Effets du vieillissement normal sur la production lexicale : approche pluridisciplinaire

Naïla Boudiaf

▶ **To cite this version:**

Naïla Boudiaf. Effets du vieillissement normal sur la production lexicale : approche pluridisciplinaire. Psychologie. Université Grenoble Alpes, 2016. Français. NNT : 2016GREAS029 . tel-01692870

HAL Id: tel-01692870
https://theses.hal.science/tel-01692870

Submitted on 25 Jan 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE LA COMMUNAUTÉ UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

Spécialité : **Ingénierie pour la santé, la cognition, l'environnement : Sciences cognitives, Psychologie et Neurocognition**

Arrêté ministériel : 25 mai 2016

Présentée par

Naïla BOUDIAF

Thèse dirigée par **Alexandre KRAINIK** et
codirigée par **Monica BACIU**

préparée au sein du **Laboratoire de Psychologie et Neurocognition de Grenoble**
dans **l'École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition, l'Environnement**

Effets du vieillissement normal sur la production lexicale - Approche pluridisciplinaire

Thèse soutenue publiquement le **23 novembre 2016 à Grenoble** devant le jury composé de :

Madame Fanny MEUNIER DR, CNRS Université Lyon 1	Rapporteur- Président
Monsieur Jérôme HODEL PUPH, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor	Rapporteur
Monsieur Jean-François DÉMONET PUPH, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois	Examinateur
Madame Monica BACIU PU, CNRS Université Grenoble Alpes	Directeur de Thèse
Monsieur Alexandre KRAINIK PUPH, CHU Grenoble Alpes	Directeur de Thèse

Remerciements

Tout d'abord je remercie mes rapporteurs, le Dr. Fanny Meunier et le Pr. Jérôme Hodel ainsi que mon examinateur, le Pr. Jean-François Démonet, d'avoir accepté d'évaluer mon travail et d'avoir été présents. Je les remercie sincèrement pour leurs retours qui ont été très enrichissants !

Je remercie mon école doctorale *EDISCE* pour la qualité de son suivi et pour la richesse de ses formations scientifiques, professionnelles, et transversales. Je remercie également la région Rhône-Alpes pour avoir financé ma thèse.

Je remercie mes directeurs de thèse, le Pr. Monica Baciu et le Pr. Alexandre Krainik de m'avoir permis de réaliser ce travail de recherche. Je les remercie particulièrement pour leur présence, leur disponibilité, leur soutien, leur patience et leur grande expertise scientifique. J'ai énormément appris avec chacun de vous durant ces trois années, et je vous serai toujours reconnaissante pour la confiance que vous m'avez accordée.

Un grand merci aux ingénieurs du LPNC et IRMaGe qui m'ont accompagnée tout au long de mes expérimentations. Merci à Emilie pour son aide et sa bonne humeur en toutes circonstances ! Et un grand Merci à Cédric d'avoir toujours répondu présent ! Merci à Laurent Lamalle et à Irène pour leurs supers séquences !

Un grand Merci à Jan Warnking pour son expertise scientifique et surtout pour son aide aux traitements des données.

Un grand Merci à Rafael Laboissière pour sa précieuse contribution à mon premier article en psychologie.

Un grand Merci à tous les collaborateurs du projet SEMVIE, en particulier le Pr. Hanna Chainay et le Dr. Nathalie Fournet pour leur expertise scientifique.

Mille Mercis à mes roomates du bureau *Moucherotte*: Eric et Johan ! Eric, comment te remercier pour le petit milliard de problèmes informatiques que tu m'as aidée à régler (ou que tu as réglé pour moi)? Grâce à toi je n'ai plus peur des messages d'erreurs couleur rouge sang de matlab ! Johan, ta vision de la vie et des logiciels de traitement d'images m'ont considérablement aidée à évoluer dans ma thèse… Je te remercie pour toutes les fois où tu m'as aidée lors des acquisitions ainsi que les dépannages multiples avec tes ordinateurs…jusqu'à la dernière minute… ;-) Bref, Merci d'avoir toujours été là pour moi !

Je remercie tous les membres du LPNC et en particulier les membres de l'équipe langage pour leurs précieux conseils scientifiques. Un merci particulier à Aurélie, Elsa et Marcella de m'avoir confié leurs cours. Grâce à vous j'ai vécu pleinement mon expérience d'enseignement, je me suis régalée ! Un petit clin d'œil aux doctorants et leur sens de l'humour pour le moins légendaire ! Rosalie me le rappellera chaque jour :D

Merci à Monsieur Christian Graff, qui a été la première personne à m'avoir ouvert les portes de la recherche scientifique et qui a continué à me guider au-delà de mon stage sur les cachalots humains ☺

Un grand merci à mes amies : Elo, Mélanie, Annabelle, Anna, Isa, Fanny, Carine, Souad, Lidwine, Wafa (ambassadrice des Akil ;-)), Danelle et Amy pour tout leur soutien et leurs encouragements. Naida et Maryline, vous avez fait un travail remarquable !!! Un grand merci à Elèna pour sa précieuse aide durant cette aventure, le témoin est entre tes mains maintenant, je suis sure que tu vas courir encore plus vite que moi ;-) je te souhaite le meilleur pour la suite!

Un grand merci à tous les participants de l'aventure « SEMVIE » ! Sans votre collaboration et votre implication la recherche scientifique ne pourrait tout simplement pas avancer. Je vous suis extrêmement reconnaissante pour votre patience et votre générosité !

Merci à toutes les personnes que j'ai côtoyées pendant ces quatre dernières années au service de neuroradiologie du CHU de Grenoble ! Merci pour vos sourires, vos encouragements et votre aide au quotidien ! Une pensée particulière pour Nadine et Arnaud ☺

Je terminerai par remercier ma famille : Merci à mes parents pour leur soutien et leur amour inconditionnel et à qui je dois tout ! Merci à mes frères et sœurs pour tout l'amour qu'ils me portent. Doria, tu pourrais presque avoir ton nom sur mes articles ;-) Fifi, merci d'avoir assuré le service de télécommunications et d'avoir enrichi mes connaissances en botanique ;-) mon petit Mehdi, merci d'avoir veillé sur moi comme un grand frère l'aurait fait…En parlant de grand frère : Haitham, merci infiniment de toujours vouloir le meilleur pour moi, j'ai beaucoup de chance de t'avoir ! Sans oublier Marie-Françoise, les familles André et Parent: vous êtes une deuxième famille pour moi, je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi.

Je dédie ce manuscrit à mes grands-parents *D.*, *Y.L.* et *Y.L.* : vous avez toujours cru en moi, vous étiez à mes cotés dans les moments les plus difficiles et vous continuerez à l'être…peu importe votre point de vue…

« La science a la chance et la modestie de savoir qu'elle est dans le provisoire, de déplacer les frontières de l'inconnu et d'avancer. » ***Marc Augé***

Résumé

Le vieillissement normal est associé à des difficultés cognitives même en absence de pathologies sous-jacentes. Les fonctions cognitives sont connues pour être sensibles à l'effet de l'âge, à l'exception de la fonction langagière qui fait débat. Cependant, les personnes âgées rapportent des difficultés de production lexicale qui sont également présentes dans des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer. L'objectif de ce travail de thèse a été de caractériser l'évolution des processus cognitifs impliqués dans la production lexicale sur le plan comportemental puis de caractériser les modifications cérébrales neurofonctionnelles et vasculaires associées. Dans une première étude en psychologie comportementale incluant 72 participants sains, âgés de 30 à 84 ans, nous avons montré un effet différentiel de l'âge sur les processus de dénomination orale et les processus d'associations sémantiques. La dénomination orale était bien préservée dans le vieillissement normal en termes de compétence, mais elle semblait être affectée par un ralentissement cognitif généralisé. Par contre, nous avons observé un ralentissement plus important des processus d'associations sémantiques qui est probablement dû à un contrôle exécutif moins efficace. Une deuxième étude en IRM fonctionnelle a confirmé ces résultats et a suggéré la mise en place de mécanismes compensatoires pour palier ces difficultés cognitives. Enfin, nous avons caractérisé les modifications de perfusion cérébrale basale et fonctionnelle dans une dernière étude en IRM fonctionnelle vasculaire. Nous avons montré le lien entre ces modifications et les capacités cognitives chez les mêmes participants sains, ainsi que chez des patients atteints de troubles cognitifs à des stades précoces. Cette approche multimodale combinant la psychologie expérimentale, la neuropsychologie, la neuroimagerie et l'imagerie de perfusion cérébrale a permis d'obtenir un tableau neurocognitif plus complet afin de décrire les modifications cognitives, cérébrales et vasculaires qui interviennent dans le vieillissement normal lors de la production du langage.

Mots clés : Vieillissement normal, production lexicale, traitement sémantique, débit sanguin cérébral, vasoréactivité cérébrale, comportement, neuropsychologie, IRMf.

Abstract

Normal aging is associated with cognitive difficulties in many domains except for language, which is still under debate. However, older adults report difficulties in lexical production, which are also known to be associated with pathological aging, such as Alzheimer's disease. This work aimed first to characterize the changes in the cognitive processes involved in lexical production using a behavioral approach, then to characterize the associated neurofunctional and vascular changes using fMRI. In the first study including 72 healthy participants, aged between 30 and 84 years, we showed a differential aging effect on lexical production and semantic processing. Naming was well preserved in terms of competences in normal aging; nevertheless, it was affected by the general cognitive slowdown. However, semantic processing was more affected by aging, probably due to inefficient executive control. The second study using fMRI confirmed these results and suggested the establishment of compensatory mechanisms to overcome cognitive difficulties. Finally, in the third study using vascular fMRI we described basal and functional cerebral perfusion modifications in normal aging as well as at early stages of pathological aging. We showed a strong relationship between the hemodynamical properties and the cognitive abilities. This multidisciplinary approach combining behavioral, neuropsychological, neurofunctional and cerebral perfusion imaging studies, provided a more complete picture of cerebral and cognitive changes in lexical production during normal aging.

Key words : Normal aging, lexical production, semantic processing, cerebral blood flow, cerebral vascular reactivity, behavior, neuropsychology, fIMRI.

Préambule

Dans nos sociétés modernes où la longévité ne cesse d'augmenter, les questions du vieillissement et de la qualité de vie sont devenues incontournables. En effet, le vieillissement des populations est un signe d'amélioration de la prise en charge médicale dans la plupart des sociétés mondiales. Cependant vivre plus longtemps deviendrait problématique sans le maintien d'une bonne qualité de vie.

De ces maladies du vieillissement, les plus redoutées sont les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, une des pathologies dégénératives les plus connues. Ces maladies causent la perte des cellules composant notre système nerveux central. Comme ce dernier est responsable de la coordination de la totalité des fonctions physiologiques qui permettent à notre corps de fonctionner, son altération peut générer toutes sortes de troubles notamment sur différentes fonctions cognitives et provoquent donc des déficits d'ordre intellectuel importants. À des stades avancés de la maladie, ces déficits peuvent être très handicapants pour le patient, et la prise en charge médicale intervient souvent trop tardivement.

