex (BA 32), the left cingulate gyrus (BA 24) and the right caudate nucleus. The intergroup comparison revealed significantly increased activity in the *older* group compared with the younger group bilaterally in the superior frontal gyrus (BA 9), but no difference in the reverse comparison.

3-Ln vs. Ref Gyrus	BA	Younger					Older					Younger vs. Older					Older vs. Younger				
		x	y	z	T	size	x	y	z	T	size	x	y	z	T	size	x	y	z	T	size
Superior frontal	10L						-24	46	12	4.91	> 5000										
	10R						20	48	16	4.27	s.c.										
	9L						-6	42	22	4.54	s.c.						-2	38	40	4.02	896
	9R						6	48	18	4.41	s.c.						6	40	40	3.84	s.c.
DLPFC	9/46L						-22	38	26	4.61	s.c.										
DLPFC	9/46R						22	44	16	4.16	s.c.										
	47/12L						-32	22	-2	4.85	s.c.										
	47/12R						32	24	-6	4.08	2008										
Anterior cingulate	32L	-10	40	-4	4.61	4104	-4	30	28	4.72	> 5000										
	32R	2	56	14	4.15	s.c.	8	38	14	3.41	> 5000										
	24R	4	32	18	4.74	1440															
	24L						-8	26	22	5.56	> 5000										
Precentral	43R	62	-4	10	4.46	1144															
Postcentral	43L	-62	-2	22	5.13	4112															
Precentral gyrus	6L	-50	-8	6	4.07	s.c.															
Temporoparietal junction	R																64	-48	-2	4.88	680
Precuneus	7R	-20	-72	40	5.45	3832															
	7R	18	-76	50	4.48	1648															
Superior occipital	19L	-30	-90	32	4.73	1872															
Putamen	L	-24	8	-6	5.03	7456															
	R	24	4	-6	4.43	1360															
Caudate body	L	-14	12	2	4.82	7456															
	R						12	12	14	4.04	2008										

**Table II: Three-letter name-matching condition vs. reference condition.** Abbreviations: s.c. = same cluster; BA = Brodmann's area; L = Left; R = Right; Ln = Letter-name-matching task; 3 = Low load; Ref = Reference task.

*Five-letter condition vs. reference condition (see table 3).* In the *younger* group, we found significantly increased activity in the bilateral anterior cingulate gyrus (BA 32), superior parietal (BA 7) and occipital (BA 18,19) gyrus. We also found significant activation in the left supplementary motor area (BA 6) and putamen. In the *older* group, significantly increased activity was found in the right inferior frontal gyrus (BA 45), bilateral superior frontal gyrus (BA 9/46) and precentral gyrus (BA 6). We also found significant activation in the bilateral cingulate gyrus (BA 32) and left cuneus (BA 17). The intergroup comparison revealed significantly greater activity in the *younger* group than in the older group bilaterally in the middle occipital gyrus (BA 19). The reverse comparison, *older* compared with the younger group, revealed significantly increased activity in the right inferior frontal gyrus (BA 45), left superior frontal gyrus (BA 9/46). This comparison also revealed significant activation in the bilateral and precentral gyrus (BA 6) and cingulate gyrus (BA 32). (*see figure 2*).

5-Ln vs. Ref Gyrus	BA	Younger					Older					Younger vs. Older					Older vs. Younger				
		x	y	z	T	size	x	y	z	T	size	x	y	z	T	size	x	y	z	T	size
Inferior frontal	45R						34	30	10	4.34	648						44	36	10	4.28	1920
Superior frontal	9/46L						-28	44	32	6.28	5000						-28	50	30	4.51	504
	9/46R						-24	28	36	4.13	s.c.										
Precentral SMA	6L						-2	18	56	4.77	s.c.						-2	22	56	3.57	832
	6R						6	18	44	4.89	s.c.						6	28	56	3.56	s.c.
Primary premotor	4/6L	-44	-8	40	4.35	776															
Anterior cingulate	32L	-6	26	32	5.61	1064	-2	30	34	5.46	5000						-4	18	56	3.71	832
	32R	14	32	30	4.41	2720	8	28	34		s.c.						2	26	56	3.67	s.c.
Cuneus	7L	-24	-64	56	4.32	> 5000	-12	-80	42	4.30	1728										
	7R	20	-72	48	5.38	3224															
Middle occipital	18L	-34	-92	10	4.88	> 5000															
	19L	-28	-92	26	7.44	> 5000						-28	-94	-74	5.04	2824					
	19R	36	-84	24	5.04	6680						26	-94	32	4.37	1400					
Putamen	L	-22	10	-4	4.23	2448															

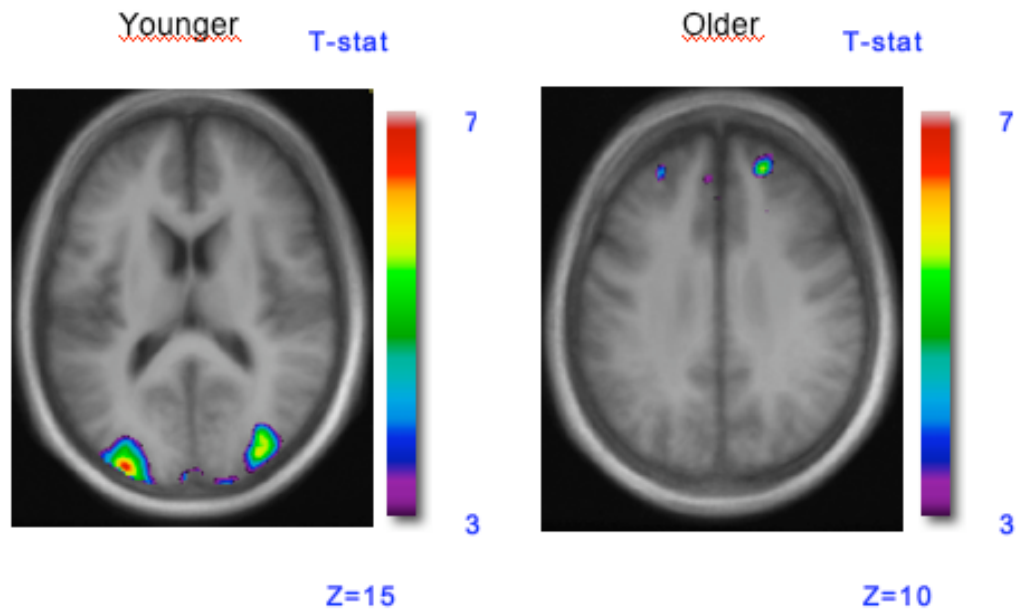
**Table III: Five-letter name-matching condition vs. reference condition.** Abbreviations: s.c. = same cluster; BA = Brodmann's area; L = Left; R = Right; Supplementary motor area =SMA; Ln = Letter-name-matching task; 5 = Hight load; Ref = Reference task.

*Five-letter condition vs. three-letter condition (see table 4).* In the *younger* group, we found significant activation in the left inferior occipital gyrus (BA 17) and bilaterally in the middle occipital gyri (BA 19). In the *older* group, we found significant activation only in the right superior frontal gyrus (BA 9). The intergroup comparison revealed significantly increased activity in the *younger* group compared with the older group in the bilateral middle occipital gyri (BA 19), but no difference was found in the reverse comparison.

5-Ln vs. 3-Ln Gyrus	BA	Younger					Older					Younger vs. Older					Older vs. Younger					
		x	y	z	T	size	x	y	z	T	size	x	y	z	T	size	x	y	z	T	size	
Frontal	9R						20	46	34	4.23	416											
Occipital	17L	-6	-100	6	5.01	> 5000																
	19L	-32	-94	12	6.79	> 5000						-30	-92	24	3.60	856						
	19R	32	-86	18	6.06	8920						32	90	26	3.99	440						

**Table IV: Load effect, five-letter name condition vs. three-letter name condition.** Abbreviations: s.c. = same cluster; BA = Brodmann's area; L = Left; R = Right; Ln = Letter-name-matching task; 5 = High load; 3 = Low load.





**Figure 2: Patterns of brain activity, 5Ln-3Ln.** Load-dependent PASA: Load-dependent recruitment of prefrontal cortex in older adults (BA 9) while younger subjects recruit parietal and occipital regions (BA 7, BA 18 and BA 19). The anatomical MRI images are the average of the T1 acquisitions of the 16 younger subjects (left) and the 16 older subjects (right) transformed into stereotaxic space. The color scale represents the T statistic.

## DISCUSSION

The purpose of this study was to examine the neural substrate of CR in healthy aging using a central letter-name-matching task that requires a high degree of verbal processing in low and high attentional load conditions. In agreement with the neural compensation hypothesis, we found that older subjects used a different set of brain areas than those activated in the younger group to perform well on the task, even at the lowest load level. As in the PASA phenomenon, a greater frontal contribution was observed in the bilateral superior frontal gyrus of the older group (BA 9,10, BA 9/46, BA 47/12) than in the younger group (bilateral precuneus BA 7, BA 19L) in both conditions. In addition, we found that, as demand increased, under the heaviest load, the older group needed to recruit more frontal regions than the younger one to cope with the increasing task demands; this finding supports the hypothesis that the PASA phenomenon depends on attentional load. This phenomenon was also confirmed by the intergroup comparison of the contrast between the high and low load levels for the letter-name-matching task (5Ln – 3Ln), which showed that younger subjects recruited more bilateral occipital regions (BA 19). In addition, these changes, which can be viewed as compensatory, appear to be supplemented by the use of additional regions, as indicated by the recruitment of the cingulate cortex in older participants.

### *Posterior-Anterior Shift in Aging*

Like several other studies (e.g., Anderson & Grady, 2004; Cabeza *et al.*, 2002; Davis *et al.*, 2008; Madden *et al.*, 1999, 2002, 2004; Morcom *et al.*, 2003; Nielson *et al.*, 2002; Rosen *et al.*, 2002) we found a PASA pattern, even at the low attentional load level: parietal and

occipital activity was greater in younger than in older adults, whereas dorsal frontal activity was greater in older ones. More specifically the low-load condition in older was associated with increased signal in the mid-dorsolateral PFC (BA 9/46) and the mid-ventrolateral prefrontal region (BA 47/12), while in younger participants the low-load condition was associated with increased signals in the extrastriate cortex and visual association area (see Figure 2).

Regarding the function of the PASA pattern, age-related reductions in occipital activity have been attributed to deficits in sensory processing and age-related increases in PFC activity to an attempt to compensate for these deficits (Cabeza *et al.*, 2004; Grady *et al.*, 1994, 2005; Madden *et al.*, 1994). The link between occipital decreases and sensory deficits is consistent with abundant evidence that perceptual processing declines as a function of age (for a review, see Schneider & Pichora-Fuller, 2000). The fact that occipital decreases have been found across many different tasks fits well with the view that sensory decline is a major factor in cognitive aging (Lindenberger & Baltes, 1994). The link between PFC increases and compensatory processes is supported by some neuroimaging evidence (Grady *et al.*, 2002, 2003; Madden *et al.*, 2006). However, in the present study, older people did not maintain a performance level equivalent to that of the young ones: they performed significantly worse than the young adults although they maintained a high level of accuracy. The attentional load effect was accentuated in older compared to younger participants: the age-related decline in accuracy with increased demand was almost twice as great in the five-letter vs. the three-letter condition (−12%), compared to the three-letter vs. the reference condition (−7%). Thus, our results are not entirely compatible with the compensatory account results presented by Davis *et al.*, (2007), who directly examined the

compensatory account by testing a clear prediction it makes. As expected if the increase in PFC activity compensates for the decrease in occipital activity, PFC activity would be positively correlated with performance and negatively correlated with occipital activity in older adults. Our results are more compatible with the form of compensation that Stern (2009) labelled ‘compensation to maintain performance’: in one alternative scenario, elderly subjects will recruit compensatory networks not used by young subjects and also, as a group, perform worse than younger subjects. Indeed, some recent work suggests that over-recruitment of the PFC is found primarily in older adults who perform poorly on the task at hand (for a review, see Grady, 2010). According to Stern’s compensation view, while an alternative network may support continued performance, it may not be as efficient as the primary network, and elderly subjects who are required to use this network would perform worse than younger ones. Likewise, we claim that the involvement of the frontal regions in the older participants in our study, to compensate for the functions normally performed by the visual areas, helped them to perform the letter-matching task but did not provide the optimal level of performance that would be achieved by better adapted areas such as the visual areas.

#### *Load-Dependent Posterior-Anterior Shift in Aging*

During the high-load letter-name-matching condition with five letters in the display (see figure 2), we found both an amplification of the PASA pattern to cope with increasing attentional load and what we propose to call an ‘extension’, with recruitment of new areas within the control network. Indeed, this condition was associated with increased signals in the inferior frontal gyrus (BA 45), the bilateral superior frontal gyrus (BA 9/46) and the

precentral gyrus (BA 6) in older subjects, and with increased signals in the superior parietal (BA 7) and occipital (BA 18,19) gyrus in younger subjects. Moreover, the intergroup comparison revealed significantly increased activity in the younger group compared to the older group bilaterally in the middle occipital gyrus (BA 19). The reverse comparison – *older* group compared to younger – revealed significantly increased activity in the right inferior frontal gyrus (BA 45) and left superior frontal gyrus (BA 9/46). This comparison also revealed significant activation bilaterally in the precentral gyrus (BA 6) and cingulate gyrus (BA 32). This suggests that the means available for compensation in the elderly are flexibly upgraded when the situation calls for it.

Otherwise, our finding that the load-dependent posterior-anterior shift is age-related and not found in younger subjects does not confirm the Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis (CRUNCH; Reuter, 2008). In CRUNCH, the patterns of over-activation observed in the aging brain seem to be ‘equivalent’ to those found when a younger brain contends with increased task demand. Mattay *et al.*, (2006) report a similar result using a variable verbal WM load and a verbal task. At the lowest level of task demand, seniors over-activate the prefrontal cortex while performing equivalently to younger adults. With increasing demand, this prefrontal site becomes under-activated in seniors and performance becomes impaired. Older adults merely recruit this area sooner as a function of load. These frontal activations may therefore reflect the brain’s response to increased task difficulty. At lower levels of task demand, region-specific over-activation in seniors is associated with good performance and presumably is compensatory because performance differences are minimal despite activation differences. Beyond a certain level of task demand, the senior brain falls short of sufficient activation levels, and performance

declines relative to the younger group. The compensatory activation is effective at lower levels of task demand, but as demand increases, a resource ceiling is reached, leading to inefficient processing and age-related declines for harder tasks. However, we can't exclude that the tasks were too easy for the younger group to induce a load-modulated pattern of activation. More investigation manipulating the cognitive load are necessary to discuss the CRUNCH hypothesis.

Our results also suggest that the increased dependence on top-down control of attention, with over-recruitment of the DLPFC to compensate for the age-related decline in bottom-up processing, may itself encounter limits. They emphasize that the recruitment of the cingulate cortex may play a role in maintaining the attempt to compensate for increased loads. Whereas both younger and older participants recruited the anterior cingulate cortex (ACC) when task demand increased from the reference to the three-letter condition, and probably along with a greater need for attentional control, older subjects activated the ACC bilaterally (BA 32) when the attentional load was increased from the three- to the five-letter condition, while there was no additional activation in this region in the younger group and no load effect in that group either. This fits well with earlier findings about the ACC's role in control functions, but also with the more specific claims of the temporal 'cascade of control model' (Banich, 2009). The model makes proposals about both the time course and the eventuality of compensatory flexibility in the bringing into play of the two epicentres of the attentional control network: the DLPFC and the dorsal ACC. The left DLPFC imposes a top-down attentional set that precedes selection, which is performed by the dorsal ACC at later stages in the processing; moreover, when top-down control by the left DLPFC is 'poor', the dorsal ACC may increase its activity to compensate (see Silton *et*

*al.*,’s 2010 results for the Stroop task, as a model executive task). Of course, the cascade model of control was formulated to account for processes whose very nature is executive, such as the Stroop task, and has not yet been applied to compensation in aging. However, other interpretations of over-recruitment activity in older adults are also possible. For example, inefficient use of brain activity in older adults has been invoked when there is no age difference in behaviour but older adults have more activity in task-related brain regions than do young adults (Morcom *et al.*, 2007; Zarahn *et al.*, 2007). That is, older adults may need to allocate more neural resources in general, but this may not necessarily translate into better task performance. The possibility that this engagement of new areas represents non-selective recruitment or dedifferentiation in the elderly cannot be ruled out entirely (Logan *et al.*, 2002). At the same time, there is robust evidence that the ACC is a key area of the attentional control network (Silton *et al.*, 2010), in close interaction with the DLPFC, and the hypothesis that it is specifically recruited to supply additional control over the task processes, rather than for dedifferentiation, should be considered. So we need both tests of the theoretical proposals regarding the flexible reshaping of the compensatory pattern when control is impoverished with aging and a more precise approach to ‘task difficulty’, as one of the many factors that can tax the capacity for control and shape the form of the compensatory activity in the aging brain (Phillips & Andrés, 2010).

In conclusion, our results suggest that a change takes place within the frontoparietal network with aging, in line with the PASA phenomenon; thus, these results are more compatible with the compensation hypothesis of cognitive reserve, suggesting that older people need to recruit alternative regions (especially frontal regions and the DLPFC) to

compensate for lost efficiency in posterior regions, than the neural reserve hypothesis, which entails the engagement of the same regions in younger and older subjects but with a difference in efficiency. We also describe another phenomenon, ‘PASA amplification’: in older participants, the most demanding situation is characterized by an accrued and extensive recruitment of frontal, lateral and medial areas (meanwhile, activity is augmented, again, in the parietal and occipital cortices in younger adults). Interestingly, this load-dependent increase in posterior-anterior shift appears likely to be supplemented in the most demanding situations (even when available capacity is not overwhelmed, as suggested by the fact that we did not record any frontal deactivation) by the activation of areas that are classically assigned to top-down control, such as the ACC. In addition, our study suggests that the compensatory activity can take many forms and involve a vast network (extending beyond the DLPFC to the ACC).



## REFERENCES

- Anderson, N.D., Iidaka, T., Cabeza, R., Kapur, S., McIntosh, A.R & Craik, F.I. 2000. The effects of divided attention on encoding- and retrieval-related brain activity: a PET study of younger and older adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 775-792.
- Ansado, J., Faure, S., & Joannette, Y. (2009). The adaptative brain: the contribution of hemispheric coupling to the preservation of cognitive abilities with age and its uncoupling in Alzheimer's disease. *Revue de Neuropsychologie*, 1, 159–169.
- Banich, M. T. (2009) Executive function. The search for an integrated account. *Psychological Science*, 18, 89-94.
- Braver, T.S., Barch, D.M., Kelley, W.M., Buckner, R.L., Cohen, N.J., Miezin, F.M., Snyder, A.Z., Ollinger, J.M., Akbudak, E., & Conturo, T.E. (2001). Direct comparison of prefrontal cortex regions engaged by working and long-term memory tasks. *Neuroimage*. 14,48-59.
- Cabeza, R. (2002) Hemispheric asymmetry reduction in old adults: The HAROLD model. *Psychol. Aging*, 17, 85-100.
- Cabeza, R. (2004). Cognitive neuroscience of aging: The birth of a new discipline. In R. Cabeza, L. Nyberg, & D. C. Park (Eds.). *Cognitive neuroscience of aging: Linking cognitive and cerebral aging* (pp. 3–19). New York: Oxford University Press.
- Cabeza, R., Daselaar, S.M., Dolcos, F., Prince, S.E., Budde, M., & Nyberg, L. 2004. Task-independent and task-specific age effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic retrieval, *Cerebral Cortex*, 14, 364-375.

- Cappell, K. A., Gmeindl, L., & Reuter-Lorenz, P.A. (2010). Age differences in prefrontal recruitment during verbal working memory maintenance depend on memory load. *Cortex*, 46, 462-473.
- Caserta, M.T., Bannon, Y., Fernandez, F., Giunta, B., Schoenberg, M.R & Tan, J. (2009). Normal brain aging clinical, immunological, neuropsychological, and neuroimaging features. *International Review of Neurobiology*, 84, 1-19.
- Collins, D. L., Neelin, P., Peters, T. M., & Evans, A. C. (1994). Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J. Comp. Assist. Tomogr.*, 18, 192-205.
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 201–215.
- Davis, S. W., Dennis N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2007) Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cerebral. Cortex*, 18, 1201-1209.
- Dennis, N. A., & Cabeza, R. (2008). Neuroimaging of healthy cognitive aging. In F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Eds.), *Handbook of aging and cognition, Third edition* (pp. 1–54). New York: Psychology Press.
- Dosenbach, N. U. F., Fair, D. A., Cohen, A. L., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2008) A dual-networks architecture of top-down control. *Trends Neuroscience*, 12, 99-105.
- Driver, J., & Frackowiak, R. S. J. (2001) Neurobiological measures of human selective attention. *Neuropsychologia*, 39, 1257-1262.

- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975) 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.*, 12, 189-198.
- Forster, S., & Lavie, N. (2008) Failures to ignore entirely irrelevant distractors: The role of load. *J. Exp. Psychol. Appl.*, 14, 73-83.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J-P., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. J. (1995) Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum. Brain Mapp.*, 2, 189-210.
- Grady, C. L. (2009) Functional neuroimaging studies of aging. In Adelman, G. & Smith, B. H. (eds), *Encyclopedia of Neuroscience*, Elsevier, Amsterdam, pp. 417-424.
- Grady, C. L., Maisog, J. M., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Mentis, M. J., Salerno, J. A., Pietrini, P., Wagner, E., & Haxby, J. V. (1994) Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location. *J. Neurosci.*, 14, 1450-1462.
- Grady, C. L., McIntosh, A. R., Bookstein, F., Horwitz, B., Rapoport, S. I., & Haxby, J. V. (1998) Age-related changes in regional cerebral blood flow during working memory for faces. *Neuroimage*, 8, 409-425.
- Grady, C. L., McIntosh, A. R., & Craik, F. (2005) Task-related activity in prefrontal cortex and its relation to recognition memory performance in young and old adults. *Neuropsychologia*, 43, 1466-1481.

- Grady, C.L., Bernstein, L.J., Beig, S., & Siegenthaler, A.L. 2002. The effects of encoding task on age related differences in the functional neuroanatomy of face memory. *Psychology and Aging, 17*, 7-23.
- Grady, C.L., McIntosh, A.R., & Craik, F.I. (2003). Age-related differences in the functional connectivity of the hippocampus during memory encoding. *Hippocampus, 13*, 572-586.
- Hasher, L., Zacks, R.T., & Rahhal, T.A. (1999). Timing, instructions, and inhibitory control: some missing factors in the age and memory debate. *Gerontology, 45*, 6, 355-7.
- Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kameyama, M., Nakahara, K., Sekihara, K., & Miyashita, Y. (1998). Transient activation of inferior prefrontal cortex during cognitive set shifting. *Nature Neuroscience, 1*, 80-84.
- Lavie, N. (2005) Distracted and confused? Selective attention under load. *Trends Cogn. Sci.*, 9, 75-82.
- Lindenberger, U., & Baltes, P. B. (1994). Sensory functioning and intelligence in old age: A strong connection. *Psychology and Aging, 9*, 339-355.
- Liu, T. T., Frank, L. R., Wong, E. C., & Buxton, R. B. (2001) Detection power, estimation efficiency, and predictability in event-related fMRI. *Neuroimage, 13*, 759-773.
- Logan, J. M., Sanders, A. L., Snyder, A. Z., Morris, J. C., & Buckner, R. L. (2002) Underrecruitment and nonselective recruitment: Dissociable neural mechanisms associated with aging. *Neuron, 33*, 827-840.
- Madden, D. J. (2007) Aging and visual attention. *Curr. Dir. Psychol. Sci.*, 16, 70-74.

- Madden, D.J., Langley, L. K. (2003). Age-related changes in selective attention and perceptual load during visual search. *Psychol Aging*, 18(1), 54-67.
- Madden, D. J., Spaniol, J., Whiting, W. L., Bucur, B., Provenzale, J. M., Cabeza, R., & Huettel, S. A. (2007) Adult age differences in the functional neuroanatomy of visual attention: A combined fMRI and DTI study. *Neurobiol. Aging*, 28, 459-476.
- Madden, D. J., Turkington, T. G., & Provenzale, J. M. (1997) Selective and divided visual attention: Age-related changes in regional cerebral blood flow measured by H2 15O PET. *Hum. Brain Mapp.*, 5, 389-409.
- Madden, D. J., Connelly, S. L., Pierce, T. W. (1994). Adult age differences in shifting focused attention. *Psychol Aging*, 9(4), 528-538.
- Madden, D. J., Gottlob, L. R., Allen, P. A. (1999). Adult age differences in visual search accuracy: attentional guidance and target detectability. *Psychol Aging*, 14(4), 683-694.
- Madden, D. J., Langley, L. K., Denny, L. L., Turkington, T. G., Provenzale, J. M., Hawk, T. C., Coleman, R. E. (2002). Adult age differences in visual word identification: functional neuroanatomy by positron emission tomography. *Brain Cogn.*, 49(3), 297-321.
- Madden, D. J., Whiting, W. L., Cabeza, R., & Huettel, S. A. (2004). Age-related preservation of Mattay, V. S., Fera, F., Tessitore, A., Hariri, A. R., Berman, K. F., Das, S., *et al.*, (2006). Neurophysiological correlates of age-related changes in working memory capacity. *Neuroscience Letters*, 392, 32-37.

- Mattay, V. S., Fera, F., Tessitore, A., Hariri, A. R., Berman, K. F., Das, S., Meyer-Lindenberg, A., Goldberg, T. E., Callicott, J. H., & Weinberger, D. R. (2006) Neurophysiological correlates of age-related changes in working memory capacity. *Neurosci. Lett.*, 392, 32-37.
- Monchi, O., Petrides, M., Mejia-Constain, B., & Strafella, A. (2007) Cortical activity in Parkinson's disease during executive processing depends on striatal involvement. *Brain*, 130, 233-244.
- Morcom, A. M., Li, J., & Rugg, M. D. (2007) Age effects on the neural correlates of episodic retrieval: increased cortical recruitment with matched performance. *Cereb. Cortex*, 17, 2491-2506.
- Morcom, A.M., Good, C.D., Frackowiak, R.S., & Rugg, M.D. (2003). Age effects on the neural correlates of successful memory encoding. *Brain*, 12, 213-29.
- Park, D.C., & Reuter-Lorenz, P. (2009) The adaptive brain: Aging and neurocognitive scaffolding. *Ann. Rev. Psychol.*, 60, 173-196.
- Phillips, L. H., & Andrés, P. (2010) The cognitive neuroscience of aging: New findings on compensation and connectivity. *Cortex*, 46, 421- 424
- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. (2008). Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, 17, 177–182.
- Reuter-Lorenz, P. A., Jonides, J., Smith, E., Hartley, A., Miller, A., Marshuetz, C., & Koeppel, R. A. (2000) Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by TEP. *J. Cogn. Neurosci.*, 12, 174-187.

- Rosen, A.C., Prull, M.W., O'Hara, R., Race, E.A., Desmond, J.E., Glover, G.H., Yesavage, J.A., & Gabrieli, J.D. (2002). Variable effects of aging on frontal lobe contributions to memory. *Neuroreport*, *13*, 2425-2428.
- Rypma, B., & D'Esposito, M. (2000) Isolating the neural mechanisms of age-related changes in human working memory. *Nature Neurosciences*, *3*, 509-515.
- Salthouse, T. A. (1996) A processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol. Rev.*, *103*, 403-428.
- Salthouse, T. A. (2009) When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiology of Aging*, *30*, 507-514.
- Schneider, B.A., Daneman, M., & Pichora-Fuller, M.K. 2002. Listening in aging adults: from discourse comprehension to psychoacoustics. *Can J Exp Psychol*, *56*, 139-52.
- Silton, R. L., Heller, W., Towers, D. N., Engels, A. S., Spielberg, J. M., Edgar, J. C., Sass, S. M., Stewart, J. L., Sutton, B. P., Banich, M. T., & Miller, G. A. (2010) The time course of activity in dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex during top-down attentional control. *Neuroimage*, *50*, 1292-1302.
- Spreng, R. N., Wojtowicz, M., & Grady C. L. (2010) Reliable differences in brain activity between young and old adults: A quantitative meta-analysis across multiple cognitive domains. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, in press.
- Stern, Y. (2003) The concept of cognitive reserve: A catalyst for research. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, *25*, 589-593.
- Stern, Y. (2009) Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, *4*, 2015-2028.

- Stern, Y., Habeck, C., Moeller, J., Scarmeas, N., Anderson, K. E., Hilton, H. J., *et al.*, (2005). Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cerebral Cortex*, *15*, 394–402.
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988) *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. M. Rayport, trans. Thieme Medical Publishers, New York.
- Velanova, K., Lustig, C., Jacoby, L. L., & Buckner, R. L. (2007) Evidence for frontally mediated controlled processing differences in older adults. *Cerebral Cortex*, *17*, 1033-1046.
- Verhaeghen, P., & Cerella, J. (2002) Aging, executive control, and attention: A review of meta-analyses. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, *26*, 849-857.
- Verhaeghen, P., Steitz, D.W., Sliwinski, M.J., & Cerella J. (2003). Aging and dual-task performance: a meta-analysis. *Psychology and Aging*, *18*,3,443-60.
- Worsley, K. J. (2005) Spatial smoothing of autocorrelations to control the degrees of freedom in fMRI analysis. *Neuroimage*, *26*, 635-641.
- Worsley, K. J., Liao, C., Aston, J., Petre, V., Duncan, G. H., Morales, F., & Evans, A. C. (2002) A general statistical analysis for fMRI data. *Neuroimage*, *15*, 1-15.
- Yantis, S. (2008) The neural basis of selective attention: Cortical sources and targets of attentional modulation. *Curr. Dir. Psychol. Sci.*, *17*, 86-90.
- Zarahn, E., Rakitin, B., Abela, D., Flynn, J., & Stern, Y. (2007) Age-related changes in brain activation during a delayed item recognition task. *Neurobiol. Aging*, *28*, 784-798.





## **Chapitre V - Article 4**

**Corpus callosum size and interhemispheric efficiency in healthy aging, amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease**

**ARTICLE 4**

**CORPUS CALLOSUM SIZE AND INTERHEMISPHERIC  
EFFICIENCY IN HEALTHY AGING,  
AMNESTIC MILD COGNITIVE IMPAIRMENT  
AND MILD ALZHEIMER'S DISEASE**

Jennyfer ANSADO, Louis COLLINS, Sven JOUBERT, Vladimir FONOV,  
Oury MONCHI, Francesco TOMAILOLO,  
Michael PETRIDES, Sylvane FAURE & Yves JOANETTE

*Soumis à Neuropsychologia*

Corpus Callosum Size and Interhemispheric Efficiency in Healthy Aging, Amnesic Mild  
Cognitive Impairment and Mild Alzheimer's Disease

Jennyfer Ansado, Louis Collins, Sven Joubert, Vladimir Fonov, Oury Monchi, Simona  
Maria Brambati, Francesco Tomaiuolo, Michael Petrides, Sylvane Faure & Yves Joanette

## ABSTRACT

**Introduction.** Corpus callosum–supported interhemispheric interactions are necessary for task performance in high-demand conditions and contribute to counteracting age-induced neurocognitive deficits. Alzheimer’s disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder that affects the corpus callosum (CC). The present twofold research investigates interhemispheric efficiency, using three variants of the letter matching paradigm in which demand is parametrically varied, and its relationship with callosal structural connectivity in AD individuals, amnesic mild cognitive impairment individuals (a-MCI) and age-matched healthy individuals (HC). **Methods.** Two studies were conducted, coupling divided visual field presentation of a letter matching task and MRI in order to correlate behavioral interhemispheric indices with 3D callosal total and regional volume measures. In the first study, AD, a-MCI and HC individuals performed a perceptual letter shape matching task (e.g., A-A). In the second study, a-MCI and HC individuals performed two more complex tasks, a “case-sensitive” letter matching task (Study 2A) and a “load-sensitive” letter matching task (Study 2B). **Results.** Interhemispheric facilitation is highlighted in both attentional load conditions in HC participants (Study 2). The correlations indicate that interhemispheric facilitation depends on the integrity of the CC: the extent of interhemispheric indices is positively correlated with the volume of C2 in AD participants (Study 1), and with total and regional volumes (anterior, mid and caudal body) for HC subjects (Study 2A), and negatively correlated with the volume of the mid body in the a-MCI group (Study 2 B). **Discussion.** Together, these results show that the relationship between the CC and the across-field advantage emerges at the lowest cognitive demand level in participants with AD but exclusively at high cognitive demand levels in normal

aging, suggesting the existence of an interhemispheric compensation mechanism in AD based on integrity of the CC and similar processes to those that allow the normal aging brain to cope with cognitive demand.

**KEYWORDS:** Hemispheric interaction; Alzheimer's disease; mild cognitive impairment; high-resolution MRI; corpus callosum; divided visual field; letter matching task; computational complexity; attentional load.

## INTRODUCTION

Robust experimental evidence in the visual modality (Banich, 1998) indicates that, as task demand increases (e.g., in the letter matching task, probes are added or uppercase and lowercase forms of the same letter have to be matched), within-hemisphere processing (in which all information critical to a task is directed to one hemisphere) becomes less efficient than across-hemisphere processing (in which the critical information is divided across the hemispheres). Whether and to what extent the hemispheric dynamic aids in task performance depends on the balance between two factors: the division of processing between the cerebral hemispheres and the coordination of processing, which is carried out by the corpus callosum (CC). When the task demand is relatively low, the benefits associated with the greater computational power afforded by dividing processing between the hemispheres are not large enough to outweigh the associated costs. Processing is more efficient when all the information is directed to a single hemisphere, and interhemispheric interaction (IHI) may be deleterious to performance. By contrast, when the demand is relatively high, the benefits associated with greater computational power begin to outweigh the costs of integrating processing between the hemispheres. Divided visual field experiments that manipulate unihemispheric versus bihemispheric engagement in task performance provide converging evidence that healthy older adults can gain real benefits from engaging both hemispheres (Ansado *et al.*, 2006; Cherry, Adamson, Duclos, & Hellige, 2005; Reuter-Lorenz, Stanczak, & Miller, 1999). They generally perform better in the across- than in the within-hemisphere condition, whereas younger adults show this pattern only for the most complex tasks. This result is consistent with imaging studies, which show hemispheric processing differences between younger and older adults when

they perform certain tasks (Cabeza, Anderson, Locantore, & McIntosh, 2002; Reuter-Lorenz *et al.*, 2000). Indeed, the compensation hypothesis suggests that older adults may compensate for neural losses in processing capacity by recruiting homologous regions in the hemisphere opposite to the “specialized” one (Hemispheric Asymmetric Reduction in OLDER adults or HAROLD; see Dolcos, Rice, & Cabeza, 2002). This view is consistent with the age-related loss of neural resources/gray matter that purportedly leads to compensation by means of the recruitment of homologous regions of the opposite hemisphere, but not with potential age-related white matter decline (e.g., Bartzokis *et al.*, 2004; Brickman, Habeck, Zarahn, Flynn, & Stern, 2007; Raz, Rodrigue, Kennedy, & Acker, 2007), and specifically with decreases in callosal connectivity (Sullivan, Pfefferbaum, Adalsteinsson, Swan, & Carmelli, 2002).

This paradox, suggesting that, despite limitations due to callosal loss, the gain afforded by interhemispheric coupling can outweigh the cost link in normal aging, is very interesting and emphasizes the importance of studying callosal functional and structural connectivity in Alzheimer’s disease (AD), which causes major alteration in the CC. Numerous studies conducted in recent years have reported reductions in callosal volume in AD patients compared to healthy age-matched controls. For example, Di Paola *et al.*, (2010) showed significant reductions in severe AD patients compared to controls in anterior (genu and anterior body) and posterior (splenium) sections. In contrast, the reduction in mild AD patients or amnesic mild cognitive impairment (a-MCI) subjects was less pronounced. When they correlated anterior and posterior white matter density of the CC with gray matter density of the cortex in the severe AD group, they detected significant positive relationships between posterior sections of the CC and the cortex. They concluded that



callosal atrophy is present predominantly in the latest stage of AD. However, while there are inconsistent data regarding which callosal subregions are most affected (Reuter-Lorenz, 2005), reductions in total callosal area in AD are clearly demonstrated and range between 18% and 38% (for reviews, see Delbeuck, Van der Linden, & Collette, 2003; Hampel *et al.*, 1998). These alterations may preclude the use of compensatory processes bearing on interhemispheric coupling and contribute to a more pervasive cognitive decline in AD (Reuter-Lorenz & Mikels, 2005a). Moreover, they can be observed early in the course of the disease and even in MCI. However, the results on MCI are not congruent. Callosal changes are described (Cho *et al.*, 2008; Wierenga & Bondi, 2007), pointing to atrophy in isthmus and splenium (Wang *et al.*, 2006), but also decreased density in the anterior CC (Di Paola *et al.*, 2010). Anomalies in connectivity signaled by decreased fractional anisotropy have been found in the splenium of normal high-AD-risk persons (Smith *et al.*, 2010) and even in individuals with cognitive complaint (not MCI in the strictest sense; Wang *et al.*, 2006). Sometimes, however, studies fail to detect significant callosal area reduction, even with large samples (Anstey *et al.*, 2007). One hypothesized consequence of the callosal pathology in AD is that patients should be disproportionately impaired on interhemispheric processing. Along these lines, Lakmache, Lassonde, Gauthier, Frigon, and Lepore (1998) studied interhemispheric disconnection syndrome in Alzheimer's disease, investigating AD patients and age-matched healthy controls. They used several tests to evaluate callosal subregions that mediate bimanual motor control and the interhemispheric transfer of somesthetic and visual information. On measures of tactile localization, shape and texture matching, and object identification, the AD group showed significantly lower accuracy in the inter- than in the intrahemispheric condition. Controls also showed this pattern but to a

lesser extent and only for texture matching. The data for the visual modality are less clear. On a speeded measure of visuomotor transfer (the task designed by Poffenberger, 1912), AD patients were slower than controls in both intra- and interhemispheric conditions, but the difference between the two conditions was equivalent to the difference measured in controls. On letter and color matching, AD patients were less accurate in inter- than intrahemispheric trials. On the whole, this study suggested a callosal deficit in AD, in view of the patients' poorer performance in tasks where coactivation of hemispheres was necessary. More recently, Reuter-Lorenz and Mikels (2005b) also investigated the question of potentially disturbed interhemispheric transfer in AD patients, using two visual tasks. The first one assesses – as in Lakmache *et al.*, 's study – the speed of a motor response to a stimulus displayed in either the right or left visual hemifield (Poffenberger, 1912) and the second examines the interhemispheric coordination of computational resources using within- and across-hemifield variants of visual letter matching tasks (Banich, 1998). The authors did not find a disproportionate alteration in inter- relative to intrahemispheric processing in the AD group, compared to controls. Even though this study only featured visual tasks and hence does not necessarily contradict Lakmache *et al.*, 's results, which also identified motor and somatosensory impairments (Delbeuck, Collette, & Van der Linden, 2007), this result gives rise to debate as to whether a specific interhemispheric disturbance is indeed present in AD. A more complete investigation including neuroanatomical measures of the CC is required. Indeed, the study of the relation between interhemispheric efficiency and the neural substrate of IHI, the CC, should allow us to better understand the complex evolution of IHI in aging. To our knowledge, no study has examined the relationship between morphological changes in the CC and interhemispheric efficiency in

the visual modality in AD. In addition, although many studies have reported that callosal changes are already present in individuals with a-MCI considered to be at high risk of developing clinically probable AD (Gauthier *et al.*, 2006; Petersen, 2003), no study of a-MCI has examined IHI and its relationship with white matter pathology in the visual modality.

The main objective of the present work is to better understand the relationship between morphological changes in the CC and interhemispheric efficiency in the visual modality in healthy individuals, a-MCI individuals and AD individuals. The aim is to determine if IHI can help to cope with neural loss in AD, a-MCI and age-matched healthy individuals, by studying the relation between interhemispheric efficiency and CC size. The compensation hypothesis implies that individuals can counteract neural loss in processing capacity by bihemispheric recruitment. This benefit of IHI is explained by the distribution of processing across the two hemispheres, which requires integrity of the CC. Accordingly, the main objective is to study anatomical changes of the corpus callosum underlying hemispherical dynamic in normal aging, cognitive impairment and Alzheimer's disease. We examine and measure whether some of the interhemispheric compensation capacity is preserved despite the AD-related callosal changes and how this preservation is related to the CC. Two studies were conducted, using the divided visual field presentation of a letter matching task and 3D callosal measures from high-resolution MRI, in order to calculate the Across-Field Advantage (AFA) as a measure of the effect of IHI on performance and to correlate it with callosal total and regional 3D volumes. In the first study, the relationship between interhemispheric efficiency and the CC is assessed in three groups of participants (AD, a-MCI, HC) with a simple perceptual letter matching task. In the second study, IHI is studied

under demanding conditions in healthy and a-MCI individuals. The task demand was varied by adding an additional computational step (Study 2A, Case-sensitive letter matching task) or increasing the perceptual load (Study 2B, Load-sensitive letter matching task) (see figure 2). AFA and a positive correlation between AFA and CC volume are supposed to reflect interhemispheric facilitation. A functional alteration of IHI might be related to reduced CC size. Distinctive functional and anatomical patterns are expected depending on the participants' cognitive status of participants (AD vs. a-MCI vs. HC) and the regional localization in the CC.

### **STUDY 1: INTERHEMISPHERIC DYNAMIC FOR LETTER SHAPE MATCHING IN HEALTHY, A-MCI AND AD INDIVIDUALS**

This study was designed to describe the relationship between interhemispheric efficiency and the CC in healthy, a-MCI and AD individuals by correlating behavioral performance and 3D callosal measures from high-resolution MRI. To examine this issue in a-MCI and AD individuals who show cognitive impairment, we developed a letter shape matching task in which attentional load (three letters) and level of treatment of the target letter (A-A) were very low. In order to calculate an Across-Field Advantage (AFA) and correlate it with callosal measures, the matched pair of letters was presented in a “within-field” condition or an “across-field” condition using the divided visual field presentation.

## METHODS

### *Participants*

Thirty-five right-handed participants constituting three groups were recruited in the present study, 13 early-stage AD patients, 11 a-MCI individuals and 11 healthy elderly participants (see table 1). Two AD patients had to be excluded from the study because they could not reach the accuracy threshold required to participate in the study (see below). All participants gave their written informed consent before participation. The research protocol was approved by the research ethics committee of the Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (IUGM). The a-MCI group consisted of 11 elderly subjects (7 females and 6 males) referred to the IUGM's cognition clinic. A-MCI participants were screened at the memory clinic by a team of trained neurologists, geriatricians, and clinical neuropsychologists and were identified on the basis of Petersen's (2001) criteria. The evaluation included normal activities of daily living assessed through a clinical interview and defined by a score of 0 on the IADL (Instrumental Activities of Daily Living Scale; Lawton & Brody, 1969), as well as a score  $\geq 25$  on the MMSE (Mini-Mental State Examination) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). Inclusion criteria included a memory complaint corroborated by an informant and confirmed with formal neuropsychological measures of episodic memory. Objective memory impairment was defined by impaired performance using a cut-off score of 1.5 standard deviations (SD) below the mean for matched normal elderly subjects on two standard measures of episodic memory:

- The Rappel Libre/Rappel Indiqué (16 items) procedure (Van der Linden *et al.*, 2004);

- The test of episodic memory in French adapted from the free and cued selective reminding test (FCSRT) (Grober, Buschke, Crystal, Bang, & Dresner, 1988).

A-MCI participants were of course not sufficiently impaired cognitively or functionally to meet the NINCDS-ADRDA criteria (McKhann *et al.*, 1984) for AD or dementia.

The AD group consisted of 11 elderly subjects (7 females and 6 males) referred to the same clinic, who had received a diagnosis of probable dementia of the Alzheimer's type according to the NINCDS-ADRDA criteria (McKhann *et al.*, 1984). All underwent a complete neurological examination and did not show any evidence of other neurological disease or other potential causes of dementia that could account for their condition. AD participants were in an "early" stage of the disease and had a mean MMSE score of 22.1 (range: 17–25). Healthy elderly controls (HC) were 11 adults (7 females and 6 males) showing normal cognitive functioning, as demonstrated by their performance on a general neuropsychological examination. The HC subjects were matched to patient groups on the basis of age and educational level. Exclusion criteria for the a-MCI, AD and HC subjects were a history of systemic or neurological disease (including cerebrovascular disease), past or current psychiatric illness, traumatic brain injury, history of alcoholism, untreated medical or metabolic condition, general anesthesia in the last 12 months, or uncorrected hearing and vision problems.

## *Structural MRI Measures of the Corpus Callosum*

### MRI Acquisition Parameters

All participants were scanned using a 3T Siemens Trio MRI scanner (Siemens, Erlangen, Germany). High-resolution anatomical images were acquired using an optimized MPRAGE protocol (TR = 2.3 s, TE = 2.94 ms, TI = 900 ms, flip angle = 9°, FOV = 256°–240°, voxel 1 mm—1 mm—1.2 mm) using an 8-channel coil. Images were acquired in the horizontal plane.