Il est donc primordial pour les scientifiques d'être capables de déceler ces pathologies le plus précocement possible. Pour cela, il est d'abord nécessaire de différencier un déclin cognitif lié au vieillissement physiologique du cerveau d'un déclin conséquent à une pathologie neurodégénérative sous-jacente. Par exemple, le langage est une fonction cognitive complexe qui est affectée par les maladies neurodégénératives, mais plutôt préservée dans le vieillissement sain. On suppose donc que l'apparition de troubles langagiers pourrait indiquer le début d'un vieillissement pathologique. Cependant, même en l'absence de pathologies diagnostiquées, les personnes âgées présentent des plaintes dans le domaine langagier. La plainte la plus récurrente est celle du manque du mot. Notre travail s'est donc porté sur les difficultés de production lexicale dans le vieillissement normal. L'objectif à long terme de ce projet est de pouvoir distinguer une difficulté de production lexicale physiologique d'une difficulté pathologique.

Ce travail de thèse a été financé par la région Rhône-Alpes, au sein de son axe « Qualité de vie et vieillissement » qui a pour but de traiter les problématiques sociétales du

vieillissement normal et pathologique, sachant que la population mondiale comptera trois fois plus de personnes âgées de plus de 65 ans d'ici l'année 2050 (selon l'Insee).

Mon travail a pour but d'étudier les mécanismes cognitifs, les réseaux cérébraux fonctionnels engagés lors de la production lexicale dans le vieillissement normal, ainsi que la perfusion cérébrale basale et fonctionnelle associées à ces processus cognitifs et ces réseaux. L'intérêt fondamental au long terme de cette recherche est permettre la distinction des troubles langagiers dus à un vieillissement physiologique des troubles annonciateurs d'un vieillissement pathologique. En effet, les maladies neurodégénératives touchent dramatiquement la fonction langagière et isolent progressivement les personnes âgées de la vie de notre société. Ainsi, de précédentes études se sont intéressées à la problématique du maintien de la qualité de vie des personnes âgées sans pour autant comprendre les mécanismes physiopathologiques du vieillissement. Nous pensons que cet échec serait dû à un grand nombre de facteurs confondants des effets du vieillissement sur le fonctionnement cérébral. Par conséquent, nous avons souhaité tester une population de sujets appartenant à 3 classes d'âge différentes (30-50 ans ; 50-70 ans ; et plus de 70 ans) sur différents aspects langagiers, et étudier leurs caractéristiques anatomo-fonctionnelles cérébrales en imagerie par résonance magnétique (IRM). Par cette approche pluridisciplinaire qui réunit la psychologie expérimentale (dont l'objectif est d'établir les profils de performances cognitives) et la neuroimagerie cérébrale fonctionnelle (dont les objectifs sont d'observer les réseaux neuronaux activés lors des tâches cognitives langagières, et le fonctionnement de la micro-vascularisation cérébrale), nous espérons identifier les facteurs les plus pertinents à prendre en compte dans les difficultés de production langagière, afin de proposer des moyens de prévention et de remédiation cognitive aux personnes âgées qui en ont besoin.

Ce travail s'est organisé en trois étapes principales :

1) Une étape d'étude comportementale qui vise à caractériser les changements de performances dans le domaine lexico-sémantique, utilisant des tâches cognitives spécifiques.

2) Une étape d'études en imagerie cérébrale : IRM fonctionnelle qui vise à établir les cartes d'activations cérébrales engagées dans ces mêmes tâches cognitives et leur modulation par le vieillissement, IRM de vasoréactivité cérébrale qui vise à caractériser

les modifications hémodynamiques cérébrales, et IRM anatomique à haute résolution qui permet de prendre en compte l'atrophie corticale, inévitable dans le vieillissement, même physiologique.

3) Enfin, dans une dernière étape nous avons tenté de synthétiser ces résultats afin de proposer de nouvelles hypothèses explicatives du déclin langagier dans le vieillissement normal.

Abréviations

ACA	Artères Cérébrales Antérieures
ACM	Artères Cérébrales Moyennes
ACP	Artères cérébrales postérieures
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
ASL	Marquage de spins artériels, arterial spin labelling
BHE	Barrière hémato-encéphalique,
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
CASL	Marquage artériel continu, continuous arterial spin labelling
CATCH	Critically attained threshold of cerebral hypoperfusion
$CMRO_2$	Taux de consommation d'O_2
CNV	Couplage neurovasculaire
CO_2	Dioxyde de carbone
CVR	Cerebral Vascular Reactivity
DCM	*Dynamic causal modelling*
dHb	Désoxyhemoglobine
DSC	Débit sanguin cérébral
$EtCO_2$	Pression expiratoire en CO_2
FEO	Fraction d'extraction de l'oxygène
H^+	Protons
HbO_2	Oxyhémoglobine
HRF	Réponse hemodynamique, hemodynamical response function
IRMf	Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle
LCR	Liquide cérébro-spinal
MA	Maladie d'Alzheimer
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMSE	Mini Mental State Evaluation
NO	L'oxyde nitrique
O_2	Oxygène

PAM	Pression artérielle moyenne
PASL	Marquage artériel pulsé, pulsed arterial spin labelling
pCASL	Marquage artériel pseudo-continu, pseudo-continuous arterial spin labelling
PIC	Pression intracrânienne
PICA	Artères cérébelleuses postéro-inférieures
PLD	Postlabeling Delay
PP	Pression de perfusion cérébrale
PPTT	Pyramid Palm and Tree Test
PVE	Effets de volumes partiels
SCA	Artères cérébelleuses supérieures
SNR	Rapport signal sur bruit, Signal to Noise Ratio
T1b	Temps de relaxation longitudinale du sang artériel
$T2^*$	Relaxation transversale
TEP	Tomoscintigraphie par émission de positons
TI	Temps d'Inversion,
TTA	Temps de transit artériel
VCI	Vascular Cognitive Impairment
VCID	Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia,
VRC	VasoRéactivité Cérébrale
VSC	Volume sanguin cérébral

Table des matières

Résumé 1
Abstract 2
Préambule 4
Abréviations 7
Table des matières 9
Présentation générale 12
Chapitre 1 : Langage et production lexicale 13
1 Aperçu historique 14
2 Généralités sur l'organisation du réseau langagier 16
3 Modèles théoriques cognitifs de la production lexicale 17
4 Modèles théoriques du réseau cérébral sous-jacent à la production lexicale 20
5 Rôle des fonctions exécutives dans le processus de production lexicale 25
Chapitre 2: Effet du vieillissement normal sur la production lexicale 28
1 Considérations générales 29
2 Observation du manque du mot dans le vieillissement 29
3 Modèles théoriques cognitifs de l'effet du vieillissement normal sur la production lexicale 30
4 Vieillissement normal et production lexicale en IRMf d'activation 37
Chapitre 3 : Substrats de la perfusion cérébrale et les principes d'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle 41
1 Anatomie et fonction du réseau vasculaire 42
2 La vasoréactivité cérébrale et le couplage neurovasculaire 45
3 Méthodes d'étude de la vasoréactivité cérébrale 47
4 Étude de la vasoréactivité cérébrale en IRMf BOLD 48
5 Étude de la vasoréactivité cérébrale en IRMf ASL 53
6 Comparaison de l'étude de la vasoréactivité cérébrale en IRMf BOLD et ASL 56
Chapitre 4 : Effet du vieillissement sur la perfusion cérébrale, la vasoréactivité cérébrale et les capacités cognitives. 61
1 Fonction vasculaire cérébrale dans les pathologies du vieillissement 62
2 Effet de l'âge sur la structure et la fonction vasculaire 64
3 Effet du vieillissement sur la fonction vasculaire et ses répercussions sur les fonctions cognitives 65
4 Effet du vieillissement sur l'IRMf en contraste BOLD et en signal ASL-implications méthodologiques 71

Chapitre 5: Effet de l'âge sur la production lexicale et le traitement sémantique – Approche comportementale et neuropsychologique 75

Étude1 : Effet différentiel de l'âge sur le processus de production lexicale et sur le traitement sémantique : Approche par modèles linaires à effets mixtes 77

1 Résumé 77

2 Abstract 79

1 Introduction 80

2 Material and Methods 83

3 Results 87

4 Discussion 90

5 Conclusions 94

Chapitre 6 : Effet de l'âge sur la production lexicale et le traitement sémantique – Étude en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle 103

Étude2 : Existe-t-il un déclin de production lexicale dans le vieillissement sain ? Étude en IRM fonctionnelle 104

1 Résumé 104

2 Abstract 106

1 Introduction 108

2 Material and Methods 109

3 Results 112

4 Discussion 116

5 Conclusions 124

Chapitre 7 : Effet du vieillissement sur la perfusion cérébrale et sa répercussion sur les fonctions cognitives – Étude en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle 131

Étude 3 : Vasoréactivité cérébrale et déclin cognitif dans le vieillissement sain et au stade précoce du vieillissement pathologique. 132

1 Résumé 132

2 Abstract 134

1 Introduction 137

2 Methods 138

3 Results 147

4 Discussion 157

Chapitre 8 : Discussion générale et perspectives de travail 175

1 Rappel du rationnel de l'étude et des problématiques 176

2 Synthèse et implications de nos résultats de recherche 178

3 Discussion générale des résultats 179

4 Perspectives de recherche 190
References 194
Liste Figures 220
Annexes 221
1 Annexe 1 : Bilan Neuropsychologique 221
2 Annexe 2 : Matériel supplémentaire Étude 1 224
Curriculum Vitae 247
Résumé 250
Abstract 251

Présentation générale

Ce manuscrit de thèse comporte une partie théorique constituée de 4 chapitres, une partie expérimentale constituée de 3 chapitres et un chapitre de discsussion générale. Lors du premier chapitre, je vais d'abord présenter les théories sous-jacentes au processus de production lexicale qui ont servi de base pour la construction de mon projet de recherche.

Ensuite, dans le deuxième chapitre j'aborderai la problématique du vieillissement qui nous a conduit à formuler nos hypothèses de recherche avec des approches de psychologie expérimentale et de neuropsychologie (Étude 1), ainsi que de neuroimagerie fonctionnelle cérébrale (Étude 2).

Dans le troisième chapitre, j'aborderai quelques bases de la neuroimagerie fonctionnelle, car celle-ci dépend des propriétés hémodynamiques cérébrales sensibles à l'effet de l'âge.

Enfin, dans le quatrième chapitre nous verrons les modifications de ces propriétés hémodynamiques dans le vieillissement et leurs conséquences sur le fonctionnement cognitif. Ceci nous a conduit à formuler notre problématique de recherche du point de vue de l'imagerie fonctionnelle cérébrale vasculaire (Étude 3).

Les trois études de ce travail de thèse seront présentées sous forme de trois articles publié, soumis et en cours de soumission. Cette partie sera suivie par une discussion générale qui aura pour objectif d'intégrer les résultats des trois études et de les discuter dans la perspective de mieux comprendre l'effet de l'âge sur le processus de production lexicale, et sur le fonctionnement cognitif de manière générale. Enfin, une discussion générale viendra clore ce manuscrit de thèse.