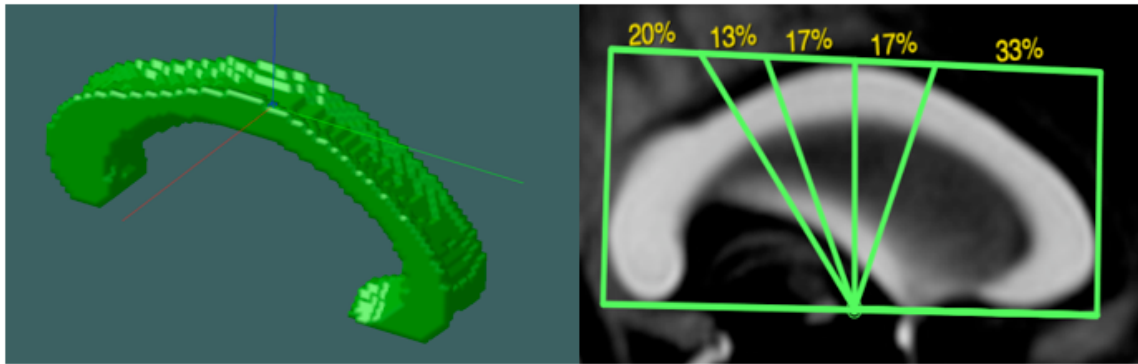
### Structural MRI Volumetric Analysis of the Corpus Callosum

For each subject, the images were checked for scanner artifacts and gross anatomical abnormalities by a neuroradiologist and a neuropsychologist who have expertise in neuroimaging. We took a standard magnetic resonance imaging template brain volume from the 33 subjects. Image preprocessing included non-uniform intensity correction (Sled, 1998) and intensity normalization to a range of 0–100. All T1w MRI data was then transformed into the Talairach-like MNI stereotaxic space using minctracc (Collins *et al.*, 1994). Brain masking was performed using BET (Smith, 2002). All scans within each group were then automatically re-registered to the stereotaxic space using the appropriate template. For each group, an iterative nonlinear coregistration algorithm (Grabner *et al.*, 2006), was applied to obtain the group averages. The T1-based transformation was then applied to the T2, PD and tissue-classified volumes to generate average atlases for these data. The callosal region of interest (ROI) was drawn by three of the authors (JA, MP, FT) on 13 coronal slices in both hemispheres from the sagittal slice that best represented the

midsagittal section. The midsagittal slice was identified by finding the interhemispheric fissure in the coronal and sagittal planes. We choose the slice where the septum pellucidum and the largest part of the falx were visible simultaneously. The boundaries were the callosal sulcus dorsally and rostrally, and the third ventricle and the cisterna superior ventrally. In addition to the midsagittal ROI, parasagittal ROIs were also drawn in the left and right hemispheres. From the midsagittal slice, the rater moved over 6 slices (i.e., 6 mm from the midsagittal slice) on either side of the midsagittal slice. When a parasagittal slice was identified, the distance in slices from the midsagittal slice was noted, and the same distance was used when drawing the other parasagittal ROI in the opposite hemisphere. The CC was subdivided by four lines perpendicular to the longest side of the minimum rectangle circumscribing the CC following the “perpendicular splitting” method (Tomaiuolo, 2007).

The CC was subdivided in the rostro-caudal direction as follows (see figure 1): the anterior 33% that includes the rostrum, genu and anterior body of the CC (C1); the contiguous 17% that includes the mid body (C2); the next 17% that includes the caudal body (C3); the following 13% that includes the isthmus (C4); and the remaining 20% that includes the splenium and a decrease in the extension of the central regions (i.e., midsection, caudal part and isthmus) (C5). The percentages are fractions of the distance along the base of the minimum bounding rectangle. After tracing the ROIs, all area measurements were computed using custom Matlab script. The script read each ROI into Matlab as a binary mask of 0 or 1, where voxel values were 1 if they were inside the ROI and 0 if they were outside.





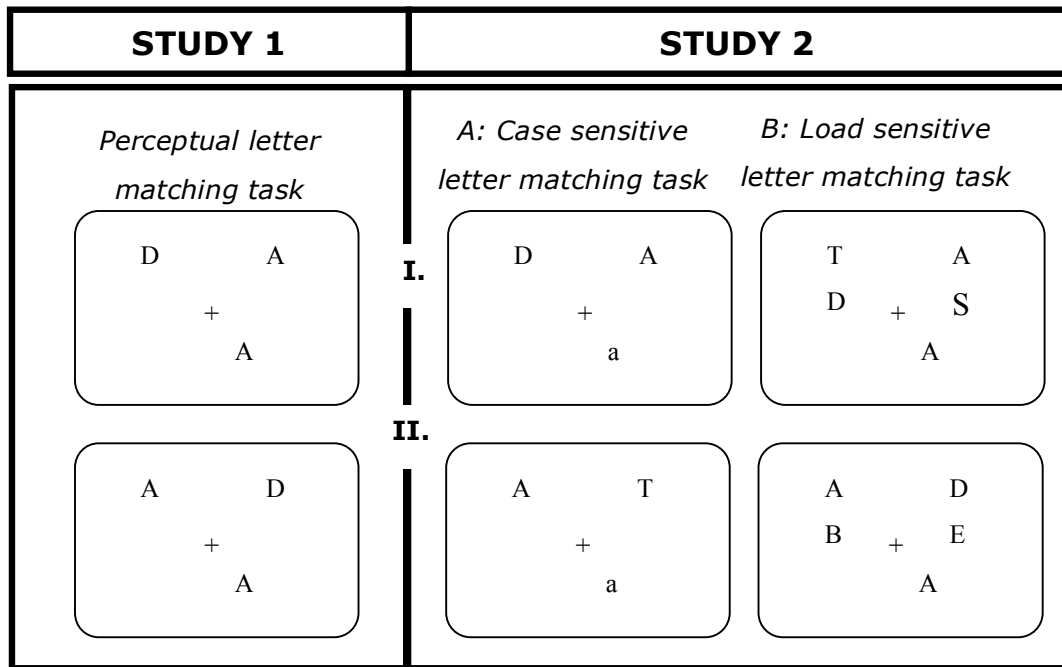
**Figure 1: View of the corpus callosum.** *a. Left side.* 3D callosal volume measures on the average brain of a total of 33 participants (AD, a-MCI and HC participants). *b. Right side.* The perpendicular subdivision of the CC in the rostrocaudal direction was done as follows: the anterior 33% (rostrum, genu and anterior body), the contiguous 17% (mid body), the subsequent 17% (caudal body), the following 13% (isthmus) and the remaining 20% (splenium). The percentages are fractions of the distance along the base of the minimum bounding rectangle that circumscribes the CC.

#### *Perceptual Letter Matching Task*

Three letters were presented on the display. In each stimulus display, the target letter appeared  $1.4^\circ$  below and  $1.4^\circ$  to the left or right of a central fixation cross. The two probe letters appeared  $1.4^\circ$  below and  $2.8^\circ$  to the left or right of the fixation point (one letter in each visual field, see figure 2). Each letter (in Times font) subtended a maximum of  $0.85^\circ$  horizontally and  $1.2^\circ$  vertically. Target and probes were randomly chosen from the following set A, B, C, D, F, G, H, M, N, R, S, T. The target letter appeared randomly with equal probability in the left or right visual field. On half of the trials, the target matched one of the probe letters, and on the other half, there was no match. On match trials, the matching probe was equally likely to appear in the same visual field (hemisphere) as the target (within-field match trials) or in the visual field (hemisphere) opposite to the target

(across-field match trials). In the latter situation, the hemispheres are forced to communicate in order to work effectively.

Participants were instructed to focus on fixation and to decide as quickly and accurately as possible whether or not the target letter matched one of the probe letters by pressing one of the two keys of the response box. Lateral eye movements were recorded with an infrared camera. Each trial consists of the successive appearance of a black screen (1500 ms), a fixation point (2000 ms), an array of letters (200 ms) and a screen waiting for the manual response. The task included four experimental blocks and was preceded by two practice blocks similar to the experimental blocks. In addition, three familiarization blocks were given before subjects entered the training phase. These blocks allowed participants to gradually familiarize themselves with the tachistoscopic presentation in a divided visual field. In the first familiarization block, the letter display was presented for 800 ms; the presentation time was 600 ms in the second and 400 ms in the third block. It was expected that a participant would reach a threshold of more than 65% of correct responses for the training phase of the letter matching task before proceeding to the next block. A participant was included in our study if he or she reached this threshold within three attempts.



**Figure 2: Examples of trials for the three letter matching tasks: I.** within-hemifield trials and **II.** across-hemifield trials for Study 1 and Study 2, when target letter presented in right visual field. Same condition used when target letter presented in left visual field.

*Procedure*

Each participant was examined over two sessions that were systematically separated by an interval of 15 to 18 days. In the first session, participants were given an MRI scan and had to complete the first half of the neuropsychological evaluation (i.e., MMSE and FCRST test) and the first two blocks of the letter shape matching task (see figure 2). During a subsequent evaluation that took place two weeks later, the participants would complete the neuropsychological evaluation (i.e., Test de Rappel Libre/Rappel Indicé, 16 items) and the last two blocks of the letter shape matching task. At both sessions, participants had to

perform at a minimal inclusion level for the familiarization session as well as the training session in the letter matching task. Two participants with AD had to be excluded from these the because they could not reach the accuracy threshold (i.e., 65% correct response).

## **RESULTS**

Our results did not reveal any alterations of interhemispheric connectivity at the structural level and the behavioral analyses provided no data regarding hemispheric dynamics. However, our functional approach using correlations between behavioral and anatomical data allowed us to capture significant changes, which appear to be modulated by the volume of the CC in the different groups, and especially in AD, for this simple letter matching task.

### *Corpus Callosum Measures*

The analyses were performed with six anatomical measures corresponding to the total volume of the CC and five regional volumes, from anterior to posterior sections, namely C1, C2, C3, C4 and C5. A one-way ANOVA with Group (HC vs. a-MCI vs. AD) as between-subjects factor did not show a significant effect on total volume of the CC [ $F(2,30) < 1$ , n.s.]. A 3 x 5 ANOVA examined the effects of Group and callosal Section (C1, C2, C3, C4, C5), as a repeated measure, on volumetric measures in  $\text{mm}^3$ . There was no significant effect of Group [ $F(2,30) < 1$ , n.s.], a trivial effect of Section [ $F(4,120) = 551.32$ ,  $p = .001$ ] and no significant interaction between Group and Section [ $F(8,120) < 1$ , n.s.]. Further analyses contrasting groups by pairs did not show significant differences in callosal volume or a significant Group x Section interaction.

### *Behavioral Indices*

Two 3 x 2 ANOVAs on the effects of Group (HC vs. a-MCI vs. AD) and of Type of trial (within- vs. across-field) was conducted, on accuracy (% correct) and on response times (RTs) for the letter matching task.

*Accuracy.* There was no significant effect of Group [ $F < 1$ , n.s.] or of Type of trial [ $F < 1$ , n.s.]. The Group x Type of trial interaction did not reach significance [ $F(2,30) = 2.06$ ;  $p = .15$ ].

*Response Time.* There was a significant effect of Group [ $F(2,30) = 7.89$ ;  $p = .002$ ]: HC individuals responded faster (1038 ms) than a-MCI (1450 ms) and AD (1490 ms) (all  $ps < .01$ ), but the a-MCI and AD groups did not differ significantly ( $p > .05$ ). There was no significant effect of Type of trial [ $F < 1$ ; n.s.] and no significant interaction with Group [ $F < 1$ ; n.s.].

### *Correlation between Corpus Callosum Measures and AFA*

Correlation analyses between indicators of anatomical and functional connectivity were conducted after calculating two indices of AFA, for accuracy expressed as the percentage of correct responses (CR) in match trials (AFA-CR) on one hand and RT (AFA-RT) on the other, such that a positive value reflects higher proficiency (higher rate of correct responses or faster response times) in the across- than in the within-hemispheric trials, as follows:

- $AFA-CR = \% CR \text{ across-hemispheric trials} - \% CR \text{ within-hemispheric trials}$
- $AFA-RT = RTs \text{ within-hemispheric trials} - RTs \text{ across-hemispheric trials}$

For the total sample of 33 participants, a correlation was noted, as expected, with the AFA-RT marginally positively correlating with volume of C1 ( $r = .31$ ;  $p = .08$ ), but an opposite trend was observed between the AFA-CR and C1 ( $r = -.31$ ;  $p = .08$ ).

For the HC group, the AFA-CR correlated negatively and significantly with total CC and C1 volumes (respectively:  $r = -.73$ ,  $p = .011$ ;  $r = -.70$ ,  $p = .018$ ); there were similar but non-significant correlations with C4 ( $r = -.55$ ,  $p = .08$ ) and C5 ( $r = -.57$ ,  $p = .07$ ). There were no indications of opposite correlations when considering interhemispheric efficiency for speed: AFA-RT did not correlate significantly with any of the six volumetric measures of the CC (all  $ps > .05$ ). For the a-MCI group, there was no significant correlation between volumetric measures of the CC and AFA. For the AD group, the AFA-RT correlated positively significantly with C2 volume ( $r = .71$ ,  $p = .015$ ); this result was not contradicted by any significant opposing correlation when considering AFA-CR.

		<i>Volumetric measures</i>					
		CC	C1	C2	C3	C4	C5
<i>Behavioral index</i>							
AFA-RT	<b>All participants</b>		.31°				
	Healthy controls						
	a-MCI persons						
	AD patients			.71*			
AFA-acc	<b>All participants</b>		-.31°				
	Healthy controls	-.73*	-.70*			-.55°	-.57°
	a-MCI persons						
	AD patients						

**Table I. Study 1: Three-Letter Shape Matching Task (3\_Ls) in AD, a-MCI and HC.** Correlations between Volumetric Measures of the Five Sections of the CC and of the Total CC and Behavioral Measures of Interhemispheric Efficiency (AFA) with Speed (AFA-RT) and Accuracy (AFA-CR). Pearson's coefficient; \*: Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed); °: marginally significant correlation with  $.05 < p < .10$ .

## DISCUSSION

The goal of Study 1 was to better understand the relationship between interhemispheric efficiency and the CC in healthy, a-MCI and AD individuals by correlating behavioral measures of IHI facilitation and 3D callosal measures from high-resolution MRI. The results of Study 1 indicate that the neurobiological bases of interhemispheric connectivity are preserved in all three groups of participants. Moreover, the behavioral analyses do not point to any changes in hemispheric dynamics characterizing any of the participant groups. However, the results show correlations between behavioral and anatomical measures that capture significant changes expressing a modulation of the behavioral impact of the relative volume of the CC that differs for each group of participants. The absence of any apparent characterization of pre-AD and AD is an unexpected finding given that a number of neuroimaging studies have reported callosal atrophy in MCI and mild AD. The morphometric study by Wang *et al.*, (2006) showed that the isthmus and splenium areas were significantly reduced in AD and MCI, as well as in individuals with cognitive complaint, relative to healthy controls, and that the callosum was smaller overall in AD subjects than in normal ones. Changes in callosal structure are already present in a-MCI, with decreased white matter density in the anterior CC subregion, which extend to posterior CC regions in mild AD (Di Paola *et al.*, 2010). However, other studies did not show evidence of such callosal changes. Indeed, Anstey *et al.*, (2007) compared CC areas in large samples of healthy controls and MCI subjects and found no significant differences. Another topic is the regional selectivity of the alterations. The review of diffusion tensor imaging (DTI) data by Chua *et al.*, (2008) reveals greater abnormalities in the genu than in the

splenium of the CC in healthy aging (with a similar gradient for the cortex: more in frontal than parietal areas), whereas in AD, DTI abnormalities are concentrated in the splenium.

There may be several explanations of our results. First, callosal structural alterations are generally found in the severe stage of neurodegenerative disease (Di Paola *et al.*, 2010), whereas our AD participants were in the early stages. Second, we had a small sample, which did not manifest a decrease in CC volume, as shown in some studies with larger samples. Moreover, those samples are generally less stringently selected than in our study. The fact that participants, especially AD patients, had to be able to perform a divided visual field task with tachistoscopic presentation (i.e., 200 ms) required the inclusion of participants who were at a very early stage of AD. As for a-MCI individuals, the controversy in the literature probably illustrates the fact that decrease in CC volume is a subtle phenomenon that requires samples larger than those typically used in AD studies. Another point that could explain our results is that our measurements covered a larger area of the CC than previous studies, which were limited to a sagittal slice. Indeed, it is possible that, when one considers larger portions of the CC, anatomical differences between groups tend to decrease. In addition, despite the fact that we did not replicate certain data about anatomical variations in the CC between the three groups, the fact that the volume of the CC did not differ between groups appears to be an advantage for better understanding interhemispheric dynamics.

Although it did not evidence alterations in hemispheric connectivity on the structural plan, our study does provide some enlightening results that are indicative of the quality of the callosal contribution to this particular task. Indeed, the pattern of the correlation based on the two AFA indices can be taken as reflecting the benefits of callosal sharing of



information between the hemispheres, in terms of speed and of accuracy, in performing the letter matching task (see discussion of correlations). The results showed that a-MCI and AD groups achieved comparable levels of matching performance and were both slowed but not significantly impaired compared to controls. Our analyses did not provide data regarding changes in hemispheric dynamics between groups. However, analysis of the correlation between CC volume and behavioral measures revealed some interesting findings on interhemispheric dynamics in the three groups of participants.

To study correlations between CC 3D volumetry and behavioral indices of interhemispheric efficiency, we used two measures of the benefit related to dividing information between the hemispheres: speed (AFA-RT) and accuracy (AFA-CR). In healthy aging participants, interhemispheric efficiency in terms of accuracy strongly and negatively correlated with total CC and C1 volumes ( $r$  coefficients superior or equal to  $-.70$ ). There were two indications of a similar relationship with more posterior portions of the CC ( $r$  coefficients  $> -.50$  for C4 and C5), but these correlations did not reach significance. Interhemispheric efficiency in terms of speed did not correlate, within this control group, with any of the six volumetric measures of the CC. For the a-MCI group, there was no significant correlation between volumetric measures of the CC and interhemispheric efficiency. For the AD patients, interhemispheric efficiency measured in terms of speed (AFA-RT) correlated strongly and positively with C2 volume. A similar relationship was found for interhemispheric efficiency in terms of accuracy; the AFA-CR in accuracy appeared to be positively related to C2 volume, even though the correlation did not reach significance. So, in a rather simple version of the letter matching task, involving elementary comparison, positive correlations, indicating that interhemispheric efficiency relates to the integrity of

the CC, emerged only in patients with AD. Indeed, as we saw, in healthy aging participants, interhemispheric efficiency for accuracy was strongly and negatively correlated with total CC and C1 volumes, while for the a-MCI group, there was no significant correlation between volumetric measures of the CC and interhemispheric efficiency.

Taken together, these results suggest that AD participants benefited from bihemispheric processing, at levels of task complexity for which unilateral processing sufficed in healthy aging participants. Older a-MCI participants showed no difference between uni- and bihemispheric processing and no relationship between behavioral indices of IHI and CC volume. In fact, bihemispheric processing appears to be beneficial for AD participants but detrimental for healthy aging participants. Hemispheric distribution and its relation with CC volume has no effect in a-MCI participants. These results suggest that, when computational complexity is relatively low, the benefits associated with the greater computational power afforded by dividing processing between the hemispheres via the CC are not large enough to outweigh the costs associated with integrating information across the hemispheres in healthy aging participants. However, the benefits do outweigh the cost for AD participants, even though they performed worse than the healthy controls. AD participants benefited from bihemispheric processing but it did not completely compensate for their decline in RTs. As a result, the expected correlations were noted only in AD patients, and appear not to implicate the posterior, visual-related, portions of the CC, but rather the anterior parts. This is in line with the recent study by Bublak *et al.*, (2009), which distinguished between visual impairment in a-MCI and genuine attentional impairment in AD. They described a “staged pattern of deficits affecting preattentive visual processing in

MCI, and attentive processing in AD suggesting that impaired visual processing is a pathological feature present already at the MCI stage.

## **STUDY 2: INTERHEMISPHERIC DYNAMICS UNDER DEMANDING CONDITIONS FOR LETTER SHAPE AND LETTER NAME MATCHING IN HEALTHY AND A-MCI INDIVIDUALS**

This study was designed to investigate whether IHI aids task performance under demanding conditions in healthy and a-MCI individuals. To examine this issue, we developed two letter matching tasks in which task demand was increased by augmenting the number of steps necessary to reach a decision (Banich & Belger, 1990; Banich & Passarotti, 2000) or the load placed on selective attention (Banich & Passarotti, 2000; Weissman & Banich, 1999). Thus, task demand was varied by adding additional computational step (Study 2A, Case-sensitive letter matching task) or increasing the perceptual load (Study 2B, Load-sensitive letter matching task).

## **METHODS**

### **Participants and Data Acquisition Procedure**

Twenty-two participants were recruited for Study 2. The same 11 a-MCI individuals and the same 11 HC individuals as in Study 1 participated. All participants performed Study 2 in two parts, A and B. In the first session (**Study 2A**), the participants performed the case-sensitive letter matching task; they performed the load-sensitive letter matching task at the

next session (**Study 2B**), which took place two weeks later. In both sessions, participants had to perform the familiarization and training blocks in the same conditions as in Study 1. All participants were able to perform both parts of the study.

### **Structural MRI Measures of the Corpus Callosum and Correlation**

The same acquisition parameters and the same structural MRI volumetric analysis of the CC were used as in S1 for the 22 participants. We used the data collected in Study 1 for HC and a-MCI individuals, corresponding to the total volume of the CC and the five regional volumes (C1, C2, C3, C4 and C5). Correlation analyses were conducted between these measures of anatomical connectivity and indicators of functional connectivity, using callosal volumes and AFA (in terms of accuracy – AFA-CR – and speed – AFA-RT) respectively, for both the case-sensitive letter matching task and the load-sensitive letter matching task.

### **TASK A: CASE-SENSITIVE LETTER MATCHING TASK**

#### *Stimulus display*

The stimulus display and design used are similar to the ones used in the first study (S1), except that two conditions were presented for this study. In the “letter shape” condition, the target letter was presented in uppercase; in the “letter name” condition it was in lowercase. In Study 2A, a-MCI and HC performed two types of trials in which the number of steps was varied: perceptual or letter shape matching trials (e.g., A-A) and letter name matching trials (e.g., a-A). The letter shape matching condition, as in Study 1, requires simple

perceptual matching while the letter name matching condition requires that participants determine whether a lowercase letter beneath the fixation point has the same name as one of two uppercase letters above the fixation point. Thus, the letter name condition is more complex because, in addition to the perceptual processing of the items that is required in the letter shape condition, the categorical identity of each item must be determined for the task to be performed correctly. Consequently, the letter name condition requires an additional step: the extraction of a name- or case-specific letter code (e.g., a-A). The performance on within- and across-field trials was compared under letter shape and letter name conditions. This design allows one to determine whether IHI's influence on performance changes with task complexity (i.e., the number of steps) in the two groups.

### *Results*

As in Study 1, behavioral analyses with case-sensitive letter matching did not provide any data regarding hemispheric dynamics. Supporting the results of Study 1, the analysis of correlations between anatomical data and behavioral interhemispheric indices showed differences between the groups in terms of interhemispheric dynamics, which appeared to be modulated by CC volume in HC individuals only.

A 2 x 2 x 2 ANOVA examined the effects of Group (HC vs. a-MCI), Type of processing (perceptual vs. name matching) and Type of trial (within- vs. across-field matching).