Chapitre 1 : Langage et production lexicale

1 Aperçu historique

Le langage est une fonction cognitive très complexe propre à l'Homme. Jusqu'en 1770, la fonction langagière était attribuée à la langue. La notion de « centre du langage » au niveau cérébral est apparue grâce au médecin allemand, Johann A. P. Gesner (voir Benton, 1965), puis s'est précisée par sa localisation frontale grâce au médecin français Jean-Baptiste Bouillaud, en 1825. Quelques années plus tard, les deux aires du langage les plus connues furent décrites par le médecin français, Paul Broca (aire de Broca) en 1864, puis le neurologue allemand, Karl Wernicke (aire de Wernicke) en 1874 (Bear, Connore, & Paradisco, 2002).

Depuis, il a été admis que le langage était sous-tendu par des régions cérébrales spécialisées et localisées dans l'hémisphère gauche. Norman Geschwind et Karl Wernicke ont même proposé un modèle neuronal expliquant le processus de génération de la parole. Ce modèle impliquait les aires de Broca et Wernicke, le faisceau arqué reliant les deux, ainsi que des projections neuronales vers le gyrus angulaire, le cortex auditif primaire et moteur. Rapidement, ce modèle a présenté des limites face à la multitude de cas cliniques mettant en avant des troubles langagiers. Actuellement, les modèles neuronaux proposés pour expliquer la dynamique de la fonction langagière sont beaucoup plus complexes (Bear, Connore, & Paradisco, 2002).

Une autre spécificité de la fonction langagière est sa latéralisation hémisphérique. Celle-ci a été mise en évidence chez des patients *split brain* dans les années 1950, par le neurobiologiste américain, Roger W. Sperry. Les patients *split brain* sont des patients dont le corps calleux a été sectionné, dans le but d'empêcher les crises d'épilepsie de se propager d'un hémisphère à l'autre. Cependant, il existe un moyen de recréer ce modèle « split brain » sans intervention chirurgicale, grâce à la procédure de « Wada ». Cette procédure consiste à injecter dans une des carotides internes un produit anesthésique (par exemple l'amytal), afin d'inhiber momentanément un des deux hémisphères. Ainsi, Michael Gazzaniga, a montré que les capacités de traitement verbal n'étaient pas les mêmes selon le côté de présentation du matériel verbal (hémi-champ visuel droit afin de tester l'hémisphère gauche, et inversement). C'est à dire que les patients étaient tout à fait capables de verbaliser des mots, des images, des nombres etc., si l'exercice langagier était traité par l'hémisphère gauche, et au contraire, ils étaient incapables de verbaliser

les réponses au même exercice, quand celui-ci était traité par l'hémisphère droit. Ceci étant, ce résultat ne montre pas l'incapacité de l'hémisphère droit à traiter une information langagière, il montre seulement la prédominance de l'hémisphère gauche dans cette fonction cognitive. D'ailleurs, Gazzaniga et Kathleen avaient suggéré l'implication de l'hémisphère droit dans l'écriture. À partir des années 1960, la communauté scientifique a donc reconnu l'existence d'une spécialisation hémisphérique et a tenté d'en comprendre les mécanismes. La première hypothèse qui a semblé être la plus évidente à explorer était l'hypothèse de l'asymétrie anatomique. Comme le planum temporal est une région impliquée dans la fonction langagière (Geschwind 1979), Geschwind et Levitsky ont disséqué 100 cerveaux, et ils ont observé un planum temporal jusqu' à cinq fois plus grand dans l'hémisphère gauche que dans l'hémisphère droit dans 65 cerveaux. Dans seulement dix cerveaux, cette région était plus grande à droite qu'à gauche. Il était donc tentant de penser que la prédominance gauche était due en fait à cette spécificité anatomique. Cependant, cette asymétrie anatomique est également retrouvée chez le fœtus humain (donc avant le développement de la fonction langagière), ainsi que chez les singes qui ne sont pas doués de compétences langagières (Bear, Connore, & Paradisco, 2002).

Ce qui a permis une avancée remarquable dans notre compréhension de la fonction langagière, ce sont les techniques de cartographie cérébrale grâce à la neuroimagerie cérébrale, et à la stimulation électrique directe du cerveau. En effet, les travaux du neurochirurgien Wilder Penfield ont révolutionné le domaine de la neurochirurgie et des neurosciences, en particulier concernant le langage. Grâce à l'application d'un léger courant électrique à la surface du cerveau, il a montré que deux régions cérébrales, anatomiquement très proches, pouvaient avoir des fonctions cognitives très différentes. Et inversement, le neurochirurgien Georges Ojemann a établi que deux régions cérébrales anatomiquement distantes pouvaient participer à la même fonction cognitive. Plus important encore, ces régions étaient différentes selon les patients (Ojemann et Mateer 1979). De là est née la notion de « réseau » langagier, distribué dans le cerveau, et surtout la notion de « plasticité » cérébrale, qui permet au réseau cérébral fonctionnel de modifier sa dynamique et de s'adapter aux contraintes physiopathologiques, telles que des tumeurs, des accidents vasculaires cérébraux, ou plus simplement, le vieillissement. Cette nouvelle vision a fait évoluer l'approche « localisationniste » des scientifiques en une approche « connexionniste », dans laquelle s'inscrit actuellement la

grande majorité des études dans le domaine des neurosciences. En effet, en plus de la stimulation électrique directe, les techniques d'imagerie cérébrale non invasives telles que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), l'imagerie en tenseur de diffusion (DTI), la stimulation magnétique transcrânienne (TMS), l'électroencéphalographie (EEG) et encore d'autres méthodes, ont permis une avancée considérable dans la compréhension des bases neurofonctionnelles du réseau langagier.

2 Généralités sur l'organisation du réseau langagier

Actuellement, le réseau langagier n'est plus composé de deux centres (Broca et Wernicke), mais il est plutôt représenté par un large réseau distribué dans le cerveau, impliquant aussi bien les régions corticales que les régions sous-corticales (Dick, Bernal, & Tremblay, 2014; Price, 2012). Par exemple, pour une tâche simple de répétition de mots, nous allons recruter plusieurs autres régions telles que les aires sensori-motrices primaires des gyri pré- et post- centraux, le gyrus frontal inférieur, le cortex prémoteur ventral, des régions motrices médiales (région motrice cingulaire, aire motrice supplémentaire et pré-supplémentaire), l'insula, les ganglions de la base, et même le cervelet (Tremblay, Dick, & Small, 2011).

Classiquement, on différencie le langage en termes de « production » et de « compréhension ». Ainsi, il existe de nombreux modèles cognitifs expliquant la production langagière, qu'elle soit spontanée ou contrainte, et les processus de perception et de reconnaissance des mots (voir Moritz-Gasser, 2012). Hickock et Poepple ont alors proposé un modèle de compréhension langagière impliquant une voie dorsale qui traite la production du langage, et une voie ventrale qui traite la compréhension du langage (Hickok, 2012; Hickok & Poeppel, 2004, 2007). Les auteurs ont proposé ce modèle à deux voies (dual-stream model) pour une perception auditive du langage, mais en réalité un modèle analogue existe également pour le traitement visuel (Milner & Goodale, 2006). Ainsi, la voie ventrale implique les structures temporales supérieures et moyennes dans le traitement du sens de la parole, et la voie dorsale implique les régions postérieures du planum temporal et du lobe frontal. Il est à noter que l'organisation de la voie ventrale serait plutôt bilatéralisée, alors que la voie dorsale présente une latéralisation prédominante à gauche.

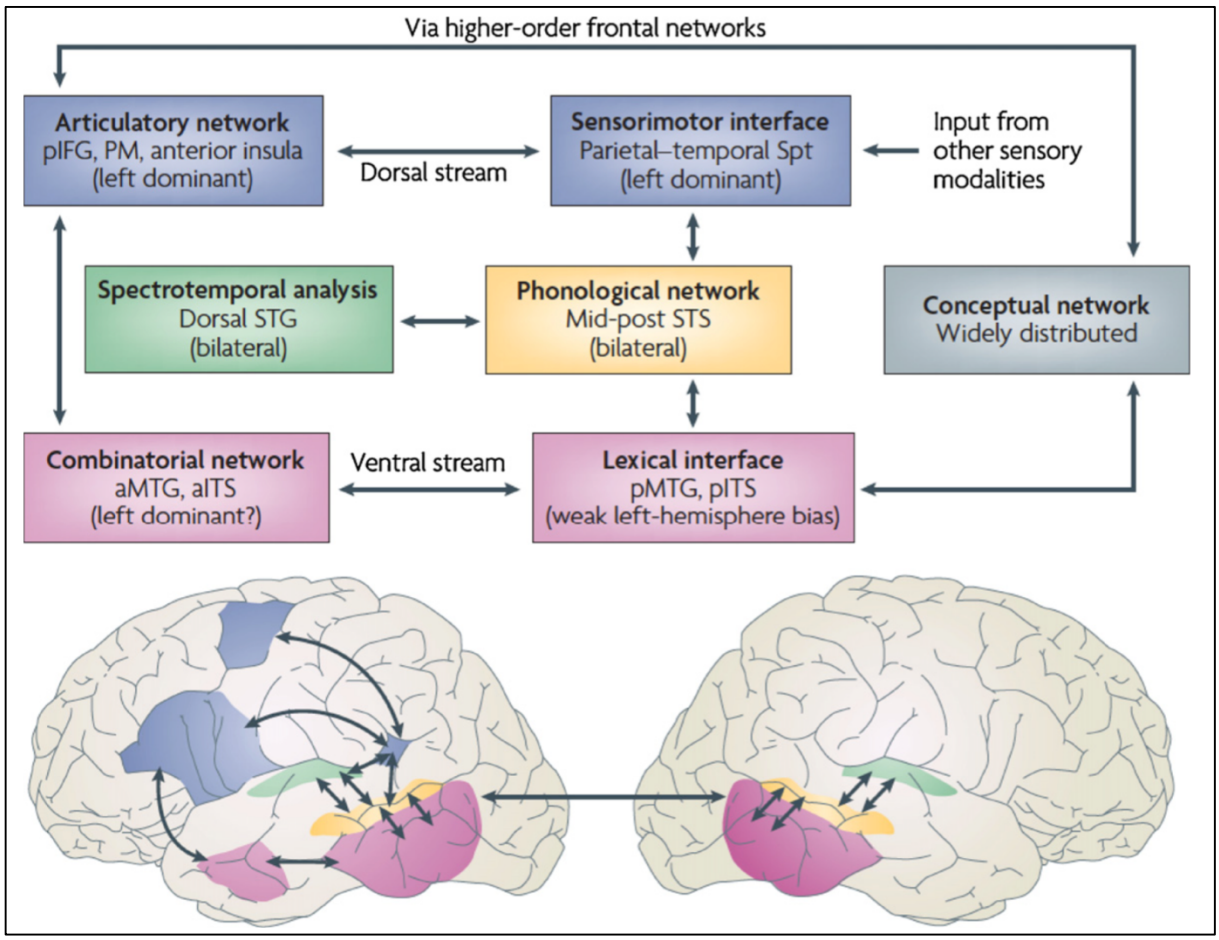


Figure 1. Ilustration du modèle à double voies de Hickok & Poeppel (2000, 2004, 2007). Les régions cérébrales impliquées dans la voie ventrale sont de couleur rose, et celles impliquées dans la voie dorsale sont de couleur bleue. Les régions représentées en vert et jaune sont à l'interface des deux voies (Hickok, 2012). Les rôles cognitifs ainsi que les latéralisations sont indiqués pour chacune de ces régions.