*Accuracy.* There was no significant main effect of Group [ $F(1,20) = 2.25, p = .15$ ] or of Type of trial [ $F(1,20) < .1, n.s.$ ], and no significant interaction between the two factors [ $F(1,20) = 2.02, p = .17$ ]. There was a significant main effect of Type of processing, with perceptual matching giving rise to higher rates of correct responses (mean = 81.34%, SD = 14.23) than name matching (mean = 66.57%, SD = 16.82), but this factor interacted

significantly with Group [ $F(1,20) = 4.68, p = .04$ ]. This significant Group x Type of processing interaction was analyzed taking into account the type of trial, which showed the same pattern for within- and across-field presentations: there was a significant drop in correct response rates in the a-MCI group between the perceptual (84% and 76% for within- and across-field trials, respectively) and name (62% and 59% for within- and across-field trials, respectively) conditions (all  $ps < .05$ ), whereas the differences in HC between perceptual and name matching did not reach significance (81% and 84% for perceptual within- and across-field trials, respectively, vs. 72% and 74% for name within- and across-field trials, respectively;  $p = .19$  for within-field trials and  $p = .11$  for across-field trials).

*Response times.* There was a significant main effect of Group [ $F(1,20) = 5.48, p = .03$ ], with shorter RTs in HC ( $m = 978$  ms,  $SD = 195.17$ ) than in a-MCI (mean = 1215 ms,  $SD = 344.90$ ); a significant main effect of Type of processing [ $F(1,20) = 12.62, p = .002$ ], with perceptual matching giving rise to shorter RTs (mean = 1015 ms,  $SD = 243.46$ ) than name matching (mean = 1179 ms,  $SD = 335.95$ ). The Group x Type of processing interaction did not reach significance [ $F(1,20) = 2.06, p = .17$ ]; the RTs for name matching were always significantly longer than for perceptual matching (all  $ps < .05$ ), with the exception of the within-field trials in HC (1021 ms vs. 956 ms; n.s.). As well, the lengthening in responses was 1.5 times greater in a-MCI (nearly 200 ms for mean RT between 1080 and 1370 ms, i.e., +16%) than in HC subjects (110 ms for mean RT between 900 and 1020 ms, i.e., +11.5%). The effect of Type of trial was not significant [ $F < 1, n.s.$ ] and the Group x Type of trial interaction was not significant [ $F(1,20) = 1.60, p = .22$ ]. See table 2 for means and SDs for matching performance.

TASK		2 A- Case sensitive letter matching task				2 B- Load sensitive letter matching task			
		<u>3P</u>		<u>3N</u>		<u>3P</u>		<u>5P</u>	
Type of Trial		<i>across</i>	<i>within</i>	<i>across</i>	<i>within</i>	<i>across</i>	<i>within</i>	<i>across</i>	<i>within</i>
GROUP									
HC	RTms	903	956	1033	1021	872	931	1228	1347
		<i>145.88</i>	<i>204.04</i>	<i>230.49</i>	<i>188.78</i>	<i>164.82</i>	<i>176.18</i>	<i>223.53</i>	<i>279.88</i>
	% correct	84.18	81.04	73.95	71.91	82.47	71.74	48.21	49.91
	response	<i>12.55</i>	<i>17.94</i>	<i>17.49</i>	<i>15.72</i>	<i>14.04</i>	<i>26.13</i>	<i>7.93</i>	<i>18.14</i>
a-MCI	RTms	1130	1071	1362	1298	1178	1208	1519	1579
		<i>265.43</i>	<i>292.91</i>	<i>433.12</i>	<i>324.73</i>	<i>308.03</i>	<i>301.1</i>	<i>317.73</i>	<i>321.76</i>
	% correct	76.41	83.74	58.49	61.94	72.48	74.21	45.26	50.09
	response	<i>13.45</i>	<i>12.98</i>	<i>16.69</i>	<i>14.09</i>	<i>18.61</i>	<i>17.56</i>	<i>13.27</i>	<i>13.51</i>

**Table II: Behavioral performance - Study 2.** Mean (SD) RT (in milliseconds) and Accuracy Scores (% Correct Responses in Match Trials) for Study 2 Tasks: (A) Case-Sensitive Letter Matching Task and (B) Load-Sensitive Letter Matching Task, in Each Participant Group (HC and a-MCI).

*Correlation between CC Measures and AFA.* As table 3 indicates, no significant correlation between volumetric scores and behavioral indices from the Case-sensitive letter matching task (AFA) was found for the 22 participants as a group. For the a-MCI group, none of the total and regional CC volumes significantly with AFA. For the HC group, the AFA-CR in the name matching condition was significantly and positively correlated with total CC volume ( $r = .60$ ;  $p = .05$ ), and also with regional volumes for C2 ( $r = .59$ ;  $p = .05$ ), C3 ( $r = .69$ ;  $p = .02$ ), and C4 ( $r = .81$ ,  $p = .002$ ).

		<i>Volumetric measures</i>					<i>Behavioral index</i>
		CC	C1	C2	C3	C4	
AFA-RT	<b>All participants</b>						
	Healthy controls						
	a-MCI persons						
<hr/>							
AFA-acc	<b>All participants</b>						
	Healthy controls	.60* (3N)		.59* (3N)	.69* (3N)	.81* (3N)	
	a-MCI persons						

**Table III. Correlations - Study 2A, Case-Sensitive Letter Matching Task.** Correlations between Volumetric Measures of the Five Sections of the CC and of the Total CC and Behavioral Measures of Interhemispheric Efficiency (AFA) in Speed (AFA-RT) and Accuracy (AFA-CR). C1: Rostrum, genu and anterior part of the body; C2: Mid body; C3: Caudal body; C4: Isthmus; C5: Splenium. Pearson’s coefficient; \*: Correlation is significant at the .05 level (2-tailed).

*Discussion*

By varying the matching criterion, based upon perceptual similarity or upon the more complex processing of a more abstract representation of the letters, we were able to examine the effect of enhancing computational complexity under relatively low attentional demands (held constant, with 3 letters in the display). The main issue was whether IHI aids task performance under demanding conditions in healthy and a-MCI older individuals. Also, given that the substrates of IHI effects remain poorly understood, an important aim was to look for a relationship with the anatomical connection between the hemispheres.

Our results show overall that a-MCI participants responded more slowly than healthy controls but nevertheless achieved similar accuracy. The impact of enhancing computational complexity appeared, however, to be modulated by the participants’ cognitive status. The loss of efficiency caused by increasing complexity was more



pronounced in a-MCI subjects, who showed greater impairment in both in accuracy and speed than the healthy controls.

The ANOVAs on letter matching accuracy and speed did not reveal differences between across- and within-field presentations of the display, suggesting that IHI did not aid task performance, even in the more demanding letter name matching condition, in either group. However, the significant correlations between behavioral interhemispheric indices and CC measures, suggesting that interhemispheric dynamics are modulated by CC volume and individuals' cognitive status, supports the conclusion of Study 1. Indeed, strong positive significant correlations are found within the HC group: the bigger the callosal volume – overall and in C2, C3 and C4 – the greater the benefit of IHI for name matching. This expected relationship between the behavioral index of IHI effects (AFA) and volumetric measures of the CC emerges in the more demanding condition and was not observed for perceptual matching, which is an easier task (allowing significantly better accuracy and speed than name matching).

The CC is essential to hemispheric interaction, but the substrates underlying IHI facilitation are still poorly understood, and to our knowledge the present study is the first to address the question directly. Our result shows that the structural integrity of the CC is necessary for participants to benefit from interhemispheric interaction: it directly supports Weissman and Banich's (2000) claim that “the corpus callosum should be considered a component in the network of neural structures that underlie attentional control” (p. ??). The involvement of the callosal connection in the facilitating influence of IHI has, of course, been suggested by previous studies. For example, Cherbuin and Brinkman (2006) obtained evidence of a significant correlation between interhemispheric transfer time (IHTT) and a measure of IHI

from a letter-matching task. Brown and Jeeves (1993) used evoked potential IHTT, but without anatomical data, and found similar results. Our correlation analysis points to the involvement of a very large callosal section, including C2, C3 and C4, in the IHI effects. This is in line with the findings of Ansado *et al.*, (submitted), who analyzed patterns of cerebral activations while healthy aging individuals performed a modified version of the letter matching task. The study showed significant involvement of bilateral pre- and orbitofrontal areas, from which the commissural fibers cross in the most rostral areas of the CC, but also emphasized that a vast set of areas were implicated, extending to posterior cortical regions in the left and right hemispheres, which are connected by more caudal regions.

## **TASK B: LOAD-SENSITIVE LETTER MATCHING TASK**

### *Stimulus display*

The stimulus display and the design used in the load-sensitive letter matching task are similar to those used in Study 1, except that we added two letters to the display, for a total of five letters. The additional letters were presented at 2.8° above the fixation point. In this task, the number of computation steps was held constant (e.g., A-A) but concurrent processing load was manipulated (3 letters vs. 5 letters). The a-MCI and HC performed two types of perceptual matching trials: trials with low attentional load (i.e., 3 letters in the display) and trials with high attentional load (i.e., 5 letters in the display). The performance on within- and across-field trials was compared under these two demand levels related to the number of stimuli to be computed: 3 letters (1 target and 2 probes) vs. 5 letters (1 target

and 4 probes). The 5-letter condition is more demanding because it requires the perceptual processing of two additional items, and thus additional comparisons with the target, before a decision can be made. This design allows one to determine whether the influence of IHI on performance changes with attentional load in the two groups.

### *Results*

Our behavioral results and correlation analyses found evidence that interhemispheric dynamics contributed to optimizing performance in healthy aging persons. The HC individuals were both more accurate and faster at responding to across- than to within-field trials. The A-MCI group was more rapid in across- than within-field trials but this statistical result must be viewed cautiously because, at the same time, they seemed to perform slightly worse in across- than within-field trials. As for the relationship between interhemispheric behavioral and structural measures, our results show that in a-MCI subjects interhemispheric efficiency, as measured by speed, is negatively correlated with C2 volume, suggesting that the modulation of interhemispheric dynamics supported by the CC is deficient.

A 2 x 2 x 2 ANOVA examined the effects of Group (HC vs. a-MCI), attentional Load (3 vs. 5 items) and Type of trial (within- vs. across-field matching) for accuracy (% correct) and RTs, with repeated measures on Load and Type of trial.

*Accuracy.* There was no significant main effect of Group [ $F(1,20) < 1$ , n.s.], but there was a significant main effect of Load [ $F(1,20) = 59.31$ ,  $p < .001$ ], with more correct responses in the 3-item (75.23%) than the 5-item condition (48.37%); there was no significant main effect of Type of trial [ $F(1,20) < 1$ , n.s.]. There was a significant interaction between Load

and Type of trial [ $F(1,20) = 4.60, p = .05$ ], which was analyzed by taking Group into account as well, even in the absence of a significant Group  $\times$  Load  $\times$  Type of trial interaction [ $F(1,20) = 1.66, p = .21$ ], given the weak tendency toward an interaction between Group and Type of trial [ $F(1,20) = 2.22, p = .15$ ]. This complementary analysis indicates that there were more correct responses in the 3-item than the 5-item condition in both HC and a-MCI subjects, and in both types of trial (the accuracy advantage of the 3-item over the 5-item condition is always superior to 20% and all  $p$ s  $< .05$ ). Given our hypothesis, we looked at across- vs. within-field trials in each group: contrary to HC subjects, who were more accurate in across- (83%) than in within-field trials (72%) for the 3-item condition ( $p < .01$ ), there was no indication of an across-trial advantage in a-MCI subjects, who actually seemed to perform slightly worse in across- than in within-field trials (3-item: 72.48% vs. 74.21% respectively). There was no significant difference between across- and within-field trials for the 5-item condition, either in HC (48.21% vs. 49.91%, respectively) or in a-MCI subjects (45.26% vs. 50.09%, respectively).

*Response times.* There were significant main effects of Group [ $F(1,20) = 8.41, p = .009$ ], with HC responding faster (1095 ms) than a-MCI participants (1371 ms); of Load [ $F(1,20) = 53.07, p < .001$ ], with the 3-item condition giving rise to shorter RTs (1047 ms) than the 5-item condition (1418 ms); and of Type of trial [ $F(1,20) = 8.20, p = .01$ ], with shorter RTs in across- (1199 ms) than in within-field (1266 ms) trials. There were no significant interactions. Given the results on accuracy, it was important to control for a speed-accuracy trade-off. The additional analysis on RTs showed that the 3-item condition was faster than 5-item condition in both HC and a-MCI groups and in both across- and within-field trials. Regarding Type of trial, in the 3-item condition, across-field trials were significantly faster

than within-field trials in HC (872 ms vs. 931 ms;  $p < .05$ ) and a-MCI subjects (1178 ms vs. 1208 ms;  $p < .05$ ); in the 5-item condition, across-field trials were significantly faster than within-field trials in a-MCI subjects (1519 ms vs. 1579 ms;  $p < .05$ ), and tended to be faster in the HC group as well (1228 ms vs. 1347 ms;  $p = .06$ ).

*Correlation between Total and Regional CC Volumes AFA.* No significant correlation between volumetric scores and behavioral indices was evidenced, either for the 22 participants as a group or within the HC group. For the a-MCI group, the volume of C2 was significantly and negatively correlated with the AFA-RT in the 3-item condition ( $r = -.71$ ;  $p = .02$ ).

### *Discussion*

We found evidence corroborating the recent studies reviewed in our introduction indicating that interhemispheric dynamics can contribute to optimizing performance in healthy aging persons: with a low attentional load, limited to three items to be processed for physical identity, our HC was more accurate when probe and target were distributed across the two visual hemifields. Reuter-Lorenz *et al.*, (1999) also showed IHI facilitation in older adults for this relatively easy task. However, Cherry *et al.*, (2010) found a within-hemisphere advantage instead. This discrepancy from our results suggests that resources in our HC sample were not sufficient to avoid interhemispheric processing in the simple task. This explanation is supported by the fact that performance (both RT and accuracy) was better in the Cherry *et al.*, study than in ours. One may speculate that the criteria for participant recruitment might have contributed to this finding. The fact that participants in the Cherry *et al.*, study were included in a program of classes and workshops for older adults may have

biased the sample towards high-functioning seniors, in whom IHI was not required to meet the task demands. The hypothesis that individual differences in efficiency and/or cognitive reserve may explain discrepancies in IHI effects deserves further research. Given that increased IHI can be viewed as a compensatory tool to deal with age-related decline, the study of its influence on cognitive performance should incorporate our knowledge on the various determinants of cognitive reserve (Scarmeas, 2002; Stern, 2009). Moreover, studies of neural reserve should take interhemispheric structural connectivity into account, considering the CC as a component of the network of cerebral structures that underlies attentional function.

To summarize, processing in healthy older people appears to be facilitated when both cerebral hemispheres are solicited compared to unihemispheric engagement. Together with some previous work (Reuter-Lorenz *et al.*, 1999; for a review, see Ansado *et al.*, 2009), this supports the view that the bihemispheric recruitment shown by neuroimaging data, which is often viewed as reflecting functional compensation (Cabeza *et al.*, 2002; for review Daselaar & Cabeza, 2004), may be explained as resulting from an increase in interhemispheric cooperation (Ansado *et al.*, 2009).

As for a-MCI participants, their letter-matching performance with perceptual criteria was slower than that of age-matched healthy controls, in both low and heavy attentional load situations. They may therefore be impaired in the modulation of visuoattentional functioning (in a cognitive task that does not tap episodic memory processes). Although the debate about the existence of attentional deficits in MCI is ongoing, our result is in line with several recent studies showing decline in this cognitive domain. Tales *et al.*, (2009) showed significant “visual attention-related functional abnormalities” in a-MCI individuals

performing a valid/invalid cue Posner paradigm. The results of Redel *et al.*, (2010) indicate reduced top-down controlled selection in MCI and unbalanced spatial distribution across the left and right visual fields in a subgroup (carriers of the apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 allele). Dannhauser *et al.*, (2005) found attenuation of prefrontal cortex activation in a-MCI subjects relative to healthy controls and underscored the changes in the functional network subserving divided attention in a-MCI. So there is growing evidence of abnormalities in visual attention and in underlying neural networks in the prodromal and early AD stages. Recent work in this domain also points to the need to investigate the multiple aspects of attentional processes (alert, spatial orientation, control, etc.) separately and suggests that varying methods between studies may contribute to the heterogeneity of the evidence. As well, some studies indicate the importance of early detection of these changes in visual and/or attentional processing. Chetelat, Eustache, and Desgranges (2006) emphasize first that the right temporoparietal hypometabolism in a-MCI may be related to visuospatial impairments and, further, that these deficits are often associated with future conversion to AD. Redel *et al.*, (2010) noted that top-down control, which is reduced in MCI, deteriorates further in AD patients. Along the same lines, a “staged pattern,” with a preattentive visual processing deficit in MCI and impaired attentive processing in AD, has been envisaged as “a distinct marker of upcoming AD (Bublak *et al.*, 2009).

Furthermore, there is also some evidence in our study of a possible association with an alteration of the dynamic interactions between cerebral hemispheres. Our analyses provide some rather subtle indications regarding interhemispheric dynamics in a-MCI: letter matching accuracy in a-MCI participants was never facilitated by IHI, whatever the attentional load, but at the same time, across-field trials were always faster than within-field

trials, for both attentional load conditions. More specifically, for simple perceptual matching (3-item) – and contrary to controls, who were more accurate in inter- than intrahemispheric trials – there was no indication of an IHI advantage in a-MCI subjects, who actually seemed to perform slightly worse in inter- than intrahemispheric trials (although this did not represent a true within-hemisphere advantage as the difference was not significant). For the more demanding condition (5-item), there was no significant difference in accuracy between inter and intrahemispheric trials in the a-MCI group (the same result as for HC; note that performance was very poor in both groups, at about 50% correct).

Taken together, these results may suggest that interhemispheric recruitment follows an inverted U-shaped dynamic: it emerges until a certain level of task demand after which it declines (accompanied by a decrease in performance) when the task is too difficult and beyond the brain's capacity. In healthy older people, the lower load levels may already have reached the ceiling of their capacities and thus they recruit bihemispheric involvement; a further increase in task load may overwhelm their compensatory capacity. This hypothesis might help to explain the inconsistencies in the literature, in which task difficulty and individual abilities are insufficiently controlled. In a-MCI subjects, given the cognitive deficits and/or the deterioration of the neural substrates, the demands made by the simplest condition in our experimental procedure may already have overwhelmed their capacities.

The analysis of correlations between anatomical data and interhemispheric indices supports our behavioral analysis, which suggests a deficit affecting interhemispheric processing in a-MCI. Indeed, in a-MCI participants, the AFA-RT was strongly and negatively correlated



with C2 volume: the greater the callosal volume, the less the benefits of IHI in the letter matching task. Differences in segmenting approaches between studies make a precise discussion of region-specific data more complicated. But it is interesting to notice that this negative relationship between IHI facilitation (in terms of speed) and CC volume, on one hand, implicates one of the three regions for which our work showed a relationship, in the predicted direction, in that the larger the CC, the greater the IHI facilitation in healthy individuals performing the case-sensitive letter matching task of Study 2A; on the other hand, this region also appears to be selectively affected in MCI according to other recent work. Indeed Di Paola *et al.*, (2010) found that a-MCI subjects showed structural atrophy (reduced white matter density compared to HC) in the “anterior CC subregion”; this regional atrophy was isolated (the other subregions of the CC were not significantly reduced) and was not accompanied by changes in DTI parameters of anisotropy and diffusivity (FA, DR and DA). We can assume that the regulation of interhemispheric interaction by an anterior portion of the CC has deteriorated in a-MCI participants.

### **GENERAL CONCLUSION**

The first study, which involved perceptual matching processing, demonstrated that IHI optimizes the performance of AD participants at a low level of cognitive demand. When cognitive demand increases (Study 2A, Case-sensitive letter matching task), strong significant correlations were observed in healthy individuals, demonstrating that the volume of the corpus callosum supports the facilitative effect of interhemispheric processing in older people. Finally, when cognitive demand increases because of augmented attentional load (Study 2B, Load-sensitive letter matching task), the IHI facilitation effect appears in the behavioral data. Together, these results, which show that

the relationship between the CC and the AFA emerges early in participants with AD while it continues to be deleterious for healthy aging individuals in low cognitive demand situations, suggest that interhemispheric compensation must be recruited to cope with AD. Intrahemispheric processing is sufficient in normal aging. However, in high demand conditions, there is a shift from intrahemispheric processing to interhemispheric processing in normal aging. Indeed, in the complex letter name condition, the size of the CC is more strongly correlated with the AFA, suggesting that older people need to recruit interhemispheric processing, which is supported by the integrity of the CC, to cope with increasing cognitive demands. This work shows the many roles that a functional corpus callosum may have, particularly in terms of excitatory and inhibitory functions. Indeed, the facilitating action seems to be determined in AD by the middle portion of the corpus callosum, which connects the structures that contribute to executive function and attention; however, the entire corpus callosum is involved in high cognitive demand situations in normal aging. In normal aging, the inhibitory effect of the corpus callosum, which is probably required to benefit intrahemispheric processing in low cognitive demand situations, depends on the integrity of the anterior corpus callosum. Although we found no evidence of a global deterioration in accuracy in a-MCI, our results nevertheless suggest a more detrimental impact of increasing computational complexity in this group than in HC. These data and the correlation analyses between anatomical and behavioral indices of interhemispheric dynamics suggest a deficit in the regulation of interhemispheric processing for visual attention in a-MCI. Our work also argues for the existence of an interhemispheric mechanism of compensation in AD based on the integrity of the CC and similar processes to those that allow normal aging brains to cope with cognitive demand.

## REFERENCES

- Ansado, J., Faure, S., & Joannette, Y. (2009). The adaptative brain: The contribution of hemispheric coupling to the preservation of cognitive abilities with age and its uncoupling in Alzheimer's disease. *Revue de Neuropsychologie, 1*, 159–169.
- Ansado, J., Monchi, O., Ennabil, N., Jubault, T., Faure, S., & Joannette, Y. (submitted). Coping with task demand in aging using neural compensation and neural reserve triggers primarily intra-hemispheric-based neurofunctional reorganization. *Cortex*.
- Anstey, K. J., Mack, H. A., Christensen, H., Li, S. C., Rejlade-Meslin, C., Maller, J., et al. (2007). Corpus callosum size, reaction time speed and variability in mild cognitive disorders and in a normative sample. *Neuropsychologia, 45*, 1911–1920.
- Banich, M. T. (1998). The missing link: The role of interhemispheric interaction in attentional processing. *Brain Cognition, 36*, 128–157.
- Banich, M. T., & Belger, A. (1990). Interhemispheric interaction: How do the hemispheres divide and conquer a task? *Cortex, 26*, 77–94.
- Bartzokis, G., Sultzer, D., Lu Po, H., Nuechterlein, K. H., Mintz, J., & Cummings, J. L. (2004). Heterogeneous age-related breakdown of white matter structural integrity: Implications for cortical “disconnection” in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging, 25*, 843–851.
- Brickman, A. M., Habeck, C., Zarahn, E., Flynn, J., & Stern, Y. (2007). Structural MRI covariance patterns associated with normal aging and neuropsychological functioning. *Neurobiology of Aging, 28*, 284–295.
- Brown, W. S., & Jeeves, M. A. (1993). Bilateral visual field processing and evoked potential interhemispheric transmission time. *Neuropsychologia, 31*, 1267–1281.