Comme on peut le voir sur la Figure 1, le modèle met également en évidence des régions cérébrales spécialisées dans la correspondance entre les représentations phonologiques (mots entendus) et les représentations conceptuelles (mots compris). Le lobe temporal postéro-latéral serait plus impliqué dans l'accès lexico-sémantique (c'est à dire la correspondance entre le mot et son sens), et le lobe temporal antérieur serait plus impliqué dans le traitement syntaxique et conceptuel (Hickok, 2012).

3 Modèles théoriques cognitifs de la production lexicale

Afin de mieux comprendre les étapes des processus cognitifs permettant l'expression orale d'une idée (ou pensée), la psychologie expérimentale a utilisé différentes approches méthodologiques (voir Bonin, 2003). Il est important de tenir compte de la nature des méthodes utilisées, car chaque méthode présente des avantages et des limites. Comme ces dernières conditionnent l'interprétation des résultats d'une étude,

nous avons essayé de rester cohérent autant que possible lors du choix des tâches cognitives et lors de la confrontation de nos résultats aux données de la littérature. Ainsi, nous avons choisi d'utiliser une tâche de dénomination d'images pour refléter le processus de production lexicale car cette approche a permis la description des différents niveaux de traitement dans l'accès lexical (Bonin, 2003) et représente encore une méthode de référence en pratique clinique (Moritz-Gasser, 2012).

Plusieurs modèles théoriques ont été proposés pour décrire le processus de production lexicale (Caramazza, 1997; Dell, 1992; Ferrand, 1997 ; Levelt, 1992; Roelfs, 1997). Ces modèles ont été construits sur la base de deux types d'analyses : l'analyse d'erreurs de production et l'analyse des temps de production lexicale (chronométrie mentale, voir Bonin, 2003 ; Ferrand, 1997 ; Indefrey & Levelt, 2004 ; Levelt, 1999 pour revue). Ces modèles diffèrent par la nature de leurs composantes et des mécanismes qui les relient. Ainsi on retrouve des modèles en deux ou trois étapes, qui sont activés de manière sérielle (Levelt, 1992) ou parallèle (Dell, 1992), directe ou indirecte (Ferrand, 1997). Par exemple, le modèle sériel de Levelt décrivait initialement la production lexicale en deux étapes successives avec un accès au sens (composante lexico-sémantique) puis à la forme du mot (composante morphologique). Le modèle interactif de Dell comprend également deux étapes, cependant il suggère une connexion bidirectionnelle des composantes sémantique et phonologique (Dell, 1986). Ensuite, le modèle WEAVER (Roelofs, 1997) a décrit plus en détails les mécanismes de sélection phonologique.

Toujours est-il que dans sa revue de la littérature, Caramazza (1997) fait la synthèse des points communs de tous ces modèles et souligne le fait qu'ils reposent tous sur des niveaux de représentations sémantiques, syntactiques et lexicales indépendants. De plus, il discute également les deux niveaux de la représentation lexicale, qui sont : 1) le « lemme » (récupéré suite à la sélection sémantique et syntaxique), 2) et le « lexème » (récupéré suite à la sélection de la représentation lexico-phonologique). La distinction entre le lemme et le lexème est fondamentale dans le contexte des homonymes (Jescheniak & Levelt, 1994; Roelofs, Meyer, & Levelt, 1998). Par exemple, les mots : *mer* et *mère*, ont des lexèmes identiques mais des lemmes différents puisqu'ils renvoient à des concepts sémantiques totalement distincts. L'auteur propose donc un modèle en réseaux indépendants (Caramazza, 1997; Caramazza & Miozzo, 1997) qui d'une part

soutient l'indépendance du système syntaxique et du niveau lexico-sémantique, et d'autre part l'indépendance des systèmes de représentations lexico-sémantiques et des systèmes de représentations lexico-phonologiques. En d'autres termes, l'activation des caractéristiques du genre, du nombre, de la catégorie grammaticale etc. n'est pas nécessaire à la récupération d'un lemme, tout comme la récupération d'un lemme n'entraîne pas pour autant la récupération du lexème. Une situation courante illustre bien cette théorie : on l'appelle le phénomène du « mot sur le bout de la langue » (tip-of-the-tongue, TOT) (A. S. Brown, 1991; R. Brown & McNeill, 1966; Schwartz & Metcalfe, 2011). En effet, ce phénomène est fortement associé à la sensation de savoir ce que l'on veut dire, tout en étant incapable de produire oralement le mot souhaité. Ce qui serait en fait expliqué par une récupération réussie du lemme, mais pas du lexème (Caramazza, 1997).

Tous ces modèles théoriques ont leurs avantages et leurs limites. Ce travail de thèse ne s'est pas appuyé exclusivement sur un modèle, car il n'a pas pour ambition de développer un modèle de production lexicale dans le vieillissement normal, au sens strict. La question posée d'un point de vue cognitif, est plutôt de savoir quel est l'effet du vieillissement normal sur les différentes composantes cognitives pouvant affecter les performances des personnes âgées lors de la production lexicale. Ainsi, nous pourrions simplifier tous ces modèles en distinguant trois grandes étapes impliquées lors de la production lexicale : i) l'accès au concept, qui se fait au niveau de la mémoire sémantique ; ii) l'activation et la sélection du mot (ou étiquette lexicale) le plus pertinent par rapport au concept cible, étape que l'on appelle « sélection lexico-sémantique » ; iii) et enfin, l'étape de sélection phonologique, qui consiste à rassembler tous les sons (phonèmes) qui composent l'étiquette lexicale sélectionnée. Il est à noter que lors d'une tâche de dénomination d'images, selon le modèle de Ferrand (1997), la production lexicale pourrait se faire de manière sérielle, à l'instar du modèle de Levelt, ou bien se faire directement à partir de l'image de l'objet vers son étiquette lexicale. Cette voie est appelée *« la voie directe »*, car elle permet une dénomination automatique, sans devoir accéder au concept lié à l'objet, en amont. Cette voie a été proposée pour expliquer des cas cliniques, où les patients dénommaient correctement les objets, mais n'en connaissaient plus le sens (ou encore pour expliquer notre capacité à apprendre des pseudo-mots dépourvus de tout sens). Ce qui veut dire que l'accès au concept des objets

n'est pas une étape forcément nécessaire à la production lexicale (Bonin, 2003 ; Ferrand, 1997).

4 Modèles théoriques du réseau cérébral sous-jacent à la production lexicale

Grâce aux méthodes de neuroimagerie et de mesures neurophysiologiques, les corrélats neuronaux des modèles théoriques cités plus haut ont pu être identifiés, ainsi que le décours temporel de chaque étape de la production lexicale. Ces modèles théoriques ont donc évolué en modèles computationnels et ils ont été associés à des réseaux neuronaux sous-jacents. Cette avancée a été possible grâce à l'analyse des temps de réponses en dénomination d'objets. Ainsi, Levelt (1999) a développé son modèle théorique cognitif pour qu'il soit plus représentatif des différentes étapes de production lexicale en condition physiologique, en partant de la préparation conceptuelle jusqu'à l'initiation de l'articulation, comme schématisé dans la Figure 2. C'est d'ailleurs sur ce modèle qui a servi de base pour le développement des modèles neurocognitifs de la production lexicale (Indefrey & Levelt, 2004). À la sortie de chaque étape du processus, nous retrouvons une représentation spécifique : par exemple le concept lexical, puis le lemme, ensuite la forme phonologique et enfin le code phonétique, voir Figure 2.

Grâce à une méta-analyse regroupant 82 expériences sur la production lexicale, le temps nécessaire à l'accomplissement de chaque étape du processus ainsi que les régions cérébrales associées ont été décrits (Indefrey, 2011; Indefrey & Levelt, 2004), comme illustré dans la Figure 3, où la production lexicale est ici reflétée dans une tâche de dénomination d'images.

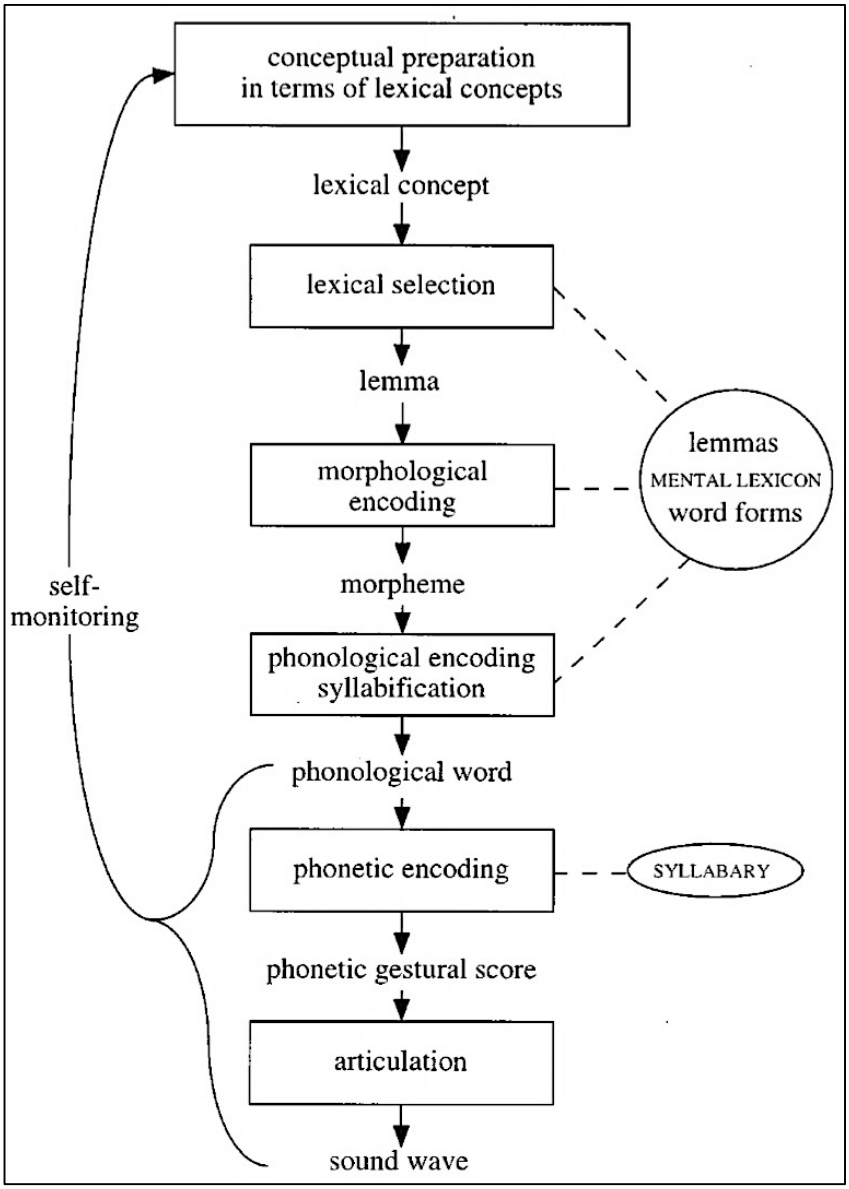


Figure 2. Etapes de la production lexicale selon le modèle de Levelt (1999).