- Bublak, P., Redel, P., Sorg, C., Kurz, A., Förstl, H., Müller, H. J., et al. (2009). Staged decline of visual processing capacity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* [epublication].
- Cabeza, R., Anderson, N., Locantore, J. K., & McIntosh, A. R. (2002). Aging gracefully: Compensatory brain activity in high-performing older adults. *NeuroImage*, *17*, 1394–1402.
- Cherbuin, N., & Brinkman, C. (2006). Efficiency of callosal transfer and hemispheric interaction. *Neuropsychology*, *20*, 178–184.
- Cherry, B. J., Adamson, M., Duclos, A., & Hellige, J. B. (2005). Aging and individual variation in interhemispheric interaction and hemispheric asymmetry. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *12*, 316–339.
- Cherry, B. J., Yamashiro, M., Anderson, E., Barrett, C., Adamson, M. M., & Hellige, J. B. (2010). Exploring interhemispheric collaboration in older compared to younger adults. *Brain and Cognition*, *72*, 210–227.
- Chételat, G., Eustache, F., & Desgranges, B. (2006). Brain profile of hypometabolism in early Alzheimer's disease: Relationships with cognitive deficits and atrophy. *Revue de Neurologie*, *162*, 945–951.
- Choi, H. S., Seo, H. S., Kim, K. K., & Yoon, Y. (2009). The corpus callosum area and brain volume in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy controls. *Journal of the Korean Radiological Society*, *61*, 1–8.
- Chua, T. C., Wen, W., Slavin, M. J., & Sachdev, P. S. (2008). Diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A review. *Current Opinion in Neurology*, *21*, 83–92.

- Collins, D. L., Neelin, P., Peters, T. M., & Evans, A. C. (1994). Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *Journal of Computer Assisted Tomography*, *18*, 192–205.
- Dannhauser, T. M., Walker, Z., Stevens, T., Lee, L., Seal, M., & Shergill, S. S. (2005). The functional anatomy of divided attention in amnesic mild cognitive impairment. *Brain*, *128*, 1418–1427.
- Daselaar, S. M., & Cabeza, R. (2004). Age-related changes in hemispheric organization. In R. Cabeza, L. Nyberg, & D. C. Park (Eds.), *Cognitive neuroscience of aging: Linking cognitive and cerebral aging* (pp. 325–353). New York: Oxford University Press.
- Delbeuck, X., Collette, F., & Van der Linden, M. (2007). Is Alzheimer's disease a disconnection syndrome? Evidence from a cross-modal audio-visual illusory experiment. *Neuropsychologia*, *45*, 3315–3323.
- Delbeuck, X., Van der Linden, M., & Collette, F. (2003). Alzheimer's disease as a disconnection syndrome? *Neuropsychology Review*, *13*, 79–90.
- Di Paola, M., Di Iulio, F., Cherubini, A., Blundo, C., Casini, A. R., Sancesario, G., et al. (2010). When, where, and how the corpus callosum changes in MCI and AD: A multimodal MRI study. *Neurology*, *74*, 1136–1142.
- Dolcos, F., Rice, H. J., & Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry and aging: Right hemisphere decline or asymmetry reduction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *26*, 819–825.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*, 189–198.

- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., et al. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, *367*, 1262–1270.
- Grabner, G., Janke, A. L., Budge, M. M., Smith, D., Pruessner, J., & Collins, D. L. (2006). Symmetric atlasing and model based segmentation: An application to the hippocampus in older adults. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, *9*, 58–66.
- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., & Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, *38*, 900–903.
- Hampel, H., Teipel, S. J., Alexander, G. E., Horwitz, B., Teichberg, D., Schapiro, M. B., et al. (1998). Corpus callosum atrophy is a possible indicator of region- and cell type-specific neuronal degeneration in Alzheimer disease: A magnetic resonance imaging analysis. *Archives of Neurology*, *55*, 193–198.
- Lakmache, Y., Lassonde, M., Gauthier, S., Frigon, J. Y., & Lepore, F. (1998). Interhemispheric disconnection syndrome in Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, *95*, 9042–9046.
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, *9*, 179–186.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, *34*, 939–944.

- Passarotti, A. M., Banich, M. T., Sood, R. K., & Wang, J. M. (2002). A generalized role of interhemispheric interaction under attentionally demanding conditions: Evidence from the auditory and tactile modality. *Neuropsychologia*, *40*, 1082–1096.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, *256*, 183–194.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., et al. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, *58*, 1985–1992.
- Poffenberger, A. T., Jr. (1912). Reaction time to retinal stimulation with special reference to the time lost in conduction through nerve centers. *Archives of Psychology*, *23*, 1–73.
- Raz, N., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., & Acker, J. D. (2007). Vascular health and longitudinal changes in brain and cognition in middle-aged and older adults. *Neuropsychology*, *21*, 149–157.
- Redel, P., Bublak, P., Sorg, C., Kurz, A., Förstl, H., Müller, H. J., et al. (in press). Deficits of spatial and task-related attentional selection in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*.
- Reuter-Lorenz, P. A., Jonides, J., Smith, E., Hartley, A., Miller, A., Marshuetz, C., et al. (2000). Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by TEP. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *12*, 174–187.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Mikels, J. A. (2005). A split-brain model of Alzheimer's disease? Behavioral evidence for comparable intra and interhemispheric decline. *Neuropsychologia*, *43*, 1307–1317.

- Reuter-Lorenz, P. A., Stanczak, L., & Miller, A. (1999). Neural recruitment and cognitive aging: Two hemispheres are better than one especially as you age. *Psychological Science, 10*, 494–500.
- Scarmeas, N., Zarahn, E., Anderson, K., Habeck, C., Hilton, J., Flynn, J., et al. (2002). Association of life activities with cerebral blood flow in Alzheimer's disease: Implications for the cognitive reserve hypothesis. *Archives of Neurology, 60*, 359–365.
- Sled, J. G., Zijdenbos, A. P., & Evans, A. C. (1998). A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Transactions on Medical Imaging 17*, 87–97.
- Smith, C. D., Chebrolu, H., Andersen, A. H., Powell, D. A., Lovell, M. A., Xiong, S., et al. (2010). White matter diffusion alterations in normal women at risk of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging, 31*, 1122–1131.
- Smith, S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping, 17*, 143–155.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia, 47*, 2015–2028.
- Sullivan, E. V., Pfefferbaum, A., Adalsteinsson, E., Swan, G. E., & Carmelli, D. (2002). Differential rates of regional brain change in callosal and ventricular size: A 4-year longitudinal MRI study of elderly men. *Cerebral Cortex, 12*, 438–445.
- Tales, A., Snowden, R. J., Phillips, M., Haworth, J., Porter, G., Wilcock, G., et al. (2011). Exogenous phasic alerting and spatial orienting in mild cognitive impairment compared to healthy ageing: Study outcome is related to target response. *Cortex, 13*, 412–436.



- Tomaiuolo, F., Scapin, M., Di Paola, M., Le Nezet, P., Fadda, L., Musicco, M., et al. (2007). Gross anatomy of the corpus callosum in Alzheimer's disease: Regions of degeneration and their neuropsychological correlates. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *23*, 96–103.
- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., et al. (2004). L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI 16). In M. Van der Linden, S. Adam, A. Agniel, C. Baisset Mouly et al. (Eds.), *L'évaluation des troubles de la mémoire: Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage)*. Marseille: Solal.
- Wang, P., Saykin, A. L., Flashman, H., Wishart, L., Rabin, R., Santulli, T., et al. (2006). Regionally specific atrophy of the corpus callosum in AD, MCI and cognitive complaints. *Neurobiology of Aging*, *27*, 1613–1617.
- Weissman, D. H., & Banich, M. T. (2000). The cerebral hemispheres cooperate to perform complex but not simple tasks. *Neuropsychology*, *14*, 41–59.
- Wierenga, C. E., & Bondi, M. W. (2007). Use of functional magnetic resonance imaging in early identification of Alzheimer's disease. *Neuropsychology Review*, *17*, 127–143.

## **Chapitre VI - Discussion générale**

**Adaptation neurofonctionnelle au cours du vieillissement normal et dans les troubles de la cognition**

L'objectif principal de cette thèse était d'étudier dans le contexte de l'attention visuelle sélective la nature des mécanismes impliqués dans la réorganisation cérébrale, pouvant s'illustrer sur l'axe intra-hémisphérique et sur l'axe inter-hémisphérique, dans le vieillissement normal et les troubles de la cognition.

L'hypothèse à la base de ce travail est que ces phénomènes de réorganisation cérébrale pouvant s'illustrer sur l'axe intra-hémisphérique ou inter-hémisphérique reposent sur des mécanismes similaires à ceux qui permettent de faire face à l'accroissement de la demande cognitive, c'est-à-dire des mécanismes flexibles et adaptatifs. Le niveau d'exigence de la tâche dépend de l'état cognitif de l'individu. Cette relation jouerait un rôle majeur dans l'émergence des mécanismes d'adaptation.

Le postulat de cette thèse est que la manipulation de la complexité de la tâche permet d'identifier la nature du substrat cérébral qui va être mis en jeu pour améliorer l'efficacité du traitement face à l'accroissement de la complexité et par conséquent, face au déclin cognitif normal du vieillissement normal. En effet, il est postulé que l'avancée en âge et/ou l'émergence de trouble de la cognition s'accompagne d'un accroissement de la difficulté lors de la réalisation d'une tâche cognitive.

L'approche expérimentale privilégiée dans ce travail s'appuie largement sur les travaux de Marie Banich (1998) et sur le modèle de la réserve cognitive de Stern (2009). En effet, les travaux de Marie Banich (1998) qui ont permis de mieux appréhender les effets de la complexité comme déterminants de la dynamique inter-hémisphérique chez l'adulte jeune, suggèrent que le niveau d'exigence de la tâche peut moduler la dynamique hémisphérique. Pour un niveau de faible complexité (*i.e.*, de faible demande cognitive) le traitement intra-hémisphérique est plus efficace que le traitement inter-hémisphérique en raison du coût

inhérent à la coordination inter-hémisphérique qui s'effectue via le corps calleux. En revanche, en situation de complexité élevée (*i.e.*, demande cognitive accrue) le gain procuré par le couplage inter-hémisphérique devient supérieur au coût de l'implication calleuse. Ainsi, la dynamique hémisphérique apparaît comme un mécanisme flexible et adaptatif modulé par les exigences de la tâche. En proposant deux types de mécanismes neuraux qui permettent de s'adapter à l'accroissement de la complexité, la réserve neurale et la compensation neurale, les travaux de Stern (2009) ont fourni de nouvelles pistes concernant la nature du substrat neural qui sous-tend la capacité de faire face à l'accroissement de la demande cognitive dans le vieillissement normal et les troubles de la cognition. Le mécanisme de la réserve neurale réfère au niveau d'engagement d'un réseau ou d'un ensemble de régions spécifiques à la réalisation d'une tâche donnée qui apparaît modulé par la demande de la tâche. Ainsi, chez les jeunes adultes ce réseau, plus efficient, serait sollicité à sa pleine efficacité dans des situations cognitives exigeantes et chez les âgés dès les faibles niveaux de demande cognitive. Le mécanisme de compensation neurale réfère à la capacité de recruter un réseau alternatif au réseau spécifique qui serait altéré et/ou dysfonctionnel. Dans cette perspective, d'autres réseaux ou régions seraient recrutés pour compenser et aider à la réalisation de la tâche. Ce réseau alternatif ne serait recruté qu'en cas de compensation d'un réseau déficient.

Les études menées dans cette thèse avaient pour objectif de décrire la réorganisation cérébrale et les mécanismes qui la sous-tendent dans le vieillissement normal et les troubles de la cognition à partir d'indices fonctionnels et anatomiques.

Sur le plan *neurofonctionnel*, l'hypothèse avancée dans la thèse était que l'accroissement de la complexité de la tâche module le mode d'adaptation (réserve ou compensation) et l'axe sur lequel il s'illustre (intra vs. inter) dans le cerveau âgé. Si l'hypothèse évaluée dans ce travail devait alors se vérifier, les différents patrons de réorganisation cérébrale rapportés dans la littérature pourraient être interprétés comme sous-tendus par des mécanismes flexibles et adaptatifs liés aux exigences cognitives de la tâche.

Sur le plan *neuroanatomique*, l'hypothèse avancée était que la dynamique hémisphérique est modulée par le corps calleux en fonction de la complexité de la tâche dans le vieillissement normal et les troubles de la cognition. Si l'hypothèse évaluée dans ce travail devait alors se vérifier, cela étayerait l'idée selon laquelle la taille du corps calleux joue un rôle majeur dans la facilitation inter-hémisphérique selon les exigences de la tâche et le niveau cognitif des individus.

Dans la section concernant le vieillissement normal, les deux études menées en IRMf ont permis d'explorer les mécanismes d'adaptations neurofonctionnelles qui sous-tendent la réorganisation cérébrale et les dimensions sur lesquelles ils pourraient s'illustrer. Ces études ont confirmé sur l'axe intra-hémisphérique le phénomène PASA dans le contexte de l'attention visuelle sélective. Les résultats ont également montré que celui-ci pouvait être aussi modulé par les exigences attentionnelles de la tâche de même que par la nature du processus d'appariement impliqué lors de la réalisation de la tâche d'appariement de lettres. En effet, les résultats montrent qu'en situation de faible complexité computationnelle, c'est-à-dire d'appariement perceptif, les âgés ont recours au mécanisme de compensation neurale dès le faible niveau de charge attentionnelle (dispositif composée de 3 lettres). Par ailleurs,

ils sollicitent également en situation de charge attentionnelle élevée les mêmes régions que les jeunes et ont ainsi recours au même mécanisme de réserve neurale que les jeunes malgré l'implication de la compensation neurale (article 2). En revanche, le recours à la réserve neurale en situation de charge attentionnelle élevée n'a pas été observé pour la condition d'appariement complexe basé sur le nom de la lettre, pour laquelle il sera observé une amplification du phénomène PASA et par conséquent, du processus de compensation neurale (article 3).

Dans la section qui porte sur le vieillissement normal et les troubles de la cognition, les dimensions intra-hémisphérique et inter-hémisphérique des changements étudiés l'ont été par référence au cadre du paradigme de Banich (1998) qui suggère que le corps calleux jouerait un rôle crucial dans le couplage des ressources attentionnelles. A partir de notre revue de littérature, il a été proposé que la réduction de la latéralisation cérébrale avec l'âge serait sous-tendue par l'accroissement de la dynamique inter-hémisphérique, et que cette dynamique soit altérée dans la MA (article 1).

Cependant, les études menées dans le cadre de cette thèse à l'aide de la technique du champ visuel divisé et de l'IRM morphologique du corps calleux dans le contexte de l'attention sélective ont révélé une dynamique beaucoup plus complexe. En effet, les résultats montrent la présence d'un impact modulateur important du volume du corps calleux sur la facilitation inter-hémisphérique dans la MA mais aussi dans le vieillissement normal (Article 4). Les résultats indiquent aussi clairement que l'interaction inter-hémisphérique apparaît déficiente, chez les patients a-TLC et ceci en lien avec une atrophie du corps calleux.

L'ensemble de ce travail contribue à une meilleure compréhension des mécanismes qui sous-tendent la réorganisation intra-hémisphérique et inter-hémisphérique dans le vieillissement normal et lors de troubles de la cognition. Ces deux dimensions seront successivement abordées dans cette discussion générale.

## **1-REORGANISATION INTRA HEMISPHERIQUE DANS LE VIEILLISSEMENT NORMAL**

L'investigation réalisée en IRMf avait pour but de décrire dans le vieillissement normal en situation d'attention sélective la nature et l'éventuelle flexibilité des mécanismes qui permettent de faire face à l'accroissement de la demande cognitive en manipulant la complexité sur le plan du jugement et de la charge attentionnelle lors d'une tâche de recherche visuelle basée sur un appariement de lettre impliquant particulièrement le réseau fronto-pariétal. L'hypothèse avancée était que le niveau et la nature de la demande cognitive reliée à la tâche pouvaient moduler le mode d'adaptation mis en jeu et la dimension sur laquelle il s'illustre.

Avant de discuter du sens à donner aux résultats des deux premières études menées en IRMf, rappelons brièvement les faits saillants :

- Etude 1 (article 2): 32 participants ont réalisé une tâche d'appariement de lettres basée sur une similitude perceptive (A-A) selon un devis événementiel en IRMf. Cette tâche comportait deux niveaux de charge attentionnelle. Le faible niveau

comportait un dispositif de 3 lettres (*i.e.*, 1 lettre cible et 2 lettres distractives) alors que le niveau de charge attentionnelle élevée comportait 5 lettres au total (*i.e.*, 1 lettre cible et 4 lettres distractives). Une condition de référence consistant en une tâche de jugement de casse était également proposée.

- Etude 2 (article 3): ces mêmes 32 participants ont réalisé une tâche d'appariement de lettres qui comportait également deux niveaux de charge attentionnelle (faible: dispositif de 3 lettres *versus*. élevée: dispositif de 5 lettres), selon le même devis événementiel en IRMf que l'étude précédente mais dont l'opération d'appariement de lettres se situait à une étape plus complexe du traitement, celui de l'appariement basé sur le nom de la lettre (a-A). Cette étude devait permettre de comparer les modes d'adaptations face à l'accroissement de la charge attentionnelle et d'envisager l'éventuelle flexibilité des ces mécanismes dans diverses situations cognitives (perceptive : (A-A) *vs.* nominative: (a-A)).

Ces deux premières études offrent des résultats qui sont à la fois singuliers et convergents. Dans la première étude (article 2), sur le plan comportemental, les résultats montrent un ralentissement du temps de réponse pour l'ensemble des conditions chez les âgés par rapport aux jeunes. Au niveau de l'exactitude, aucune différence significative entre les deux groupes n'est rapportée pour le niveau de faible charge attentionnelle. En ce qui concerne les patrons d'activations, les résultats montrent des différences significatives d'activation entre les deux groupes de participants, notamment au niveau du réseau fronto-pariétal. En effet, une augmentation significative de l'activation est observée dans les régions frontales (gyrus frontal antérieur bilatéral, BA 8 et 9) chez les âgés comparativement aux jeunes, dès



le faible niveau de charge attentionnelle. En situation de charge élevée, les âgés montrent une augmentation significative de l'activation dans les régions frontales comparativement aux jeunes, à l'instar de la situation de faible charge attentionnelle mais aussi, une augmentation significative de l'activation dans les régions postérieures (lobule pariétal supérieur, BA 7) similairement aux jeunes. La comparaison intergroupes est également en faveur de la présence d'un renversement postéro-anterieur avec l'âge en situation de charge élevée puisqu'on observe dans cette condition une augmentation significative de l'activité dans les régions occipitales chez les jeunes et non chez les âgés.

Dans la seconde étude (article 2), sur le plan comportemental, les résultats montrent un ralentissement du temps de réponse et une baisse de l'exactitude de réponse pour l'ensemble des conditions chez les âgés par rapport aux jeunes. En ce qui concerne les patrons d'activations, les résultats montrent des différences significatives d'activation entre les deux groupes de participants au sein du réseau fronto-pariétal selon les exigences de la tâche. Dès la situation de faible charge, les âgés ont besoin de recruter les régions frontales bilatérales (BA8 et BA9) pour réaliser la tâche alors que les individus jeunes recrutent exclusivement les régions occipitales bilatérales (BA18 et BA19), conformément au phénomène PASA. En situation de charge élevée, les résultats montrent un accroissement du renversement postéro-anterieur chez les âgés par rapport aux jeunes, soit une amplification du phénomène PASA face à l'accroissement de la charge attentionnelle.

Ces deux études offrent des indications nouvelles sur la manière dont le cerveau des individus fait face aux défis que représentent le vieillissement ou encore l'accroissement de la difficulté d'une tâche.

Les résultats de l'étude 1 (article 2) suggèrent que les âgés recrutent plus que les jeunes les gyri frontaux supérieurs (gyrus frontal antérieur bilatéral, BA 8 et 9) dès le faible niveau de charge attentionnelle conformément au phénomène PASA et à l'hypothèse de la compensation neurale. En effet, dans la situation de faible charge où le dispositif contient deux lettres distractives, les personnes âgées montrent similairement aux résultats de Grady *et al.*, (1994) et de Davis *et al.*, (2007) davantage d'activations dans les régions antérieures et, plus spécifiquement au niveau du cortex frontal supérieur que les jeunes. Ainsi, bien que le niveau de performance soit équivalent entre les deux groupes de sujets, des activations antérieures, ainsi qu'une réduction des activations postérieures, distinguent les personnes âgées des jeunes adultes. Le patron comportemental et cérébral observé chez les âgés se conforme aux prédictions basées sur l'hypothèse stricte de la compensation telle qu'envisagée par les travaux de Roberto Cabeza (Cabeza, 2004 ; Davis *et al.*, 2007) et d'autres auteurs (Grady, Yu, & Alain, 2008; Mattay *et al.*, 2005; Reuter-Lorenz, 2008). Dans ces travaux, c'est la présence de différences d'activations observées chez les âgés qui est associée au maintien du niveau de performance. Ainsi, les participants âgés engagent plus les cortex frontaux afin de maintenir le niveau de performance et faire ainsi face aux effets du vieillissement et ce, dès le faible niveau de charge attentionnelle. Ce patron conforme au phénomène PASA est en accord avec plusieurs explications proposées dans la littérature. Notamment, plusieurs équipes ont proposé que durant les tâches de discrimination visuelles, les âgés mettent plus l'emphase sur les aspects contrôlés de l'attention principalement sous-tendus par les régions préfrontales (Madden, 2005; 2007 ; 2009). Les résultats rapportés ici dans les deux premières études sont également

compatibles avec le récent modèle développé par Velanova et collaborateurs (2007), qui propose un renversement de l'allocation des ressources avec l'âge. Alors que les jeunes mettent l'emphase sur les étapes précoces du traitement suite à une allocation optimale de leurs ressources, les âgés compenseraient la défaillance des traitements précoces sous tendus par les aires postérieures en sur engageant les processus qui surviennent à un niveau plus tardif. Ainsi, les âgés font appel au processus de compensation neurale pour pallier la diminution de l'activation des régions postérieures en engageant massivement les régions frontales et ce, dès le faible niveau de charge attentionnelle. Toutefois, l'effet de la charge attentionnelle se manifeste similairement dans les deux groupes par l'implication bilatérale des régions pariétales, traduisant ainsi la mise en œuvre de la réserve neurale dans les deux groupes d'âge. Plus spécifiquement, l'effet de la charge induit un patron d'activation qui intéresse les régions fronto-pariétales chez les âgés et les régions pariéto-occipitales chez les jeunes. Alors que les jeunes semblent s'appuyer sur les aires visuelles primaires (V1) et secondaires (pariétales et aire oculomotrice frontale) du système visuel pour traiter respectivement les caractéristiques élémentaires et plus complexes des stimuli visuels, les âgés engagent exclusivement les aires secondaires et l'ensemble du cortex préfrontal. Dans la situation de charge attentionnelle élevée, en engageant le cortex pariétal postérieur connu pour être responsable du déploiement de l'attention spatiale, l'ensemble des participants montre une manière commune de faire face à la difficulté de localiser la lettre correspondant à la lettre cible parmi un nombre élevé de distracteurs. Cette capacité apparaît commune aux deux groupes d'âge. Néanmoins, les pics d'activations observés dans les régions postérieures sont également associés chez les âgés à une hausse d'activation dans les gyri frontaux supérieurs, similairement à ce qui est observé en

situation de faible charge, montrant aussi la présence du phénomène PASA en condition de charge attentionnelle élevée. Ainsi, malgré l'implication de la compensation neurale engageant particulièrement les régions pré-frontales, les âgés font face à l'accroissement de la charge attentionnelle en faisant appel au même mécanisme que les jeunes, celui de la réserve neurale, en sollicitant les régions pariétales. Il apparaît alors cohérent d'avancer une hypothèse explicative neuro-fonctionnelle en terme de dynamique. En effet, la comparaison des patrons observés et la présence du phénomène PASA dans les deux conditions de charge attentionnelle montre l'émergence successive des mécanismes neuraux d'adaptation face à l'accroissement des exigences de la tâche chez les âgés. Tout d'abord, le mécanisme de compensation neurale impliquant particulièrement les régions frontales chez les participants âgés pour aider à l'exécution de la tâche. Puis, suite à l'accroissement des exigences attentionnelles de la tâche, se déploie alors le mécanisme de réserve neurale commun aux deux groupes d'âge et qui s'illustre principalement par le recrutement des régions pariétales. Cette mise en jeu successive des patrons d'activations suggère plusieurs phénomènes. Premièrement, que les deux mécanismes ne sont pas nécessairement exclusifs, comme il est proposé dans le modèle de la réserve cognitive. En effet, ce modèle suppose que la différence d'activation entre les jeunes et les âgés soit liée soit aux phénomènes de compensation neurale soit à celui de réserve neurale. Aucune étude à notre connaissance n'avait jusqu'à présent montré la mise en œuvre conjointe de ces deux mécanismes. Deuxièmement, la primauté de l'implication du phénomène compensatoire dès le faible niveau de charge attentionnelle est un résultat intéressant, puisqu'il peut paraître contre intuitif dans le cadre du modèle de la réserve cognitive. En effet, la prédiction voulant que le premier mécanisme mis en œuvre soit d'abord celui de la réserve

neurale puis que celui-ci soit ensuite renforcé par le phénomène de compensation suite à l'épuisement de la réserve neurale est tout aussi plausible. Dans cette perspective le patron observé en situation de faible exigence attentionnelle chez les âgés serait similaire à celui observé chez les jeunes en situation d'exigence cognitive élevée. Enfin, le fait que le phénomène PASA n'apparaisse pas lié aux exigences cognitives de la tâche mais plutôt à l'âge confirme les travaux de Davis *et al.*, (2007) cherchant à démontrer que ce phénomène est un phénomène de compensation lié de façon primaire à l'âge et non à une augmentation de l'accroissement de la difficulté de la tâche reliée à l'avancée en âge. Toutefois, une remarque importante peut être faite concernant cette première étude: l'absence d'activation dans les régions antérieures chez les participants jeunes pourrait être aussi liée au fait que les conditions expérimentales ne sont pas assez difficiles pour de jeunes adultes. Cette première étude confirme l'hypothèse neurofonctionnelle de la thèse. En effet, les résultats montrent que le phénomène PASA est lié à l'âge mais modulé par la complexité de la tâche. En effet, le phénomène PASA apparaît comme un résultat robuste qui est amplifié dans la condition d'appariement la plus exigeante (niveaux de complexité du jugement et de la charge attentionnelles les plus élevés). Par ailleurs, l'engagement des régions frontales n'est jamais observé dans le groupe d'adultes jeunes et ce, quelque soit le niveau de complexité. Cette absence suggère que PASA repose exclusivement sur le mécanisme de compensation neurale. Si PASA avait été sous-tendu par le mécanisme de réserve neurale on aurait dû observer un renversement postéro-antérieur chez les jeunes pour faire face à l'accroissement de la complexité. Au contraire, les jeunes montrent un accroissement de l'activation dans les régions postérieures, soit un déploiement chez eux du mécanisme de réserve neurale. Le deuxième résultat intéressant est que les âgés restent néanmoins

capables d'avoir recours au mécanisme de réserve neurale malgré l'implication prépondérante de la compensation neurale.

Les résultats de l'étude 2 (article 3), qui nous a permis d'étudier les effets de la charge attentionnelle lors d'un traitement plus complexe que celui sollicité par la tâche de l'étude 1 auprès des mêmes participants, permettent d'approfondir la compréhension des mécanismes adaptatifs avec l'âge en situation d'attention sélective. Tout d'abord, ces résultats confirment la présence du phénomène PASA mais également l'hypothèse de la compensation neurale dans le cas d'un traitement plus complexe. En effet, dès la condition de faible charge, les âgés recrutent les régions frontales bilatérales pour accomplir la tâche, alors que les jeunes recrutent exclusivement les régions bilatérales occipitales. Ces résultats confirment également la présence du phénomène PASA dès le plus faible niveau de charge attentionnelle. En ce qui concerne la nature du mécanisme qui sous-tend ce patron d'activation, les résultats montrent que PASA repose plus sur le mécanisme de compensation neurale que sur celui de la réserve neurale. En effet, les résultats montrent une amplification du phénomène PASA face à l'accroissement de la charge attentionnelle : les âgés recrutent alors plus les régions frontales et les jeunes recrutent davantage les régions occipitales. Les âgés compensent en engageant les régions antérieures et ne recrutent jamais les régions postérieures. Si le mécanisme de réserve neurale avait été mis en oeuvre, les jeunes auraient présenté en situation de charge attentionnelle élevée un patron d'activation similaire à celui des âgés dans la situation de faible charge. Ce patron aurait par conséquent montré que le même réseau ou ensemble de régions aurait été sollicité plus tôt (i.e., pour des demandes cognitives plus faibles) chez les âgés que chez les jeunes : en situation de faible charge attentionnelle chez les ages et en situation de charge élevée

chez les jeunes. Ainsi, dans la situation de charge attentionnelle élevée, les âgés sollicitent exclusivement le mécanisme de compensation neurale en engageant massivement les régions frontales pour faire face à l'accroissement de la charge attentionnelle. Par ailleurs, cette étude confirme les travaux sur le phénomène PASA et conforte l'idée que le phénomène PASA est majoritairement lié à l'âge plus qu'à la complexité de la tâche. En effet, une critique fréquente apportée à l'explication du phénomène PASA est que ce patron pourrait résulter d'un effet de complexité plus que d'un effet de l'âge lui-même. Ainsi, si l'on neutralisait l'influence de la complexité, les jeunes et les âgés montreraient les mêmes patrons d'activations. Manipuler la complexité nous a permis de statuer sur ce point en montrant que le déplacement de l'activation dans les régions antérieures du cerveau, dans le cas du traitement visuel complexe, est spécifique à l'âge et non au degré relatif d'exigence de la tâche.

En somme, ces deux études (article 2 et article 3) suggèrent que le phénomène PASA repose principalement sur un mécanisme de compensation neurale; toutefois les résultats montrent que l'accroissement de la charge attentionnelle met en jeu à la fois des mécanismes - adaptatifs et flexibles - de compensation et de réserve neurale dans le cas de traitement basiques tel que le traitement perceptif. Dans le cas d'un traitement plus complexe tel que le traitement nominatif, on assiste à une amplification du déplacement postéro-antérieur avec l'âge, soit une amplification du phénomène PASA. Par conséquent, ces deux études supportent l'hypothèse de base émise dans la thèse en apportant toutefois de nombreuses nuances. En effet, si ces deux études montrent que la difficulté de la tâche module massivement les patrons d'activations et que ceux-ci manifestent une certaine flexibilité (par exemple: implication de la réserve neurale en condition de charge

attentionnelle élevée pour la situation d'appariement perceptuel), elles montrent également une certaine robustesse du phénomène PASA à travers l'ensemble des tâches et conditions utilisées. En outre, ce travail montre que le phénomène PASA est exclusivement sous-tendu par le mécanisme de compensation neurale puisqu'il n'est jamais observé de renversement postéro-antérieur chez les jeunes face à l'accroissement de la demande cognitive.

Ces deux premières études n'ont pas mis en évidence de différences liées à l'âge dans les patrons d'activation sur la dimension inter-hémisphérique et par conséquent informent peu sur le phénomène HAROLD. Toutefois, une analyse plus fine et plus précise telle une analyse de connectivité fonctionnelle, dans laquelle des régions d'intérêts seraient ciblées et des interactions inter-hémisphériques quantifiées en fonction de l'accroissement de la complexité, fournirait probablement de nombreuses informations complémentaires. En effet, cette approche plus fine et plus précise permettrait probablement de mieux comprendre l'évolution de la dynamique inter-hémisphérique avec l'âge que notre analyse voxel par voxel ne l'a permis.

## **2-RÉORGANISATION INTER-HÉMISPHERIQUE AU COURS DU VIEILLISSEMENT NORMAL ET DES TROUBLES DE LA COGNITION**

L'interaction inter-hémisphérique constitue un mécanisme flexible qui permet également, à l'instar de la dynamique sur l'axe antéro-postérieur, de faire face à l'accroissement de la complexité. Or, la MA affecte progressivement le corps calleux qui est le support de ces interactions. L'objectif de cette partie de la thèse était d'examiner la relation entre les modifications de volume du corps calleux et la dynamique inter-hémisphérique chez des



participants âgés atteints de la MA, de troubles cognitifs légers (de type amnésique : a-TCL) ou qui connaissent un vieillissement normal. Cette partie de la thèse est composée d'une partie théorique et d'une partie expérimentale. Dans la partie théorique, une revue de la littérature intitulée « *Le cerveau adaptatif : Rôle du couplage inter-hémisphérique dans le maintien des habiletés cognitives avec l'âge, et découplage dans la MA?* » (article 1) a été consacrée à l'évolution de la dynamique inter-hémisphérique dans le vieillissement normal et la MA. Cette revue consacrée au phénomène de diminution de la latéralisation cérébrale avec l'âge (c'est-à-dire l'engagement des cortex frontaux des deux hémisphères chez l'adulte âgé vs. l'engagement du cortex frontal de l'hémisphère spécialisé pour la tâche chez l'adulte jeune) permet de noter dans la littérature l'absence d'hypothèse explicative concernant les mécanismes cérébraux qui sous-tendent ces patrons d'activation, décrits pourtant de manière robuste dans la littérature (Hemispheric Asymmetry Reduction in OLDER adults: the HAROLD model, Cabeza, 2002). Ainsi, nous avons proposé dans le cadre de cette revue de nous appuyer sur le modèle de la flexibilité inter-hémisphérique, modulée par la complexité de la tâche (Banich, 1998), pour expliquer la diminution de la latéralisation cérébrale avec l'âge. La deuxième partie de cet article nous a également permis d'étayer cette hypothèse par une comparaison clinique concernant les éventuelles déficiences inter-hémisphériques causées par l'altération du corps calleux dans la MA, permettant de la sorte de proposer une hypothèse explicative qui incluait également un substrat neural.

Dans la partie expérimentale, deux études ont couplé la présentation d'une tâche d'appariement de lettres en champ visuel divisé et l'IRM morphologique du corps calleux.

Avant de discuter de l'interprétation des résultats de ces études menées en IRM et en champ visuel divisé, rappelons brièvement les faits saillants :

- Dans la première étude, les 33 participants constituant 3 groupes (MA vs a-TCL vs Vieillessement Normal) ont réalisé une tâche d'appariement de lettres simple qui se situe au niveau perceptuel (eg., A-A). L'Avantage Inter-Hémisphérique (AIH = [performance interH - performance intraH]) a été calculé pour l'exactitude de l'appariement et sa vitesse (Temps de Réponse : TR) dans toutes les conditions. Les mesures IRM correspondent au volume total du corps calleux (CC) et à cinq volumes régionaux : C1-Rostrum, Genou et partie antérieure du tronc, C2-partie médiane du tronc, C3-partie caudale du tronc, C4-Isthme et C5-Splenium.
- La deuxième concerne les participants a-TLC et Vieillessement Normal et comporte deux tâches avec deux conditions de complexité chacune, une tâche dans laquelle la complexité varie selon le type de jugement - appariement perceptuel (e.g., A-A) vs. nominatif (e.g., a-A) - et une tâche dans laquelle la complexité varie selon la charge attentionnelle (i.e., 3 lettres vs. 5 lettres). Similairement à l'étude 1, deux types d'indices inter-hémisphériques ont été calculés pour l'ensemble des conditions chez chaque participant (AIH : performance interH-performance intraH). Les mesures globales et locales du corps calleux calculées dans le cadre de l'étude 1 chez les 2 groupes de participants (i.e., a-TCL et vieillessement normal) ont été utilisées pour l'analyse de corrélation (corps calleux-Total ; C1-Rostrum,

Genou et partie antérieure du tronc; C2-partie médiane du tronc; C3-partie caudale du tronc; C4-Isthme et C5-Splenium).

L'étude 1 n'a pas mis en évidence de différence significative sur le plan comportemental et anatomique entre les groupes. En revanche, les corrélations entre les indices inter-hémisphériques et les mesures du corps calleux montrent une corrélation positive entre l'AIH-TR et le volume C2-partie médiane du tronc du corps calleux pour le groupe de participants MA. Alors qu'une corrélation négative a été notée entre l'AIH-exactitude et les volumes total du corps calleux et régional C1-Rostrum, Genou et partie antérieure du tronc, avec des corrélations similaires mais plus faibles avec C4-Isthme et C5-Splenium pour le groupe contrôle.

Pour l'étude 2, les analyses réalisées pour la tâche 1, faisant varier le type de jugement (e.g., a-A), n'ont pas mis en évidence de différence significative sur le plan comportemental et anatomique entre les groupes, similairement à l'étude 1. En revanche, l'AIH-exactitude pour la condition d'appariement nominatif était positivement corrélé au volume total corps calleux, ainsi qu'aux volumes régionaux C2-partie médiane, C3-partie caudale et C4-Isthme pour les adultes âgés. Pour la tâche 2, faisant varier la charge attentionnelle, l'analyse comportementale a mis en évidence que les âgés sains répondent plus rapidement en situation de présentation inter-hémisphérique qu'en situation inter-hémisphérique.

Ces deux études offrent des résultats qui sont à la fois singuliers et convergents.

Tout d'abord, l'absence de caractérisation de la diminution calleuse chez les participants atteints de la MA et a-TCL peut apparaître comme un résultat surprenant. En effet, même si il existe encore quelques controverses concernant l'atrophie calleuse et sa localisation dans la MA et chez les a-TCL, de nombreuses études montrent la présence d'une atrophie calleuse dans la MA et chez les a-TCL (Wang *et al.*, 2006; Di Paolola *et al.*, 2010). Par conséquent, ce résultat de notre étude renvoie probablement à ceux des travaux qui objectivent l'atrophie calleuse surtout dans les phases plus avancées de la MA. Compte tenu de la difficulté qu'implique la réalisation d'une tâche présentée en tachistoscopie et en champ visuel divisé, les participants atteints de la MA ont été recrutés à un stade très précoce de la maladie (MMSE = 24). En ce qui concerne les participants a-TCL, il est fort probable que la petite taille de notre échantillon n'a pas permis pas de quantifier les variations calleuses, certainement beaucoup plus subtiles chez les participants a-TCL que chez les participants atteints de MA. Un autre point essentiel à considérer sur le plan anatomique est que le template élaboré en 3-D pour mesurer le corps calleux est un des premiers à considérer une mesure si vaste du corps calleux. Généralement les études mesurant le corps calleux dans la MA, se sont limitées à effectuer une mesure de l'aire du corps calleux sur la coupe sagittale ( $y=0$  ; épaisseur 1mm), ne fournissant ainsi plus une estimation de la taille du corps calleux qu'une mesure précise de ce dernier. Ainsi, il est fort possible que notre mesure plus large du corps calleux, réalisée sur une épaisseur de 1,3 cm, nécessite un échantillon beaucoup plus grand du fait qu'elle permet de considérer une plus grande proportion du corps calleux.

Sur le plan comportemental, les résultats de l'étude 1 montrent un ralentissement des réponses chez les participants a-TCL et atteints de la MA par rapport aux groupes contrôles alors qu'on observe un maintien des performances pour l'exactitude dans l'ensemble de la tâche, suggérant ainsi un certain maintien de l'attention visuelle sélective à ce niveau perceptuel chez les participants a-TCL et atteints de la MA. Ce résultat apparaît particulièrement intéressant du fait qu'il pourrait témoigner d'une certaine préservation ou de la présence d'une certaine capacité de compensation chez les participants a-TCL et atteints de la MA. En effet, bien qu'aucune différence de performance ne soit mise en évidence entre les situations intra-hémisphérique et inter-hémisphérique chez les participants, les analyses de corrélations mettent en évidence un patron pouvant témoigner de l'émergence d'un mécanisme de compensation inter-hémisphérique dans la MA. En effet, les corrélations suggèrent un renversement de l'efficacité intra-hémisphérique en faveur de l'efficacité de l'inter-hémisphérique chez les patients atteints de la MA qui apparaît dépendant de l'intégrité du corps calleux. Ainsi, l'interaction inter-hémisphérique qui s'effectue via le corps calleux, apparaît bénéfique chez les participants atteints de la MA et délétère chez les participants âgés sains. Ces résultats supportent pleinement le modèle de Banich (1998) qui suggère d'une part l'existence d'un coût relatif à l'implication de l'interaction inter-hémisphérique, via le corps calleux, en situation de faible demande cognitive, tel que témoigné chez les contrôles où l'implication calleuse apparaît liée à une diminution du gain lié de la présentation inter-champ. D'autre part, ce modèle suggère que l'interaction inter-hémisphérique, via le corps calleux, peut devenir bénéfique dans des situations de demandes cognitives élevées et aider au recrutement inter-hémisphérique comme le montre la corrélation positive entre la taille du corps calleux et l'ampleur de AIH

chez les participants atteints de MA. L'ensemble de ces résultats montre l'émergence du mécanisme de compensation inter-hémisphérique chez les participants atteints de MA en situation d'attention sélective. Dans cette perspective les participants atteints de la MA sont plus performants quand les deux hémisphères sont recrutés via le corps calleux que lorsqu'un seul hémisphère est impliqué dans le traitement. Le coût de la coordination inter-hémisphérique, reposant sur l'intégrité calleuse, apparaît déjà à ce stade léger de la MA inférieur au gain de l'engagement bihémisphérique. En revanche, l'implication du corps calleux apparaît délétère chez les sujets âgés sains à ce niveau de traitement perceptuel. Ainsi, les participants atteints de la MA sont plus performants quand les deux hémisphères sont recrutés que lorsqu'un seul hémisphère est impliqué dans le traitement. Par ailleurs, ce travail souligne l'apport de l'analyse des corrélations anatomo-comportementales dans la compréhension de la dynamique inter-hémisphérique puisque cette analyse a mis en évidence la présence de corrélations robustes entre les indices inter-hémisphérique fonctionnel et anatomique. Chez les participants a-TCL l'absence de corrélation, que ce soit dans le sens négatif ou positif, laisse présager d'un stade intermédiaire concernant l'état de la dynamique inter-hémisphérique dans lequel l'interaction inter-hémisphérique, via le corps calleux, n'apparaît ni facilitatrice, ni délétère. Le suivi longitudinal des participants qui convertiraient vers une démence de type Alzheimer permettrait par conséquent d'étudier l'éventuelle émergence de l'action facilitatrice de l'interaction inter-hémisphérique via le corps calleux face à l'amplification des déficits cognitifs relatifs à la conversion vers la MA .

En ce qui concerne la première tâche de l'étude 2, d'appariement relatif à la casse de la lettre, bien que les résultats montrent que les participants a-TCL répondent moins bien et

plus lentement que les participants âgés sains, les analyses comportementales ne montrent aucune différence entre les modes de présentation inter-champ et intra-champ chez les deux groupes de participants. Toutefois, similairement à l'étude 1 les analyses de corrélations révèlent un patron fort intéressant sur le plan de la dynamique inter-hémisphérique. L'action facilitatrice de l'interaction inter-hémisphérique reliée à l'intégrité du corps calleux est cette fois-ci mise en évidence chez les sujets âgés sains, dans la situation d'appariement de nom, soit la condition la plus complexe et la plus exigeante sur le plan cognitif. Cette relation attendue entre le volume calleux et l'AIH, en condition de complexité élevée, témoigne chez les sujets âgés sains de la nécessité de l'intégrité calleuse pour améliorer la performance. Ainsi, nos travaux confirment le modèle de Banich (1998), qui propose l'engagement bi-hémisphérique comme un moyen d'améliorer la performance en situation de demande cognitive élevée et lui apportent une composante anatomique qui n'avait jamais jusqu'à présent été objectivée. Cette relation implique une large portion du corps calleux qui inclut des régions antérieures, médianes et postérieures. En ce qui concerne la seconde tâche de l'étude 2, la facilitation liée à l'interaction hémisphérique est clairement mise en évidence sur le plan comportemental dans les deux conditions de charge attentionnelle chez les âgés sains et les a-TCL qui répondent significativement plus rapidement en situation de présentation inter- qu'intra-hémisphérique. Elle est également enregistrée pour l'exactitude chez les participants âgés sains. Les participants âgés bénéficient de l'engagement bi-hémisphérique des ressources attentionnelles dès le niveau de faible charge attentionnelle. Les traitements intra-hémisphériques ne sont pas suffisants pour maintenir le niveau de performance. Ces résultats supportent une fois encore le modèle de Banich (1998) et confirment les travaux en faveur de l'émergence d'un

mécanisme de compensation inter-hémisphérique chez les âgés (pour revue Reuter-Lorenz, 2008; Ansado *et al.*, 2009; Cabeza, 2002). En revanche, chez les a-TCL l'avantage de performance observé au niveau des TR n'est pas retrouvé au niveau de l'exactitude suggérant ainsi que le processus de recrutement inter-hémisphérique serait déficitaire. La présence de ce déficit est supportée par l'analyse de corrélation qui montre que l'augmentation de la taille de la portion médiane du tronc (C2) du corps calleux est liée à une diminution du gain lié à l'interaction inter-hémisphérique en exactitude.