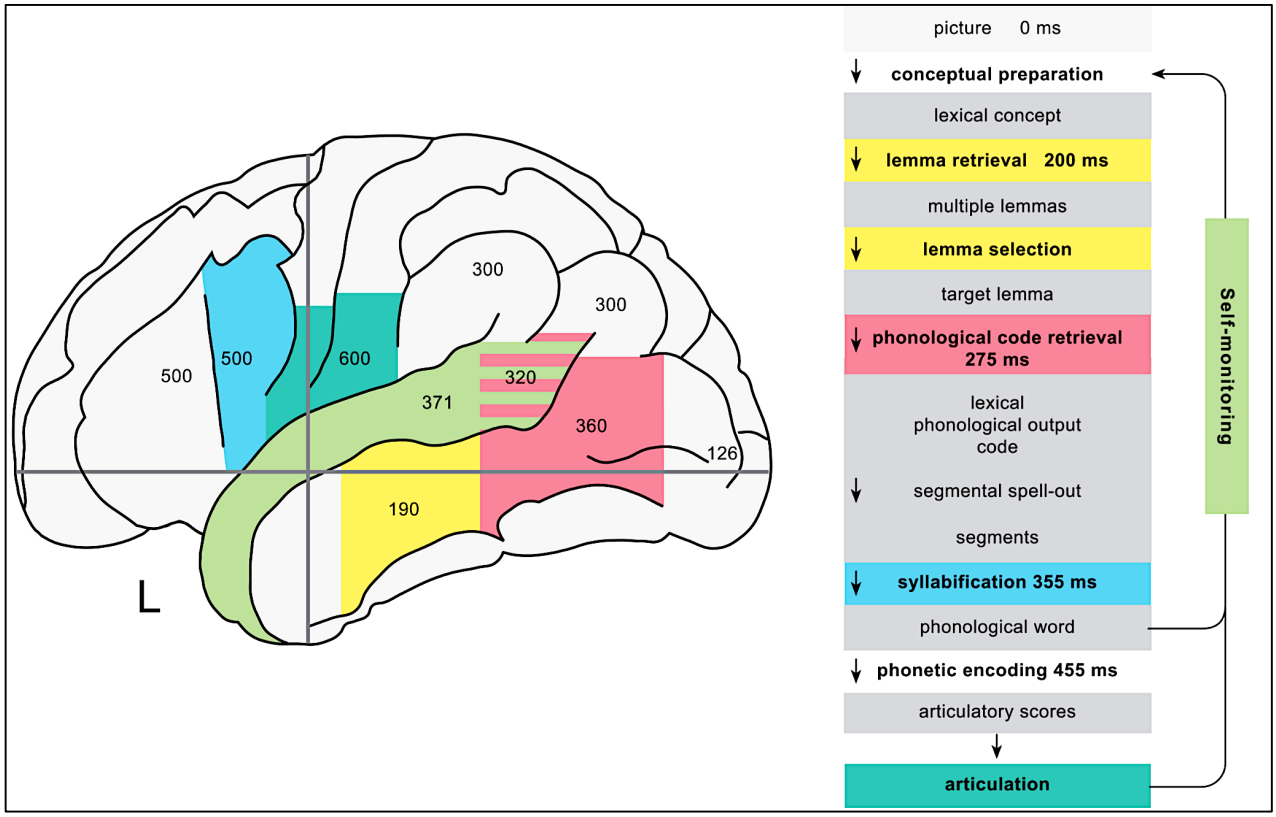


Figure 3. Représentation schémtique des étapes de production lexicale (à droite de la figure) et de leurs substarats anatomo-fonctionnels (à gauche de la figure) au niveau cérébral (Indefrey & Levelt, 2004).

Le modèle théorique cognitif sur lequel se base cette cartographie cérébrale est celui de Levelt, Roelofs, et Meyer (1999). D'après ce modèle, le temps moyen nécessaire à la dénomination d'une image est estimé à 600 ms. Ce temps est réparti sur trois étapes (comme vu plus haut) : 1) étape de préparation conceptuelle (accès au concept lexical) qui nécessiterait entre 150 et 200 ms; 2) étape de récupération du lemme (sélection lexicale) qui nécessiterait entre 100 et 150 ms; 3) étape de récupération de la forme du mot qui nécessiterait entre 217 et 530 ms.

En réalité, la récupération de la forme du mot est elle-même constituée de trois étapes : i) l'encodage morphologique, ii) l'encodage phonologique, ii) et enfin l'encodage phonétique. Ainsi, le temps nécessaire à cette étape va dépendre du nombre de segments qui composent le lemme sélectionné. De plus, la fréquence des mots peut engendrer une variabilité d'environ 60ms. Ainsi, plus un mot est fréquent plus il est acquis tôt dans l'enfance et plus sa récupération dans la mémoire sémantique sera facile et rapide (E. Bates et al., 2003; Morrison, Hirsh, & Duggan, 2003; Mousikou & Rastle, 2015). Comme illustré dans la Figure 2, à partir du moment où la forme phonologique du

mot est récupérée, l'étape de *self-monitoring* est initiée afin de contrôler la pertinence du mot en cours de production. Ceci implique donc une interaction entre les processus de production et de perception lexicale. Cette interaction a été mise en évidence dans les études de neuroimagerie fonctionnelle. Dans la présente méta-analyse (Indefrey & Levelt, 2004), elle a été intégrée au réseau fonctionnel de production lexicale initialement décrit par Indefrey & Levelet (2000).

Le réseau cérébral fonctionnel de production lexicale apparait majoritairement localisé au niveau de l'hémisphère gauche, pour les sujets droitiers. Certaines régions sous-tendent les processus fondamentaux (*core-processes*) communs à toutes les tâches de production lexicale (dénomination d'images, fluence verbale, lecture de mots etc.), et d'autres régions sont, au contraire, spécifiques au type de tâche (*lead-in processes*). De plus, la nature des stimuli (visuels ou auditifs) et la nature de la réponse du sujet (orale, silencieuse ou manuelle) vont impliquer des régions cérébrales spécifiques.

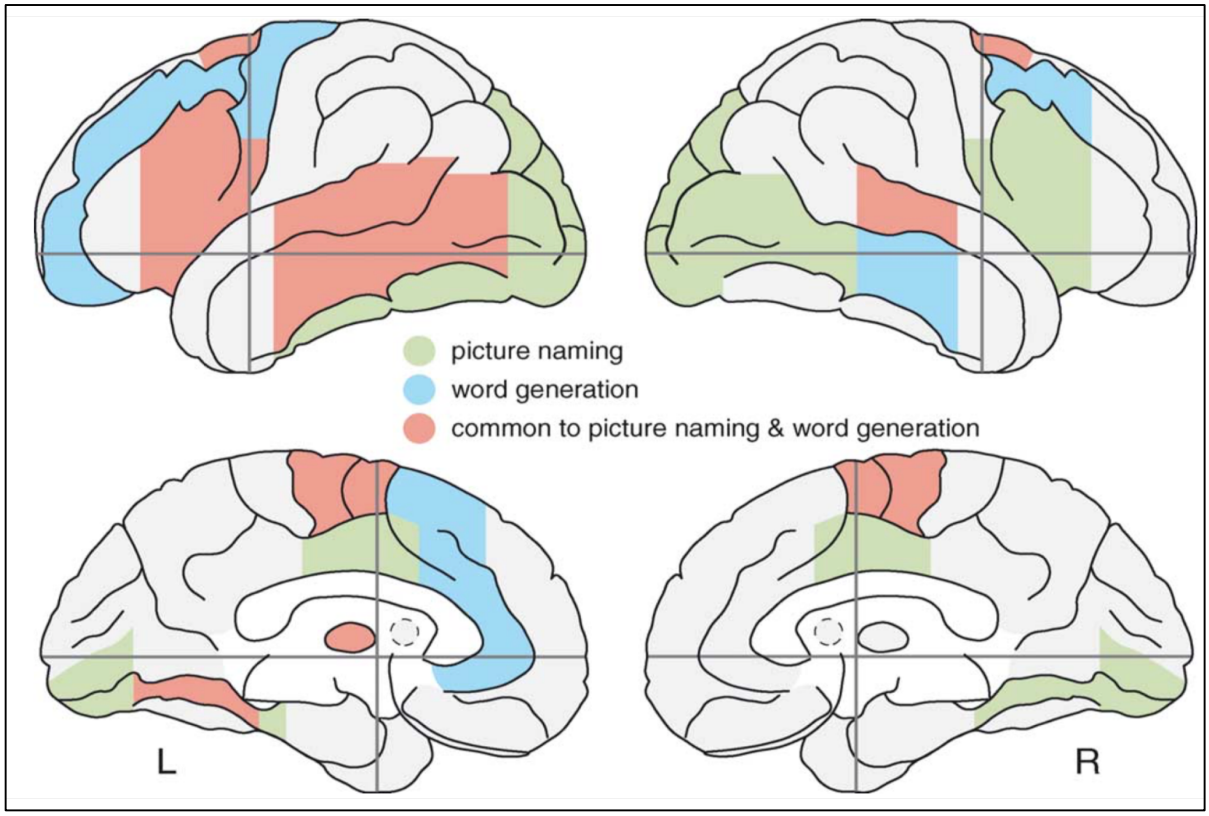


Figure 4. Représentation schémtique des régions cérébrales impliquées spécifiquement dans la tâche de dénomination d'images (en vert), de fluence verbale (en bleu), ainsi que les régions cérébrales impliquées dans les processus communs aux deux tâches (en rouge) sur la figure (Indefrey & Levelt, 2004).

Dans ce travail de thèse nous avons étudié la production lexicale en utilisant une tâche de dénomination d'images et une tâche de fluence catégorielle avec réponse orale dans les deux cas (ces tâches sont décrites plus en détail dans la partie expérimentale). Ainsi, les régions cérébrales spécifiquement impliquées dans la tâche de dénomination d'images (*lead-in process*, en vert sur la Figure 4) sont : le cortex occipital droit et gauche, le gyrus fusiforme moyen gauche, le gyrus fusiforme postérieur droit, des sections du gyrus temporal inférieur gauche au niveau moyen et postérieur, le gyrus frontal inférieur et postérieur droit, et le cortex cingulaire moyen. Les régions cérébrales spécifiquement impliquées dans la tâche de fluence verbale (*lead-in process*, en bleu sur la Figure 4) sont : le cortex cingulaire antérieur gauche, le cortex insulaire antérieur droit, le noyau lenticulaire gauche, le gyrus précentral dorsal gauche, les gyri frontaux moyens et postérieurs droit et gauche, et enfin le gyrus frontal médial et postérieur gauche. Les régions en rouge sur la Figure 4, quant à elles, représentent les activations communes aux deux tâches et peuvent donc être considérées comme étant le réseau des processus fondamentaux (*core-processes*).