En somme, les résultats obtenus dans ces deux études complètent ceux de la littérature : l'interaction inter-hémisphérique permet au cerveau d'améliorer l'efficacité du traitement face à l'accroissement de la demande cognitive. Les résultats appellent aussi à un approfondissement des recherches sur la connectivité inter-hémisphérique en considérant le corps calleux comme une des composantes du réseau de structures cérébrales qui soutiennent l'attention. Cet axe de recherche est rendu complexe par les multiples facettes de l'interaction inter-hémisphérique via le corps calleux. Il convient en effet de distinguer (pour revues, Mayer, 2002 ; Zaidel & Iacoboni, 2003) le relais d'informations sensorielles, motrices et cognitives entre les régions homologues des hémisphères; le transfert de l'activation d'un hémisphère à l'autre et le maintien d'un équilibre global d'activation entre les hémisphères, l'intégration des processus menés en parallèle dans chaque hémisphère, le recrutement des ressources de traitement de l'information dans l'hémisphère controlatéral et enfin l'inhibition inter-hémisphérique depuis l'hémisphère dominant. Notre analyse des corrélations entre indicateurs de connectivité inter-hémisphérique comportementaux et structuraux fournit certainement une illustration de ces multiples implications fonctionnelles. Les corrélations recueillies chez les participants âgés sains sont de sens



inverse et impliquent des portions calleuses différentes selon les exigences de la tâche d'appariement. En situation de faible demande cognitive, les résultats montrent des corrélations négatives entre la taille du corps calleux et l'AIH (indicateur du degré auquel l'interaction inter-hémisphérique facilite la performance) pour la tâche relativement simple d'appariement perceptif avec 3 lettres. Plus la taille du corps calleux et plus particulièrement celle de la portion antérieure du corps calleux augmente plus le gain apporté par l'interaction inter-hémisphérique en exactitude diminue. Ce résultat pourrait confirmer l'hypothèse de Banich (1998) en lui apportant, cette fois-ci, une base neurale. En effet, cette corrélation pourrait refléter que lorsqu'il est plus adapté de maintenir les hémisphères dans une certaine indépendance de traitement, c'est-à-dire pour des niveaux de faible demande cognitive, la portion la plus antérieure (C1) du corps calleux doit être intègre pour assurer le phénomène d'inhibition inter-hémisphérique. L'action inhibitrice impliquerait dans ce cas plus particulièrement le fonctionnement exécutif puisque la corrélation négative implique la région antérieure (C1) du corps calleux qui connecte les aires frontales du fonctionnement exécutif (cette action inhibitrice reposerait sur le fait que la transmission calleuse peut avoir des effets inhibiteurs sur les potentiels post-synaptiques dans les populations de neurones-cibles, effets qui sont probablement supportés par des inter-neurones inhibiteurs; pour revue van der Knaap & van der Ham, 2011).

En revanche, dans la tâche 1 qui apparaît plus complexe du fait qu'elle fait varier le type de jugement (e.g., a-A), il est observé des corrélations positives entre la taille du corps calleux et l'AIH (toujours en termes d'exactitude). Ces corrélations positives, observées en condition complexe de jugement nominatif, intéressent plus particulièrement des régions plus postérieures du corps calleux qui connectent notamment les cortex pariétaux, et

temporaux gauche et droit qui sont probablement plus impliqués dans les opérations cognitives spécifiques à la tâche d'activation et de traitement des représentations. Ainsi, lorsque le traitement est plus exigeant (condition d'appariement nominatif), le bénéfice apporté par l'interaction inter-hémisphérique surpasse le coût inhérent au couplage des ressources hémisphériques. La coordination et l'intégration entre les traitements menés dans chaque hémisphère reposant cette fois-ci, sur l'action activatrice du corps calleux dont les connexions réciproques permettraient la synchronisation de l'activité neuronale entre les hémisphères.

En résumé, ces deux études combinant le champ visuel divisé et l'IRM fournissent des résultats qui complètent les travaux sur la dynamique inter-hémisphérique dans la MA en permettant de mieux comprendre les relations entre le corps calleux et les multiples facettes de son rôle. Par ailleurs, la nature des résultats obtenus chez les TCL suggère la nécessité de poursuivre notre travail sur la dynamique inter-hémisphérique qui n'avait jusqu'à présent, jamais été étudié sous l'angle du modèle de Banich (1998). Par ailleurs, cette combinaison de technique a permis pour la première fois dans la littérature de fournir un substrat anatomique au modèle de Banich (1998). En effet, les relations inverses impliquant des portions calleuses en grande partie distinctes pourraient refléter à la fois la différenciation fonctionnelle au sein du corps calleux et la dynamique des interactions hémisphériques en fonction des variations de la demande de la tâche. Ces deux études suggèrent la nécessité de l'intégrité des fibres calleuses que cela soit au niveau des fibres antérieures qui relient les cortex frontaux afin de maintenir une certaine indépendance de fonctionnement, ou au niveau des fibres postérieures qui permettent plus d'échange

d'informations et/ou de recrutement bi-hémisphérique dans des situations cognitives exigeantes. Les résultats obtenus dans cette thèse étayent la vision que le corps calleux n'est pas unitaire du point de vue fonctionnel. En apportant des arguments neuroanatomiques, cette thèse souligne la nécessité de considérer l'action inhibitrice et l'action excitatrice du corps calleux dans une vision plus globale et plus fonctionnelle plutôt que de maintenir une certaine dichotomie tel que proposé par les modèles classiques « excitateurs » et « inhibiteurs » du corps calleux.

Ainsi, ces résultats montrent également la nécessité de compléter les niveaux de description et d'explication neuroanatomique et neurophysiologique par le niveau de l'implication fonctionnelle des connexions calleuses à un niveau d'ordre supérieur. En effet, il était généralement admis que la connexion calleuse peut être vue comme un canal d'échange d'information entre les 2 hémisphères ou comme un mécanisme par lequel un des hémisphères exerce une influence modulatrice sur les traitements en cours dans l'autre (Cook, 1996 ; 2002; Banich, 1998). Or, cette thèse supporte l'idée que ces deux fonctions ne sont pas mutuellement exclusives (cf. Zaidel *et al.*, 1989) et confirme certaines hypothèses récentes de la littérature. La co-existence d'axones de petit et de gros diamètre dans le corps calleux permet une transmission inter-hémisphérique plutôt lente ou plutôt rapide, respectivement (Aboitiz *et al.*, 1992). Tandis que la communication inter-hémisphérique rapide peut être dédiée à l'échange rapide d'information sensorielle (présentée initialement à un seul hémisphère), les canaux calleux lents sous-tendraient des fonctions modulatrices pour lesquelles la vitesse est moins critique (Westerhauser & Hugdahl, 2008). Dans cette perspective, le corps calleux doit être considéré non seulement comme un canal d'échange automatique d'informations entre les hémisphères, mais aussi

comme permettant une interaction dynamique et flexible en servant de support à des processus de traitement des stimuli à la fois *ascendants (bottom-up)* et descendants (*top-down*) (Westerhausen & Hugdahl, 2008).

### **3-Conclusion et perspectives**

Cette thèse, dans son approche novatrice, a permis, d'identifier certains mécanismes neurofonctionnels qui sous-tendent la réorganisation cérébrale et qui permettent de faire face au vieillissement, mais aussi de mieux comprendre le substrat neural qui permet de lutter contre les troubles de la cognition.

Sur le plan neurofonctionnel, les deux études menées en IRMf ont permis de relier pour la première fois dans la littérature, le phénomène PASA au mécanisme de compensation neurale. En effet, ces études ont montré que l'accroissement de l'engagement des régions frontales avec l'âge est sous-tendu par le mécanisme de compensation et qu'il est exclusivement relié à l'âge puisque que l'accroissement de l'activation des régions frontales n'apparaît jamais chez l'adulte jeune, quelque soit le niveau et la nature de la demande cognitive. Ainsi, l'action compensatoire qui repose sur l'engagement des régions frontales apparaît comme le moyen le plus efficace de faire face au vieillissement et à l'accroissement de la demande cognitive. Toutefois, la prépondérance de l'implication du mécanisme de compensation neurale n'exclut pas le recours à la réserve neurale puisqu'il est observé que ces deux mécanismes peuvent être impliqués de manière concomitante face à l'accroissement de la demande cognitive. La possibilité que les âgés puissent avoir

recours au mécanisme de réserve neurale illustrerait la dimension « normale » du vieillissement. Par ailleurs, cette possibilité, démontrant une certaine flexibilité dans le déploiement des mécanismes d'adaptation, confère une dimension dynamique aux processus d'adaptation qui sous-tendent la réorganisation cérébrale au cours du vieillissement normal. Ainsi, il serait très important d'évaluer cette hypothèse, en comparant les patrons d'activations des âges normaux à ceux de participants atteints de troubles de la cognition (légers et plus sévères, tel que dans la maladie d'Alzheimer) afin d'étudier si la possibilité du déploiement de la réserve neurale est toujours disponible dans les troubles de la cognition ou si cette capacité est intrinsèquement liée au vieillissement normal. Il serait également intéressant d'étudier si le niveau cognitif des individus peut jouer un rôle dans le déploiement de ces mécanismes en comparant les patrons d'activations entre des individus considérés comme bénéficiant d'une réserve cognitive élevée et plus faible (mesurée par exemple, par le niveau de scolarité ou des indicateurs combinant celui-ci au niveau socioculturel et/ou aux activités de loisir). Par ailleurs, étant donné que l'analyse de seuil n'a pas permis de mettre en évidence de différences entre les patrons d'activations entre les groupes au niveau de la dynamique inter-hémisphérique, il serait utile de pratiquer une analyse de connectivité fonctionnelle en ciblant spécifiquement les régions du réseau fronto-pariétal. Cette analyse permettrait de décrire sous un autre angle la dynamique des mécanismes qui sous-tendent la réorganisation cérébrale inter-hémisphérique et qui apparaît manifestement plus subtile et complexe que celle qui sous-tend la réorganisation intra-hémisphérique.

Sur le plan neuroanatomique, impliquant particulièrement le corps calleux, le protocole novateur utilisé (couplant le champ visuel divisé à l'IRM) dans les deux études a permis de

mieux comprendre les relations entre le rôle du corps calleux et sa topographie dans la maladie d'Alzheimer et le vieillissement normal, mais aussi de souligner l'intérêt de poursuivre l'investigation chez les individus atteints de a-TCL. Par ailleurs, le protocole utilisé a permis pour la première fois dans la littérature de fournir un substrat anatomique aux travaux sur les exigences cognitives de la tâche comme déterminant de la dynamique inter-hémisphérique. En effet, cette thèse illustre les multiples facettes fonctionnelles que peut avoir le corps calleux, notamment au niveau des fonctions excitatrice et inhibitrice. En ce qui concerne la mise en jeu de l'effet facilitateur, le volume du corps calleux semble affecter la mise en jeu de l'effet facilitateur du traitement inter-hémisphérique selon l'état cognitif des participants et la nature de la demande cognitive mise en jeu. Cet impact modulateur semble partiellement être déterminé dans la maladie d'Alzheimer par la portion médiane du corps calleux qui connecte des structures qui contribuent aux fonctions exécutives et à l'attention et, via l'ensemble du corps calleux, en situation d'exigence cognitive élevée dans le vieillissement normal. En revanche, dans le vieillissement normal, en situation de faible exigence cognitive, l'effet inhibiteur du corps calleux qui est probablement requis pour conférer un avantage au traitement intra-hémisphérique, reposerait plutôt sur l'intégrité de la portion antérieure du corps calleux. Cette thèse suggère que la capacité de faire face au vieillissement normal et d'améliorer l'efficacité du traitement repose sur l'intégrité de sections distinctes du corps calleux selon le niveau d'exigence de la tâche en supportant soit l'action facilitatrice, soit l'action inhibitrice. Ainsi, l'existence de relations inverses entre les indicateurs d'interaction inter-hémisphérique et la taille du corps calleux chez les âgés qui impliquent des portions calleuses distinctes (antérieure vs. moyenne) et qui sont mises en évidence pour des

situations d'exigence cognitive différentes illustre peut-être ces deux facettes de l'action calleuse. La relation négative entre les performances et le volume des portions antérieures du corps calleux refléterait alors l'implication fonctionnelle « modulatrice » du corps calleux qui permettrait de maintenir une certaine indépendance de fonctionnement en situation de faible exigence cognitive où le traitement intra-hémisphérique est plus efficient. En revanche, la relation positive, impliquant les régions plus postérieures, refléterait alors le rôle de transfert automatique et rapide d'informations qui supporterait le couplage des ressources inter-hémisphériques en permettant un accroissement des échanges inter-hémisphériques face à l'accroissement des exigences cognitives dans le vieillissement normal. Ainsi, cette thèse permet pour la première fois dans la littérature de mettre en évidence les régions du corps calleux qui supportent le renversement de l'efficacité intra-hémisphérique en faveur de l'efficacité inter-hémisphérique en fonction de l'accroissement des demandes cognitives. Cette thèse a aussi permis de souligner l'importance du couplage inter-hémisphérique encore présent chez les participants atteints de la maladie d'Alzheimer. L'action facilitatrice du corps calleux reposerait en revanche, dans la maladie d'Alzheimer sur l'intégrité des portions antérieures du corps calleux. Toutefois, le fait que l'action facilitatrice de l'interaction inter-hémisphérique, via le corps calleux, soit présente à la fois chez les participants âgés sains et les participants atteints de la maladie d'Alzheimer à des niveaux d'exigences différents mais jamais chez les a\_TCL, suggère la nécessité d'approfondir l'étude de la dynamique inter-hémisphérique chez les participants a\_TCL. En effet, la nature des déficits attentionnels chez les participants a\_TCL semble nécessiter l'utilisation de niveaux de complexité plus nuancés et plus sensibles aux effets de la

dynamique inter-hémisphérique que dans le vieillissement normal ou la maladie d'Alzheimer.



## Bibliographie

- Aboitiz, R., Ide, A., & Olivares, R. (2003). Corpus callosum morphology in relation to cerebral asymmetries in the post-mortem human. In E. Zaidel & M. Iacoboni (Eds.), *The parallel brain* (pp. 33–46). Cambridge, MA: MIT Press.
- Alescio-Lautier, B., Michel, B. F., Herrera, C., Elahmadi, A., Chambon, C., Touzet, C., et al. (2007). Visual and visuospatial short-term memory in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: Role of attention. *Neuropsychologia*, *45*, 1948–1960.
- Alegret, M., Boada-Rovira, M., Vinyes-Junqué, G., Valero, S., Espinosa, A., Hernández, I., et al. (2009). Detection of visuoperceptual deficits in preclinical and mild Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Neuropsychology*, *31*, 860–867.
- Andrews-Hanna, J. R., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M. E., et al. (2007). Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron*, *6*, 924–935.
- Ansado, J., Faure, S., & Joannette, Y. (2009). The adaptative brain: The contribution of hemispheric coupling to the preservation of cognitive abilities with age and its uncoupling in Alzheimer's disease. *Revue de Neuropsychologie*, *1*, 159–169.
- Anstey, K. J., Mack, H. A., Christensen, H., Li, S. C., Reglade-Meslin, C., Maller, J., et al. (2007). Corpus callosum size, reaction time speed and variability in mild cognitive disorders and in a normative sample. *Neuropsychologia*, *45*, 1911–1920.
- Banich, M. T. (1998). The missing link: The role of interhemispheric interaction in attentional processing. *Brain Cognition*, *36*, 128–157.

- Banich, M. T. (2009). Executive function: The search for an integrated account. *Current Directions in Psychological Science, 18*, 89–94.
- Banich, M. T., & Belger, A. (1990). Interhemispheric interaction: How do the hemispheres divide and conquer a task? *Cortex, 26*, 77–94.
- Banich, M. T. & Weissman, D. H. (2000). One of twenty questions for the twenty-first century: How do brain regions interact and integrate information? *Brain and Cognition, 42*, 29–32.
- Bartzokis, G. (2004). Age-related myelin breakdown: a developmental model of cognitive decline and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging, 25*, 5–18.
- Belleville, S., Peretz, I., & Malenfant, D. (1996). Examination of the working memory components in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychologia, 34*, 195–207.
- Blanchet, S., McCormick, L., Belleville, S., Gély-Nargeot, M. C., & Joannette, Y. (2002). Les troubles cognitifs légers de la personne âgée: revue critique. *Revue Neurologique, 158*, 29–40.
- Blennow, K., de Leon, M. J., & Zettersberg, H. (2006). Alzheimer's disease. *Lancet, 368*, 387–403.
- Bondi, M. W., Jak, A. J., Delano-Wood, L., Jacobson, M. W., Delis, D. C., & Salmon, D. P. (2008). Neuropsychological contributions to the early identification of Alzheimer's disease. *Neuropsychology Review, 18*, 73–90.
- Brouillet, D., & Syssau, A. (2000). *Le vieillissement cognitif normal: vers un modèle explicatif du vieillissement*. Louvain: De Boeck Université.
- Bublak, P. (2010). Staged decline of visual processing capacity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia, 6*, S122.

- Cabeza, R. (2001). Functional neuroimaging of cognitive aging. In R. Cabeza & A. Kingstone (Eds.), *Handbook of functional neuroimaging of cognition* (pp. 331–377). Cambridge, MA: MIT Press.
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in old adults: The HAROLD model. *Psychology and Aging, 17*, 85–100.
- Cabeza, R. (2004). Cognitive neuroscience of aging: The birth of a new discipline. In R. Cabeza, L. Nyberg, & D. C. Park (Eds.). *Cognitive neuroscience of aging: Linking cognitive and cerebral aging* (pp. 3–19). New York: Oxford University Press.
- Cabeza, R. (2006). Prefrontal and medial temporal lobe contributions to relational memory in young and older adults. In D. Zimmer, A. Mecklinger, & U. Lindenberger (Eds.), *Binding in human memory: A neurocognitive approach* (pp. 595–626). New York: Oxford University Press.
- Cabeza, R., Anderson, N., Locantore, J. K., & McIntosh, A. R. (2002). Aging gracefully: Compensatory brain activity in high-performing older adults. *NeuroImage, 17*, 1394–1402.
- Camus, J.-F. (1996). *La psychologie cognitive de l'attention*. Paris: Armand Colin.
- Cappell, K., Gmeindl, L., & Reuter-Lorenz, P. A. (2006). Age differences in DLPFC recruitment during verbal working memory maintenance depend on memory load. Paper presented at the annual meeting of the Society for Neuroscience, Atlanta, GA, November.
- Caselli, R. J., Beach, T. G., Yaari, R., & Reiman E. M. (2006). Alzheimer's disease a century later. *Journal of Clinical Psychiatry, 67*, 1784–1800.

- Chaby, L. (2001). *Vieillesse normale et détection d'incongruités faciales: déficits cognitifs, réorganisations cérébrales?* Dissertation, Psychology, Université Paris V, Paris.
- Chaby, L. (2004). Le vieillissement. In B. Renault (Ed.), *L'imagerie cérébrale fonctionnelle électrique (EEG) et magnétique (MEG): ses applications en sciences cognitives* (pp. 235–249). Paris: Hermès (Traité des Sciences Cognitives).
- Chaby, L., George, N., Renault, B., & Fiori, N. (2003). Age-related changes in brain responses to personally known faces: An event-related potential (ERP) study in humans. *Neuroscience Letters*, *349*, 125–129.
- Chaim, T. M., Duran, F. L. S., Uchida, R. R., Périco, C. A. M., de Castro, C. C., & Busatto, G. F. (2007). Volumetric reduction of the corpus callosum in Alzheimer's disease in vivo as assessed with voxel-based morphometry. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *154*, 59–68.
- Chen, J., Myerson, J., & Hale, S. (2002). Age-related dedifferentiation in visuospatial abilities. *Neuropsychologia*, *40*, 2050–2056.
- Cherry, B. J., Adamson, M., Duclos, A., & Hellige, J. B. (2005). Aging and individual variation in interhemispheric interaction and hemispheric asymmetry. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *12*, 316–339.
- Cherry, B. J., Yamashiro, M., Anderson, E., Barrett, C., Adamson, M. M., & Hellige, J. B. (2010). Exploring interhemispheric collaboration in older compared to younger adults. *Brain and Cognition*, *72*, 210–227.

- Collette, F., Van der Linden, M., Delrue, G. & Salmon, E. (2002). Frontal hypometabolism does not explain inhibitory dysfunction in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *16*, 228–238.
- Collette, F., Van der Linden, M., Laureys, S., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., et al. (2005). Exploring the unity and diversity of the neural substrates of executive functioning. *Human Brain Mapping*, *4*, 409–423.
- Collins, D. L., Neelin, P., Peters, T. M., & Evans, A. C. (1994). Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *Journal of Computer Assisted Tomography*, *18*, 192–205.
- Cook, N. D. (2002). Modèles de la communication inter-hémisphérique. *Revue de Neuropsychologie*, *12*, 51–86.
- Corbetta, M., Kincade, J. M., Ollinger, J. M., McAvoy, M. P., & Shulman, G. L. (2000). Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nature Neuroscience*, *3*, 292–297.
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*, 201–215.
- Daselaar, S. M., & Cabeza, R. (2004). Age-related changes in hemispheric organization. In R. Cabeza, L. Nyberg, & D. C. Park (Eds.), *Cognitive neuroscience of aging: Linking cognitive and cerebral aging* (pp. 325–353). New York: Oxford University Press.
- Davis, S. W., Dennis N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2007). Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cerebral Cortex*, *18*, 1201–1209.

- De Fockert, J. W., Rees, G., Frith, C., & Lavie, N. (2001). The role of working memory in visual selective attention. *Science*, *291*, 1803–1806.
- De Sanctis, P., Katz, R., Wylie, G. R., Sehatpour, J., Alexopoulos, G. S., & Foxe, J. J. (2008). Enhanced and bilateralized visual sensory processing in the ventral stream may be a feature of normal aging. *Neurobiology of Aging*, *29*, 1576–1586.
- Delacourte, A., David, J. P., Sergeant, N., Buee, L., Wattez, A., Vermersch, P., et al. (1999). The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, *52*, 1158–1165.
- Delbeuck, X., Collette, F., & Van der Linden, M. (2007). Is Alzheimer's disease a disconnection syndrome? Evidence from a cross-modal audio-visual illusory experiment. *Neuropsychologia*, *45*, 3315–3323.
- Delbeuck, X., Van der Linden, M., & Collette, F. (2003). Alzheimer's disease as a disconnection syndrome? *Neuropsychology Review*, *13*, 79–90.
- Dennis, N. A., & Cabeza, R. (2008). Neuroimaging of healthy cognitive aging. In F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Eds.), *Handbook of aging and cognition*, 3rd ed. (pp. 1–54). New York: Psychology Press.
- Desgranges, B., & Eustache, F. (2004). Maladie d'Alzheimer et imagerie fonctionnelle – Mieux comprendre la physiopathologie. *Neurologie*, *7*, 534–539.
- Desgranges, B., Kalpouzos, G., & Eustache, F. (2008). Cerebral imaging in healthy aging: Contrast with Alzheimer disease. *Revue de Neurologie*, *164*, S102–107.
- Di Paola, M., Di Iulio, F., Cherubini, A., Blundo, C., Casini, A. R., Sancesario, G., et al. (2010). When, where, and how the corpus callosum changes in MCI and AD: A multimodal MRI study. *Neurology*, *74*, 1136–1142.