En effet, les résultats de la méta-analyse de Indefrey & Levelt (2004) ont suggéré que : a) le processus de sélection lexicale était sous-tendu par la section médiane du gyrus temporal moyen gauche ; b) le processus de récupération de la forme phonologique du mot était sous-tendu par l'aire motrice supplémentaire droite, le cortex insulaire antérieur gauche, et les gyri temporaux postérieurs supérieur et moyen (aire de Wernicke) ; c) la syllabification était sous-tendue par le gyrus frontal inférieur gauche (aire de Broca), le gyrus précentral ventral droit, les gyri temporaux médians supérieurs droit et gauche, le gyrus fusiforme postérieur gauche, le thalamus gauche et le cervelet médian droit ; d) le processus d'encodage phonétique et l'articulation impliqueraient les régions sensori-motrices ventrales bilatérales, dorsales droites, l'aire motrice supplémentaire droite, le cervelet médian droit et gauche, les thalami droit et gauche, et le mésencéphale droit ; e) et enfin, que le self-monitoring était sous-tendu par le gyrus temporal médian supérieur droit.

5 Rôle des fonctions exécutives dans le processus de production lexicale

Une fonction cognitive de haut niveau comme le langage, est intimement liée à d'autres fonctions cognitives telles que les « fonctions exécutives ». Même si ce travail de thèse ne porte pas sur l'effet du vieillissement sur les fonctions exécutives, il nous a semblé primordial de contrôler quelques composantes de cette variable en incluant dans notre protocole un bilan neuropsychologique. Ce bilan a été construit de façon à vérifier l'absence de troubles cognitifs majeurs dans le domaine de la mémoire, de l'humeur, des fonctions exécutives et des capacités langagières de manière générale. Le détail de chaque test sera présenté dans la partie expérimentale, sachant que les scores obtenus à ces tests nous aideront également dans l'interprétation des résultats obtenus en production lexicale aussi bien sur le plan comportemental qu'en imagerie cérébrale fonctionnelle.

Les fonctions exécutives représentent une notion complexe. Ce terme général regroupe plusieurs fonctions cognitives qui sont nécessaires à l'exécution efficace d'un processus cognitif donné (Park & Reuter-Lorenz, 2009). Les composantes les plus connues des fonctions exécutives sont : l'inhibition, la flexibilité mentale, l'attention, la mise à jour de l'information, la planification et la récupération active de l'information

stockée en mémoire à long terme (Salthouse, Atkinson, & Berish, 2003). Ces capacités cognitives sont nécessaires à différents degrés dans tous les processus cognitifs que l'on appelle de « haut niveau ». Elles peuvent être comparées à un centre de contrôle des processus cognitifs complexes. Comme nous l'avons vu plus haut, tous les modèles décrivant le processus de production lexicale impliquent une capacité de sélection de l'information pertinente et de l'inhibition des autres informations. Ils impliquent aussi une certaine flexibilité mentale pour passer d'une étape du processus à une autre, ils nécessitent la récupération d'informations dans la mémoire à long terme, une planification, du self-monitoring etc. Donc, toutes les étapes du processus de production lexicale ne pourraient se faire et se succéder correctement sans un contrôle exécutif efficace.

En effet, des études ont montré que l'altération des fonctions exécutives induisait des difficultés de production langagière (Colman et al., 2009; Davis, Zhuang, Wright, & Tyler, 2014; Piai, Riès, & Swick, 2016). Par exemple, il a été montré que le dysfonctionnement du circuit fronto-striatal, dans la maladie de Parkinson, induisait des déficits dans le traitement verbal, grammatical et syntaxique (Illes, 1989). Colman et al., 2009, ont mis en évidence l'importance particulière de la mémoire de travail et de la flexibilité mentale dans le traitement verbal. Roelofs et Piai (2011) quant à eux, ont mis en évidence l'importance de l'attention, même lors d'une tâche de dénomination d'images qui paraît pourtant être simple et automatique. Ce résultat a été confirmé par les données de neuroimagerie fonctionnelle où il a été montré qu'une lésion du cortex préfrontal latéral gauche était probablement à l'origine d'un déficit de contrôle attentionnel durant la production lexicale (Piai et al., 2016)

En conclusion, la fonction langagière est une fonction cognitive extrêmement complexe et dont les substrats cérébraux sont largement distribués dans le cerveau. Malgré la multitude des modèles théoriques cognitifs de la production lexicale, nous pouvons retenir trois composantes essentielles : i) la composante conceptuelle (sémantique) ; ii) la composante lexicale ; et enfin iii) la composante phonologique. Jusqu'à présent nous avons vu les bases du processus de production lexicale et les autres fonctions cognitives associées en condition physiologique, et telles qu'elles ont été modélisées pour des sujets jeunes. Dans le chapitre suivant, nous allons aborder la problématique du vieillissement, qui est donc le cœur de ce travail de thèse.

Chapitre 2 : Effet du vieillissement normal sur la production lexicale

1 Considérations générales

Le vieillissement est un processus qui atteint chaque individu et qui s'accompagne de changements fonctionnels et structuraux (Eckert, 2011). Il est la résultante des effets intriqués de facteurs génétiques et environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie. Tous ces changements vont avoir des conséquences sur les capacités cognitives de l'individu, que ce soit sur le plan global ou concernant des domaines cognitifs spécifiques, comme l'attention, la mémoire de travail et la mémoire à long terme, les fonctions exécutives etc. Cependant, l'effet du vieillissement ne sera pas de la même nature, ni de la même ampleur pour tous les individus. Il existe donc une grande variabilité dans les études portant sur le vieillissement cognitif, et qui a donné naissance à plusieurs théories sur le sujet (Park & Reuter-Lorenz, 2009). Quelques unes de ces théories seront discutées tout au long de ce manuscrit. Néanmoins, il est important de souligner le caractère multifactoriel du vieillissement, sans oublier la plasticité cérébrale qui apporte une difficulté supplémentaire à la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents aux modifications cognitives et anatomo-fonctionnelles chez les personnes âgées.

2 Observation du manque du mot dans le vieillissement

Le manque du mot désigne la difficulté à produire le mot le plus pertinent lors d'une conversation. Il est commun de ne pas retrouver un mot quelconque, ou d'oublier le nom d'un ami lors d'une conversation. Cette difficulté à produire les mots souhaités, que l'on appelle également « difficulté de production lexicale » peut apparaître de façon soudaine avec des formes plus ou moins graves suite à un accident vasculaire cérébral (AVC). Cette incapacité, ou difficulté, de production lexicale qui a lieu dans un contexte pathologique est appelée « aphasie ». Cependant, nous constatons une certaine difficulté de production lexicale chez les personnes âgées, même en l'absence de pathologies diagnostiquées. Plusieurs études ont montré que les personnes âgées présentaient plus de difficultés à retrouver leurs mots par rapport aux personnes jeunes (Au et al., 1995 ; Nicholas, Barth, Obler, Au, & Albert, 1997). Cette difficulté s'est traduite par davantage d'erreurs de production lexicale et des temps de production plus élevés dans des tâches

de dénomination d'images (McKenna & Warrington, 1980), ou par le phénomène du « mot sur le bout de la langue » (Burke, MacKay, Worthley, & Wade, 1991).

Comment savoir si ces difficultés sont simplement la conséquence d'un vieillissement dit « normal », ou si au contraire elles seraient les prémices d'une pathologie sous-jacente ? Pour répondre à cette question, plusieurs études ont été menées sur des populations âgées et les résultats sont parfois contradictoires. Certains auteurs soutiennent la dégradation des capacités langagières avec l'âge (Barresi, Nicholas, Connor, Obler, & Albert, 2000 ; Nicholas et al., 1997), en particulier concernant les noms propres (Izaute, 1999; McKenna & Warrington, 1980). D'autres, au contraire, soutiennent la préservation de la fonction langagière quand bien même les autres fonctions cognitives seraient affectées (Goulet, Ska, & Kahn, 1994; Deary et al., 2009; Ramscar, Hendrix, Shaoul, Milin, & Baayen, 2014).

Beaucoup d'études se sont intéressées à la question en utilisant des moyens méthodologiques très divers conduisant inévitablement à des interprétations qui paraissent contradictoires. Le débat reste encore ouvert dans la littérature actuelle et la construction de protocoles expérimentaux qui soient les plus complets possibles sont encouragés. Ceci nous a donc incité à construire ce projet de thèse autour de plusieurs champs disciplinaires.

La méthodologie de ce travail sera détaillée dans la partie expérimentale de ce manuscrit. Avant d'aborder cette partie, nous présenterons les mécanismes cognitifs qui sont proposés dans la littérature pour expliquer la difficulté de production lexicale dans le vieillissement.

3 Modèles théoriques cognitifs de l'effet du vieillissement normal sur la production lexicale

Le vieillissement, même normal, s'accompagne de modifications cognitives inévitables. Cette fatalité est due d'une part à la perte des cellules neuronales chargées de traiter l'information, essentiellement les neurones, et d'autre part à l'extrême complexité du fonctionnement cérébral. On pourrait voir le fonctionnement cérébral comme une grande symphonie dépendant de différents instruments de musique. Il suffit d'une fausse note d'un seul instrument pour que toute la symphonie en pâtisse.

Revenons à notre tâche de dénomination d'images sur laquelle on voit un chien, par exemple. Cela parait trivial, mais encore faut-il percevoir correctement ce chien avant de pouvoir l'identifier. Admettons que notre vision soit bonne et notre système perceptif cérébral efficace. Comme nous l'avons vu plus haut avec le modèle de Levelt, encore faudrait-il accéder au concept de chien (c'est-à-dire comprendre que ceci est un chien et ni un chat ni un loup). De plus, le concept de chien va être associé à plusieurs notions par exemple l'aboiement, les canins, une laisse etc. Afin de pouvoir dénommer avec précision un concept, nous allons donc devoir faire une sélection parmi tous ces concepts lexicaux compétiteurs. Ce processus est appelé « sélection lexico-sémantique ». A ce stade du processus, nous sélectionnons l'étiquette lexicale la plus pertinente pour dénommer l'objet en question. Une fois cette étape accomplie, nous avons besoin de sélectionner et de rassembler tous les sons (les phonèmes) qui composent le mot « chien ». Par exemple, le son / ʃ / se retrouve également dans le mot « chat » tout comme le son / jɛ̃ / se retrouve dans d'autres mots tels que « sien ». Cela correspond à l'étape de sélection phonologique, qui constitue la dernière étape du processus de production lexicale dans le domaine langagier. Par la suite, nous allons pouvoir dénommer oralement l'image du « chien » en faisant appel à notre appareil phonatoire. Celui-ci est composé de la bouche, des fosses nasales, du pharynx, du larynx et des poumons. Sur le plan cognitif, il va donc falloir établir un programme qui permette de positionner correctement tous ces organes afin de produire les sons adéquats, c'est ce qu'on appelle la « planification phonétique ». Enfin, il ne reste plus que l'exécution motrice de ce programme connue sous le terme « d'articulation ».

Ainsi, nous pouvons alors facilement imaginer qu'une difficulté de production lexicale pourrait être la conséquence d'un déficit au niveau de n'importe laquelle de ces étapes. D'ailleurs, nous pouvons tout à fait avoir des difficultés au niveau de plusieurs étapes en même temps.

Dans le vieillissement normal, le débat opposant la préservation des capacités langagières à leur détérioration est toujours d'actualité. Parmi les auteurs qui ont montré des difficultés de production lexicale dans le vieillissement physiologique, nous pouvons distinguer deux grands groupes de théories : un groupe qui attribue cette difficulté à des dysfonctionnements dans le processus langagier même, et un autre groupe qui l'attribue à des dysfonctionnements des fonctions exécutives ou autres

processus cognitifs, c'est-à-dire non spécifiques au processus de production lexicale (Rossi & Diaz, 2016). Ces débats sont encore d'actualité car il est impossible de dissocier la fonction langagière des autres fonctions cognitives. L'idée de construire un protocole expérimental visant à évaluer un seul et unique processus cognitif, indépendamment des autres, est tout à fait utopique. Cependant, un effort méthodologique reste à faire pour limiter autant que possible l'influence des facteurs dits « confondants » dans une étude expérimentale. C'est dans cet esprit que nous avons construit le protocole SEMVIE en comptant sur la complémentarité des différentes approches interdisciplinaires utilisées: la neuropsychologie et la psychologie expérimentale dans l'étude 1, l'imagerie d'activations fonctionnelles en imagerie par résonance magnétique (IRMf) dans l'étude 2, et enfin l'imagerie fonctionnelle de la perfusion et de la vasoréactivité cérébrale, toujours en imagerie par résonance magnétique.

La littérature du vieillissement cognitif en psychologie propose un nombre important de théories expliquant la difficulté de production lexicale dans le vieillissement dit normal. Celle-ci se manifesterait à partir de l'âge de 70ans (M. S. Albert, Heller & Milberg, 1988; Nicholas, Barth, Obler, Au & Albert, 1997; Verhaegen & Poncelet, 2013), voir 50 ans selon certains auteurs (Connor, Spiro, Obler, & Albert, 2004; Feyereisen, 1997). Elle se traduit dans la vie quotidienne par un phénomène bien connu sous l'expression « avoir le mot sur le bout de la langue » (Connor, Spiro, Obler, & Albert, 2004; Feyereisen, 1997; Verhaegen & Poncelet, 2013). Nous pouvons également parler de « manque du mot » néanmoins en précisant qu'il ne s'agit pas d'un trouble pathologique comme l'aphasie. Pour compenser ce manque du mot, les personnes âgées peuvent avoir recours à l'utilisation de phrases plus simples dans le choix du vocabulaire et la construction de celle-ci (Kemper & Kemetes, 2002 ; Kemper, Thompson, & Marquis, 2001). Elles peuvent même avoir tendance à s'écarter du sujet de conversation à force d'utiliser des mots moins pertinents qu'elles ne le devraient (Arbuckle, Nohara-LeClair, & Pushkar, 2000). En situation expérimentale, les chercheurs ont souvent recours à une tâche de dénomination orale, par exemple le « Boston Naming Test » de Kaplan, Goodglass et Weintraub (1983) (M. L. Albert et al., 2009; Connor et al., 2004; Kaplan, Goodglass, & Weintraub, 1983) ou l'équivalent Français, le DO-80 (Metz-Lutz, Kremin, & Deloche, 1991). Dans cette tâche, nous projetons au participant des images d'objets ou d'animaux et nous lui demandons de dénommer l'image le plus précisément et le plus rapidement possible. Ensuite, nous mesurons le nombre de

bonnes réponses et le temps de réponse défini par le délai entre la présentation de l'image et le début de l'articulation du mot. Puisque nous nous situons dans un contexte physiologique, ces performances ne vont pas être comparées à une norme, mais plutôt aux performances d'une population plus jeune.

L'étude du vieillissement cognitif, et en particulier de son impact sur la fonction langagière, a permis l'émergence de plusieurs théories qui ne sont pas très faciles à différencier, car bien souvent ces théories ne sont pas exclusives (Rossi & Diaz, 2016). Il existe des liens forts entre les composantes cognitives impliquées dans les différents processus. Cependant, nous pouvons tout de même distinguer les théories expliquant l'éventuel déficit langagier par une atteinte des processus cognitifs qui sont spécifiquement impliqués dans le langage, ou bien par des processus qui sont impliqués dans n'importe quelle tâche cognitive.

Par exemple, Burke & Shafto (2008) rapportent dans leur revue de la littérature plusieurs théories distinctes, tout en reconnaissant les chevauchements qui peuvent exister entre ces théories :

3.1 La théorie des ressources (Resource Theory)

Le terme « ressources » recouvre les capacités attentionnelles, de mémoire de travail et d'inhibition (Light, 1991; Salthouse & Craik, 2000; Wingfield & Stine-Morrow, 2000). Comme ces processus peuvent être sollicités simultanément par différentes tâches cognitives, elles nécessitent une forte disponibilité. Selon cette théorie, cette disponibilité est moindre chez les personnes âgées. Par conséquent, la capacité des personnes âgées à utiliser ces « ressources » sera moindre et se répercutera sur leur performance, que ce soit en termes de justesse ou de rapidité de réponses. Cette théorie du vieillissement cognitif va de pair avec « la théorie du ralentissement général » (*General Slowing Theory*) proposée par Salthouse (1985). À ce jour, cette théorie est considérée comme la plus robuste des théories du vieillissement cognitif (Rossi & Diaz, 2016). Elle stipule qu'une faible vitesse de traitement cognitif peut conduire à des erreurs de réponses. Par exemple, la compréhension d'une phrase dépend d'abord de la compréhension des mots séparément, puis de leur sens dans la phrase. S'il y a un ralentissement trop important dans la compréhension des premiers mots de la phrase, celui-ci va induire un décalage entre le temps de perception et le temps de compréhension de la phrase. Ainsi, quand la personne arrive à la perception des

derniers mots de la phrase, elle sera encore au stade de compréhension des premiers mots. Ce décalage peut engendrer des difficultés de compréhension voire l'échec de la tâche langagière (Saffran et al., 2000).

3.2 La théorie du déficit d'inhibition (*Inhibition Deficit Theory*)

Contrairement à la théorie précédente, celle-ci stipule qu'une perturbation des processus inhibiteurs conduirait à une dérégulation des processus attentionnels et de mémoire de travail, plutôt qu'à une indisponibilité de ces derniers (Hasher, Lustig, & Zacks, 2007). Celle-ci expliquerait les erreurs de production langagière qui impliquent des compétiteurs sémantiques, par exemple : lion pour ours, ou phonologiques, par exemple : câble pour table (Hasher et al., 1991).

3.3 Les théories de la mémoire de travail (*Working Memory Theories*)

Ces théories peuvent être incluses dans la *théorie des ressources* si l'on considère la mémoire de travail comme un processus cognitif impliqué dans n'importe quelle tâche cognitive. Cependant, certains auteurs ont décrit une mémoire de travail spécifiquement impliquée dans la fonction langagière, en particulier dans la compréhension des phrases complexes (Caplan & Waters, 2005). MacDonald et Christiansen (2002) soutiennent une approche plutôt connexionniste qui explique la variabilité interindividuelle dans les performances langagières en termes de compréhension par l'interaction entre le réseau de la mémoire de travail et le réseau langagier.

3.4 La théorie du déficit de transmission (*Transmission Deficit Theory*)

Cette théorie se fonde sur la force des liens établis entre les différentes représentations conceptuelles et phonologiques des mots (Meyer et Bock, 1992). Elle repose donc sur la notion de la force de connectivité cérébrale fonctionnelle qui est affaiblie par le vieillissement (Shafto et al., 2007). Ainsi, plus il y a de connexions entre les éléments d'un système, et plus ces derniers sont sollicités, plus le système sera robuste et donc moins sensible aux effets du vieillissement. Mackay et James (2004) décrivent cette théorie comme faisant partie d'une notion plus large impliquant des nœuds d'activation entre les différents systèmes du réseau langagier et qu'on a appelée la « *Node Structure Theory* » qui comprend l'amorce du nœud, ensuite son activation, la force du lien qu'il va avoir avec un autre nœud et enfin sa liaison avec ce dernier. Cette

théorie a été d'ailleurs suggérée pour expliquer le fait que le système sémantique soit plus résistant aux effets de l'âge que le système phonologique (Burke et al., 1997 ; Shafto et al., 2007). En effet, une représentation sémantique va avoir beaucoup plus de concepts voisins qu'une représentation phonologique (Thornton & Light, 2006). Ainsi, le phénomène du mot sur le bout de la langue, dans le vieillissement normal, serait la manifestation d'un déficit de transfert de l'excitation neuronale du système lexical vers le système phonologique (Astell & Harley, 1996 ; Burke et al., 1991 ; Burke & Shafto, 2004, 2008 ; James & Burke, 2000 ; Shafto et al ., 2007).

3.5 La théorie du déficit sémantique (*Semantic Deficit Theory*)

Au vu des théories mentionnées plus haut, la *théorie du déficit sémantique* semble peu probable dans le vieillissement sain, et serait plutôt indicatrice d'un vieillissement pathologique (Hodges et al. 1992 ; Mirman & Britt, 2014). En effet, la composante phonologique a été largement étudiée dans le vieillissement sain, tandis que la composante sémantique a suscité beaucoup d'intérêt dans le vieillissement pathologique, mais pas assez dans le vieillissement sain. Dans la maladie d'Alzheimer (MA), par exemple, il a été montré qu'un trouble de dénomination d'images proviendrait probablement d'un déficit de la mémoire sémantique (Chainay, 2005). A partir de cette observation, les chercheurs ont envisagé le déficit de la mémoire sémantique comme un indicateur précoce de la MA (Adlam et al., 2006; Garrard & Carroll, 2005; Venneri et al., 2008; Venneri, Forbes-Mckay, & Shanks, 2005 ; Östberg, Fernaeus, Hellström, Bogdanović, & Wahlund, 2005; Vandenbulcke, Peeters, Dupont, Van Hecke, & Vandenberghe, 2007). Cependant, des difficultés de nature sémantique sont de plus en plus suggérées dans le vieillissement normal (Verhaegen & Poncelet, 2013; Dixon &Frias, 2004; Lövdén et al., 2004; Duarte & Robert, 2014; Glisky, 2007; Valente & Laganaro, 2015).