- Dolcos, F., Rice, H. J., & Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry and aging: Right hemisphere decline or asymmetry reduction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *26*, 819–825.
- Driver, J., & Frackowiak, R. S. J. (2001). Neurobiological measures of human selective attention. *Neuropsychologia*, *39*, 1257–1262.
- Dubois, B., & Agid, Y. (2002). Plainte mnésique, trouble cognitif léger et MA au stade prédéméntiel. In Institut Servier (Ed.), *Vulnérabilité et vieillissement: comment les prévenir, les retarder ou les maîtriser?* (pp. 108–114). Issy les Moulineaux, France: Elsevier SAS.
- Dujardin, K., & Lemaire, P. (2008). *Neuropsychologie du vieillissement normal et pathologique*. Paris: Masson.
- Flicker, C., Ferris, S. H., & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: Predictors of dementia. *Neurology*, *4*, 1006–1009.
- Folk, C. L., & Remington, R. W. (1999). Can new objects override attentional control settings? *Perception and Psychophysics*, *61*, 727–739.
- Folk, C. L., & Remington, R. (2006). Top-down modulation of preattentive processing: Testing the recovery account of contingent capture. *Visual Cognition*, *14*, 445–465.
- Folk, C. L., Remington, R. W., & Johnston, J. C. (1992). Involuntary covert orienting is contingent on attentional control settings. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *18*, 1030–1044.
- Forster, S., & Lavie, N. (2008). Failures to ignore entirely irrelevant distractors: The role of load. *Journal of Experimental Psychology: Applied*, *14*, 73–83.

- Fouquet, M., Villain, N., Chételat, G., Eustache, F., & Desgranges B. (2007). Imagerie cérébrale et physiopathologie de la MA. *Psychologie et Neuropsychiatrie du Vieillessement*, 5, 269–279.
- Garrido, G. E., Furuie, S. S., & Buchpiguel, C. A. (2002). Relation between medial temporal atrophy and functional brain activity during memory processing in Alzheimer's disease: A combined MRI and SPECT study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 73, 508–516.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., et al. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367, 1262–1270.
- Gazzaley, A., Clapp, W., Kelley, J., McEvoy, K., Knight, R. T., & D'Esposito, M. (2008). Age-related top-down suppression deficit in the early stages of cortical visual memory processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105, 13122–13126.
- Gazzaley, A., & D'Esposito, M. (2007). Top-down modulation and normal aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1097, 67–83.
- Gootjes, L., Bouma, A., Van Strien, J. W., Van Schijndel, R., Barkhof, F., & Scheltens, P. (2006). Corpus callosum size correlates with asymmetric performance on a dichotic listening task in healthy aging but not in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 44, 208–217.
- Grady, C. L. (2009). Functional neuroimaging studies of aging. In G. Adelman & B. H. Smith (Eds.), *Encyclopedia of neuroscience* (pp. 417–424). Amsterdam: Elsevier.
- Grady, C. L., Maisog, J. M., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Mentis, M. J., Salerno, J. A., Pietrini, P., et al. (1994). Age-related changes in cortical blood flow activation



- during visual processing of faces and location. *Journal of Neurosciences*, *14*, 1450–1462.
- Grady, C. L., McIntosh, A. R., Bookstein, F., Horwitz, B., Rapoport, S. I., & Haxby, J. V. (1998). Age-related changes in regional cerebral blood flow during working memory for faces. *NeuroImage*, *8*, 409–425.
- Grady, C. L., McIntosh, A. R., & Craik, F. (2005). Task-related activity in prefrontal cortex and its relation to recognition memory performance in young and old adults. *Neuropsychologia*, *43*, 1466–1481.
- Grady, C. L., Yu, H., & Alain, C. (2008). Age-related differences in brain activity underlying working memory for spatial and nonspatial auditory information. *Cerebral Cortex*, *18*, 189–199.
- Hampel, H., Teipel, S. J., Alexander, G. E., Horwitz, B., Teichberg, D., Schapiro, M. B., et al. (1998). Corpus callosum atrophy is a possible indicator of region- and cell type-specific neuronal degeneration in Alzheimer disease: A magnetic resonance imaging analysis. *Archives of Neurology*, *55*, 193–198.
- Han, S. D., Bangen, K. J., & Bondi, M. W. (2009). Functional magnetic resonance imaging of compensatory neural recruitment in aging and risk for Alzheimer's disease: Review and recommendations. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *27*, 1–10.
- Hodges, J. R. (2006). Alzheimer's centennial legacy: Origins, landmarks and the current status of knowledge concerning cognitive aspects. *Brain*, *129*, 2811–2822.

- Hommet, C., Destrieux, C., Constans, T., & Berrut, G. (2008). Influence de l'âge sur la latéralisation cérébrale. *Psychologie et Neuropsychiatrie du Vieillessement*, 6, 49–56.
- Itti, L., Koch, C., & Niebur, E. (1998). A model of saliency-based visual attention for rapid scene analysis. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 20, 1254–1259.
- Katzman, R., Aronson, M., Fuld, P., Kawas, C., Brown, T., Morgenstern, H., et al. (1989). Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Annals of Neurology*, 25, 317–324.
- Kincade, J. M., Abrams, R. A., Astafiev, S. V., Shulman, G. L., & Corbetta, M. (2005). An event-related functional magnetic resonance imaging study of voluntary and stimulus-driven orienting of attention. *Journal of Neuroscience*, 25, 4593–4604.
- Kramer, J. H., Nelson, A., Johnson, J. K., Yaffe, K., Glenn, S., Rosen, H. J., et al. (2006). Multiple cognitive deficits in amnesic mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22, 306–311.
- LaBerge, D. (1995). *Attentional processing: The brain's art of mindfulness*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Lakmache, Y., Lassonde, M., Gauthier, S., Frigon, J. Y., & Lepore, F. (1998). Interhemispheric disconnection syndrome in Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 95, 9042–9046.
- Lamy, D., Leber, A. B., & Egeth, H. E. (2004). Effects of task relevance and stimulus-driven salience in feature-search mode. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 30, 1019–1031.

- Lavie, N., Hirst, A., de Fockert, J. W., & Viding, E. (2004). Load theory of selective attention and cognitive control. *Journal of Experimental Psychology: General*, *133*, 339–354.
- Lemaire, P., & Bherer, L. (2005). *Psychologie du vieillissement. Une perspective cognitive*. Paris: De Boeck.
- Li, S. C., & Lindenberger, U. (1999). Cross-level unification: A computational exploration of the link between deterioration of neurotransmitter systems and dedifferentiation of cognitive abilities in old age. In L.-G. Nilsson & M. Markowitsch (Eds.), *Cognitive neuroscience of memory* (pp. 104–146). Toronto, ON: Hogrefe & Huber.
- Lindenberger, U., & Baltes, P. B. (1994). Sensory functioning and intelligence in old age: A strong connection. *Psychology and Aging*, *9*, 339–355.
- Logan, J. M., Sanders, A. L., Snyder, A. Z., Morris, J. C., & Buckner, R. L. (2002). Underrecruitment and nonselective recruitment: Dissociable neural mechanisms associated with aging. *Neuron*, *33*, 827–840.
- Madden, D. J. (2007). Aging and visual attention. *Current Directions in Psychological Science*, *16*, 70–74.
- Madden, D. J., Connelly, S. L., & Pierce, T. W. (1994). Adult age differences in shifting focused attention. *Psychology and Aging*, *9*, 528–538.
- Madden, D. J., Gottlob, L. R., & Allen, P. A. (1999). Adult age differences in visual search accuracy: Attentional guidance and target detectability. *Psychology and Aging*, *14*, 683–694.
- Madden, D. J., & Langley, L. K. (2003). Age-related changes in selective attention and perceptual load during visual search. *Psychology and Aging*, *18*, 54–67.

- Madden, D. J., Langley, L. K., Denny, L. L., Turkington, T. G., Provenzale, J. M., Hawk, T. C., et al. (2002). Adult age differences in visual word identification: Functional neuroanatomy by positron emission tomography. *Brain and Cognition*, *49*, 297–321.
- Madden, D. J., Spaniol, J., Whiting, W. L., Bucur, B., Provenzale, J. M., Cabeza, R., et al. (2007). Adult age differences in the functional neuroanatomy of visual attention: A combined fMRI and DTI study. *Neurobiology of Aging*, *28*, 459–476.
- Madden, D. J., Turkington, T. G., & Provenzale, J. M. (1997). Selective and divided visual attention: Age-related changes in regional cerebral blood flow measured by H<sub>2</sub> 15O PET. *Human Brain Mapping*, *5*, 389–409.
- Madden, D. J., Whiting, W. L., Cabeza, R., & Huettel, S. A. (2004). Age-related preservation of top-down attentional guidance during visual search. *Psychology and Aging*, *19*, 304–309.
- Madden, D. J., Whiting, W. L., Spaniol, J., & Bucur, B. (2005). Adult age differences in the implicit and explicit components of top-down attentional guidance during visual search. *Psychology and Aging*, *20*, 317–329.
- Marzi, C. A. (1999). The Poffenberger paradigm: A first, simple, behavioural tool to study interhemispheric transmission in humans. *Brain Research Bulletin*, *50*, 421–422.
- Mattay, V. S., Fera, F., Tessitore, A., Hariri, A. R., Berman, K. F., Das, S., et al. (2006). Neurophysiological correlates of age-related changes in working memory capacity. *Neuroscience Letters*, *392*, 32–37.
- Mayer, E. (2002). Rôle du corps calleux dans la spécialisation hémisphérique. *Revue de Neuropsychologie*, *12*, 129–163.

- McLaughlin, P. M., Borrie, M. J., & Murtha, S. J. (2010). Shifting efficacy, distribution of attention and controlled processing in two subtypes of mild cognitive impairment: Response time performance and intraindividual variability on a visual search task. *Neurocase, 16*, 408–417.
- Mesulam, M. M. (1998). From sensation to cognition. *Brain, 121*, 1013–1052.
- Milham, M. P., Erickson, K. I., Banich, M. T., Kramer, A. F., Webb, A., Wszalek, T., et al. (2002). Attentional control in the aging brain: Insights from an fMRI study of the Stroop task. *Brain and Cognition, 49*, 277–296.
- Muggleton, N., Lamb, R., Walsh, V., & Lavie, N. (2008). Perceptual load modulates visual cortex excitability to magnetic stimulation. *Journal of Neurophysiology, 100*, 516–519.
- Naccarato, M., Calautti, C., Jones, P. S., Day, D. J., Carpenter, T. A., & Baron, J.-C. (2006). Does healthy aging affect the hemispheric activation balance during paced index-to-thumb opposition task? An fMRI study. *NeuroImage, 32*, 1250–1256.
- Nielson, K. A., Langenecker, S. A., & Garavan, H. (2002). Differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control across the adult life span. *Psychology and Aging, 17*, 56–71.
- Park, D. C., Polk, T. A., Park, R., Minear, M., Savage, A., & Smith, M. R. (2004). Aging reduces neural specialization in ventral visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 101*, 13091–13095.
- Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: Aging and neurocognitive scaffolding. *Annual Review of Psychology, 60*, 173–196.

- Passarotti, A. M., Banich, M. T., Sood, R. K., & Wang, J. M. (2002). A generalized role of interhemispheric interaction under attentionally demanding conditions: Evidence from the auditory and tactile modality. *Neuropsychologia*, *40*, 1082–1096.
- Paul, L. K., Brown, W. S., Adolphs, R. J., Tyszka, M., Richards, L. J., Mukherjee, P., et al. (2007). Agenesis of the corpus callosum: Genetic, developmental and functional aspects of connectivity. *Nature Reviews Neuroscience*, *8*, 287–299.
- Paxton, J. L., Barch, D. M., Racine, C. A., & Braver, T. S. (2008). Cognitive control, goal maintenance, and prefrontal function in healthy aging. *Cerebral Cortex*, *18*, 1010–1028.
- Persson, J., Lustig, C., Nelson, J. K., & Reuter-Lorenz, P. A. (2007). Age differences in deactivation: A link to cognitive control? *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*, 1–12.
- Persson, J., Sylvester, C. Y. C., Nelson, J. K., Welsh, K. M., Jonides, J., & Reuter-Lorenz, P. A. (2004). Selection requirements during verb generation: Differential recruitment in older and younger adults. *NeuroImage*, *23*, 1382–1390.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, *256*, 183–194.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., et al. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, *58*, 1985–1992.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment – Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, *56*, 303–308.

- Petersen, R. C., Stevens, J. C., Ganguli, M., Tangalos, E. G., Cummings, J. L., & DeKosky, S. T. (2001). Practice parameter: Early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review) – Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, *56*, 1133–1142.
- Phillips, L. H., & Andrés, P. (2010). The cognitive neuroscience of aging: New findings on compensation and connectivity. *Cortex*, *46*, 421–424.
- Poffenberger, A. T., Jr. (1912). Reaction time to retinal stimulation with special reference to the time lost in conduction through nerve centers. *Archives of Psychology*, *23*, 1–73.
- Pollmann, S., Zaidel, E., & von Cramon, D. Y. (2003). The neural basis of the bilateral distribution advantage. *Experimental Brain Research*, *153*, 322–333.
- Posner, M. I. (1969). Abstraction and the process of recognition In G. H. Bower & J. T. Spence (Eds.), *The psychology of learning and motivation*, Vol. 3 (pp. 40–100). New York: Academic Press.
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system in the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, *13*, 25–42.
- Price, J. L., Ko, A. I., Wade, M. J., Tsou, S. K., McKeel, D. W., & Morris, J. C. (2001). Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, *58*, 1395–1402.
- Rajah, M. N., & D’Esposito, M. (2005). Region specific changes in prefrontal function with age: A review of PET and fMRI aging studies on working memory and episodic memory. *Brain*, *128*, 1964–1983.

- Raz, N., Gunning-Dixon, F. M., Head, D., Dupuis, J. H., & Acker, J. D. (1998). Neuroanatomical correlates of cognitive aging: Evidence from structural magnetic resonance imaging. *Neuropsychology, 12*, 95–114.
- Raz, N., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., & Acker, J. D. (2007). Vascular health and longitudinal changes in brain and cognition in middle-aged and older adults. *Neuropsychology, 21*, 149–157.
- Redel, P., Bublak, P., Sorg, C., Kurz, A., Förstl, H., Müller, H. J., et al. (in press). Deficits of spatial and task-related attentional selection in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*.
- Rémy, F., Mirrashed, F., Campbell, B., & Richter, W. (2005). Verbal episodic memory impairment in Alzheimer's disease: A combined structural and functional MRI study. *NeuroImage, 25*, 253–266.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. (2008). Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current Directions in Psychological Science, 17*, 177–182.
- Reuter-Lorenz, P. A., Jonides, J., Smith, E., Hartley, A., Miller, A., Marshuetz, C., et al. (2000). Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by TEP. *Journal of Cognitive Neuroscience, 12*, 174–187.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Mikels, J. A. (2005). A split-brain model of Alzheimer's disease? Behavioral evidence for comparable intra and interhemispheric decline. *Neuropsychologia, 43*, 1307–1317.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Stanczak, L. (2000). Differential effects of aging on the functions of the corpus callosum. *Developmental Neuropsychology, 18*, 113–137.



- Reuter-Lorenz, P. A., Stanczak, L., & Miller, A. (1999). Neural recruitment and cognitive aging: Two hemispheres are better than one especially as you age. *Psychological Science, 10*, 494–500.
- Rypma, B., & D'Esposito, M. (2000). Isolating the neural mechanisms of age-related changes in human working memory. *Nature Neuroscience, 3*, 509–515.
- Salthouse, T. A. (1996). A processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review, 103*, 403–428.
- Salthouse, T. A. (2009). When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiology of Aging, 30*, 507–514.
- Santhouse, A. M., Ffytche, D. H., Howard, R. J., Williams, S. C. R., Rifkin, L. R., & Murray, M. (2002). Functional imaging of the mechanisms underlying the bilateral field advantage. *NeuroImage, 17*, 680–687.
- Satz, P. (1993). Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology, 7*, 273–295.
- Schenk, F., Leuba, G., & Büla, C. (Eds.). (2004). *Du vieillissement cérébral à la maladie d'Alzheimer: autour de la notion de plasticité*. Brussels: De Boeck.
- Schroeter, M. L., Stein, T., Maslowski, N., & Neumann, J. (2009). Neural correlates of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic and quantitative meta-analysis involving 1351 patients. *NeuroImage, 47*, 1196–1206.
- Shulman, A., Goldstein, B., & Strashun, A. M. (2009). Final common pathway for tinnitus: Theoretical and clinical implications of neuroanatomical substrates. *International Tinnitus Journal, 15*, 5–50.

- Ska, B., & Joanette, Y. (2006). Normal aging and cognition. *Médecine Sciences*, *22*, 284–287.
- Smith, C. D., Chebrolu, H., Andersen, A. H., Powell, D. A., Lovell, M. A., Xiong, S., et al. (2010). White matter diffusion alterations in normal women at risk of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *31*, 1122–1131.
- Smith, C. D., Chebrolu, H., Wekstein, D. R., Schmitt, F., & Markesbery, W. R. (2007). Age and gender effect effects on human brain neuroanatomy: A voxel-based morphometric study in healthy elderly. *Neurobiology of Aging*, *28*, 1075–1087.
- Spreng, R. N., Wojtowicz, M., & Grady, C. L. (in press). Reliable differences in brain activity between young and old adults: A quantitative meta-analysis across multiple cognitive domains. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.
- Springer, S. P., & Deutsch, G. (2000). *Cerveau gauche, cerveau droit. À la lumière des neurosciences*. Paris: De Boeck Université.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *8*, 448–460.
- Stern, Y. (2003). The concept of cognitive reserve: A catalyst for research. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25*, 589–593.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, *47*, 2015–2028.
- Stern, Y., Habeck, C., Moeller, J., Scarmeas, N., Anderson, K. E., Hilton, H. J., et al. (2005). Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cerebral Cortex*, *15*, 394–402.

- Sullivan, E. V., Pfefferbaum, A., Adalsteinsson, E., Swan, G. E., & Carmelli, D. (2002). Differential rates of regional brain change in callosal and ventricular size: A 4-year longitudinal MRI study of elderly men. *Cerebral Cortex*, *12*, 438–445.
- Takahashi, S., Yonezawa, H., Takahashi, J., Kudo, M., Inoue, T., & Tohgi, H. (2002). Selective reduction of diffusion anisotropy in white matter of Alzheimer disease brains measured by 3.0 Tesla magnetic resonance imaging. *Neuroscience Letters*, *332*, 45–48.
- Tales, A., Haworth, J., Nelson, S., Snowden, R. J., & Wilcock, G. (2005). Abnormal visual search in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurocase*, *11*, 80–84.
- Tales, A., Snowden, R. J., Phillips, M., Haworth, J., Porter, G., Wilcock, G., et al. (2011). Exogenous phasic alerting and spatial orienting in mild cognitive impairment compared to healthy ageing: Study outcome is related to target response. *Cortex*, *13*, 412–436.
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. M. Rayport, trans. New York: Thieme Medical Publishers.
- Teipel, S. J., Stahl, R., Dietrich, O., Schoenberg, S. O., Perneczky, R., Bokde, A. L. W., et al. (2007). Multivariate network analysis of fiber tract integrity in Alzheimer's disease. *NeuroImage*, *34*, 985–995.
- Teixeira, L. A. (2008). Categories of manual asymmetry and their variation with advancing age. *Cortex*, *44*, 707–716.

- Tierney, M. C., Szalai, J. P., Snow, W. G., & Fisher, R. H. (1996). The prediction of Alzheimer disease. The role of patient and informant perceptions of cognitive deficits. *Archive of Neurology*, *53*, 423–427.
- Tomaiuolo, F., Scapin, M., Di Paola, M., Le Nezet, P., Fadda, L., Musicco, M., et al. (2007). Gross anatomy of the corpus callosum in Alzheimer's disease: Regions of degeneration and their neuropsychological correlates. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *23*, 96–103.
- Van der Knaap, L. J., & Van der Ham, I. J. (2011). How does the corpus callosum mediate interhemispheric transfer? A review. *Behavior Brain Research*, April [epublication].
- Velanova, K., Lustig, C., Jacoby, L. L., & Buckner, R. L. (2007). Evidence for frontally mediated controlled processing differences in older adults. *Cerebral Cortex*, *17*, 1033–1046.
- Verhaeghen, P., & Cerella, J. (2002). Aging, executive control, and attention: A review of meta-analyses. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *26*, 849–857.
- Verhaeghen, P., Steitz, D. W., Sliwinski, M. J., & Cerella, J. (2003). Aging and dual-task performance: A meta-analysis. *Psychology and Aging*, *18*, 443–460.
- Wang, P., Saykin, A. L., Flashman, H., Wishart, L., Rabin, R., Santulli, T., et al. (2006). Regionally specific atrophy of the corpus callosum in AD, MCI and cognitive complaints. *Neurobiology of Aging*, *27*, 1613–1617.
- Welcome, S. E., & Chiarello, C. (2008). How dynamic is interhemispheric interaction? Effects of task switching on the across-hemisphere advantage. *Brain and Cognition*, *67*, 69–75.

- Westerhausen, R., & Hugdahl, K. (2008). The corpus callosum in dichotic listening studies of hemispheric asymmetry: A review of clinical and experimental evidence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *32*, 1044–1054.
- Whiting, W. L., Madden, D. J., Pierce, T. W., & Allen, P. A. (2005). Searching from the top down: Ageing and attentional guidance during singleton detection. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *1*, 72–97.
- Wierenga, C. E., & Bondi, M. W. (2007). Use of functional magnetic resonance imaging in early identification of Alzheimer's disease. *Neuropsychology Review*, *17*, 127–143.
- Worsley, K. J. (2005). Spatial smoothing of autocorrelations to control the degrees of freedom in fMRI analysis. *NeuroImage*, *26*, 635–641.
- Worsley, K. J., Liao, C., Aston, J., Petre, V., Duncan, G. H., Morales, F., et al. (2002). A general statistical analysis for fMRI data. *NeuroImage*, *15*, 1–15.
- Yantis, S. (2008). The neural basis of selective attention: Cortical sources and targets of attentional modulation. *Current Directions in Psychological Science*, *17*, 86–90.
- Zaidel, E., & Iacoboni, M. (2003d). New insights in callosal anatomy and morphometry. In E. Zaidel & M. Iacoboni (Eds.), *The parallel brain* (pp. 131–136). Cambridge, MA: MIT Press.
- Zarahn, E., Rakitin, B., Abela, D., Flynn, J., & Stern, Y. (2007). Age-related changes in brain activation during a delayed item recognition task. *Neurobiology of Aging*, *28*, 784–79.