La mémoire sémantique est le lieu de stockage des informations que nous accumulons sur le monde, indépendamment de leurs contextes (Tulving, 1972). Elle fait opposition à la mémoire épisodique, qui est fortement liée aux contextes spatial, temporel et émotionnel et qui est justement plus sensible aux effets du vieillissement (Piolino, Desgranges, Benali, & Eustache, 2002). Elle est connue pour être robuste grâce à l'abondance de connexions entre les différents concepts stockés en mémoire (Thornton & Light, 2006, cf. 3.4 La théorie du déficit de transmission).

Dans une méta-analyse regroupant 120 études en IRMf, on peut voir que le système sémantique est largement distribué dans le cerveau (Binder, Desai, Graves, & Conant, 2009). Plus spécifiquement, les auteurs se sont intéressés aux processus qui permettent l'accès et la manipulation des connaissances sémantiques, et mettent en évidence 1135 centres d'activations fonctionnelles cérébrales, comme illustré dans la Figure 5. Les régions principales qui sont décrites sont : le gyrus angulaire, le gyrus supra marginal, le lobe temporal postérieur moyen et inférieur, le gyrus fusiforme, le gyrus parahippocampique, le cortex préfrontal dorso-médian, cortex préfrontal ventro-médian et orbital, le gyrus frontal supérieur moyen et inférieur, le gyrus cingulaire postérieur et le précunéus ventral.

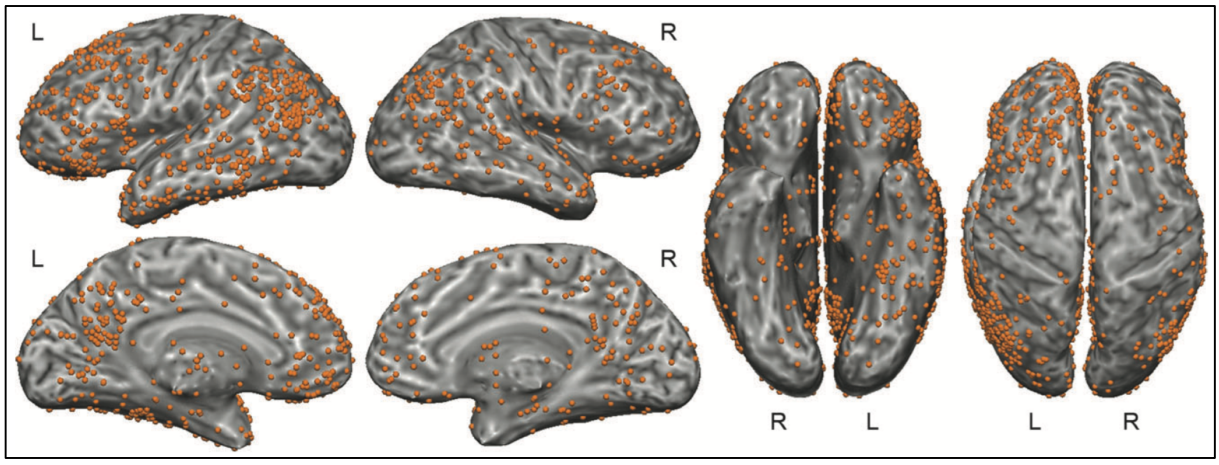


Figure 5. Localisations de mille cent trente cinq régions cérébrales impliquées dans le réseau de traitement sémantique dans 120 études en IRMf (Binder, Desai, Graves, & Conant, 2009).

Beaucoup de ces régions cérébrales sont sensibles aux effets du vieillissement (Head, Raz, Gunning-Dixon, Williamson, & Acker, 2002; Raz et al., 2005; Raz, Rodrigue, & Acker, 2003) et leur détérioration peut donc altérer l'efficacité du traitement sémantique (Binder, Desai, Graves, & Conant, 2009). Toujours est-il que la question de la préservation sémantique dans le vieillissement sain fait actuellement débat et sera discutée plus longuement dans la partie expérimentale de ce travail.

4 Vieillissement normal et production lexicale en IRMf d'activation

L'IRMf d'activation est une technique d'imagerie cérébrale non-invasive qui permet, dans une certaine mesure, d'identifier les réseaux neuronaux qui s'activent en réponse à une tâche cognitive particulière, et ainsi nous donne des informations sur le degré d'implication d'un ensemble de structures cérébrales dans l'accomplissement d'une tâche cognitive donnée. Ceci signifie que l'étude de la dénomination orale en IRMf d'activation nous permettra de voir les modifications des réseaux neuronaux impliqués dans cette tâche avec l'âge, et de les mettre en relation avec les performances langagières observées au niveau comportemental, sachant que le vieillissement entraîne des modifications organisationnelles du réseau cérébral langagier (Vanhoucke et al. 2013).

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent (cf. 4. Modèles théoriques du réseau cérébral sous-jacent à la production lexicale) les corrélats cérébraux de la production lexicale ont été décrits. Cependant, des modifications des patterns d'activation sont tout à fait à envisager en cas de difficultés langagières. Par exemple, des études en IRMf montrent une augmentation de l'activation cérébrale du cortex cingulaire antérieur, du cortex frontal inférieur et moyen droit spécifique à l'état du TOT, c'est à dire le « mot sur le bout de la langue » (Kikyo, Ohki, & Miyashita, 2002; Maril, Simons, Weaver, & Schacter, 2005). De plus, une étude de Léger et al., montre chez un patient aphasique (c'est à dire présentant des troubles de dénomination orale sévères) une modification des patterns d'activation cérébrale par rapport aux sujets sains pendant une tâche de dénomination d'images. Par la suite, un programme de thérapie langagière a été mis en place et a permis une récupération fonctionnelle chez ce patient. Celle-ci a été accompagnée d'une seconde modification des patterns d'activation cérébrale, notamment par le recrutement des régions homologues de l'hémisphère droit (Léger et al., 2002), voir la Figure 6. Dans le vieillissement normal, on note également une modification des réseaux neuronaux impliqués dans une tâche de dénomination orale, par exemple de noms propres, par rapport aux sujets jeunes, avec un recrutement plus étendu des régions cérébrales et qui sont de plus forte amplitude (Nielson et al., 2006).

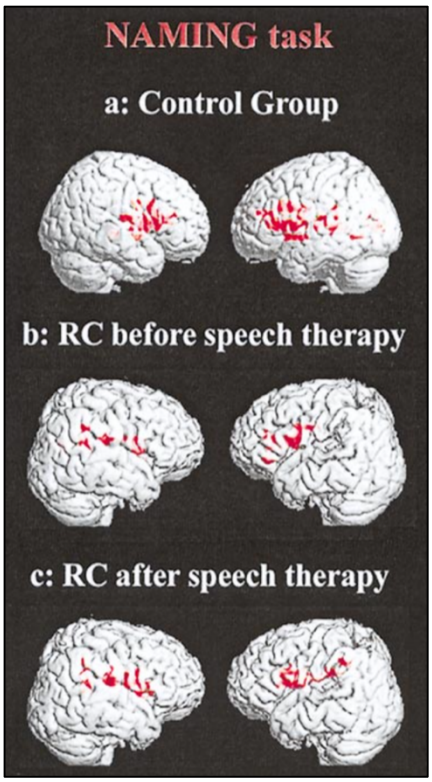


Figure 6. Activations fonctionnelles à une tâche de dénomination d'images ches des participants sains (a) le patient RC avant la thérapie langière (b) et le patient RC après la thérapie langière (Léger et al., 2002).

En effet, pour atteindre des performances langagières comparables à celles des sujets jeunes, les personnes âgées peuvent présenter des activations neurofonctionnelles plus distribuées et bilatéralisées (Tyler et al., 2009). Globalement, les études en neuroimagerie fonctionnelles soutiennent deux patterns de modifications d'activations fonctionnelles chez les personnes âgées: i) des activations plus réduites, avec une réponse hémodynamique plus variable ; ii) et le recrutement de régions cérébrales supplémentaires, classiquement les régions homologues de l'hémisphère controlatéral (Rossi & Diaz, 2016).

En conclusion, même si la fonction langagière semble être préservée dans le vieillissement sain, des difficultés de production lexicale sont tout de même rapportées par les personnes âgées. Celles-ci peuvent être spécifiques aux étapes du processus de production lexicale, ou bien être la conséquence de déficits cognitifs plus généraux et non-spécifiques à la fonction langagière. Il est donc important d'étudier l'effet de l'âge sur ce processus en tenant compte des autres fonctions cognitives, et en s'intéressant également à la composante sémantique du processus. De plus, les corrélats cérébraux de la production lexicale sont fortement susceptibles de changer en fonction de l'âge et du statut cognitif de la population étudiée. Par conséquent, cette problématique sera abordée premièrement d'un point de vue comportemental et neuropsychologique (Étude 1), ensuite du point de vue de la neuroimagerie par résonance magnétique fonctionnelle (Étude 2).

Chapitre 3 : Substrats de la perfusion cérébrale et les principes d'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

1 Anatomie et fonction du réseau vasculaire

Notre cerveau est l'organe qui consomme le plus d'énergie dans notre corps. Sa parfaite irrigation en sang oxygéné est une condition *sine qua none* à son bon fonctionnement. La perfusion cérébrale doit donc s'adapter sans cesse afin de maintenir son homéostasie. En condition physiologique, le cerveau reçoit près de 15% du débit sanguin cardiaque et près de 20% de l'oxygène et des nutriments envoyés par le système cardiovasculaire (Davenport, Hogan, Eskes, Longman, & Poulin, 2012). Il jouit d'une anatomie vasculaire riche et d'une fonction vasculaire sophistiquée.

Commençons d'abord par l'anatomie du réseau vasculaire artériel, illustrée dans la Figure 7 (Cantin et al., 2014). Le cerveau est irrigué par deux grands systèmes vasculaires : un système antérieur assuré par les artères carotides internes et un système postérieur assuré par les artères vertébrales qui se rejoignent pour former le tronc basilaire. Ces deux systèmes communiquent grâce à un système anastomotique que l'on appelle « le polygone de Willis ». Ainsi, en cas d'accident vasculaire qui provoquerait l'interruption du flux sanguin dans une de ces artères, les autres artères constitueront un système de suppléance. A l'étage cérébral, nous retrouvons trois artères principales : i) les artères cérébrales antérieures (ACA) qui sont reliées par l'artère communicante antérieure ; ii) les artères cérébrales moyennes (ACM) qui naissent directement des carotides internes ; iii) et enfin, les artères cérébrales postérieures (ACP) qui naissent du tronc basilaire. Quand le polygone de Willis est complet (dans 50% des cas environ), les ACP sont reliées aux carotides internes par les artères communicantes postérieures. Ainsi, nous retrouvons trois territoires vasculaires principaux : l'ACA et l'ACM qui sont responsable de l'irrigation des 2/3 antérieurs du cerveau et l'ACP qui est donc responsables du 1/3 postérieur. Au niveau du cervelet nous retrouvons deux paires d'artères principales : i) les artères cérébelleuses supérieures (SCA) ; ii) et les artères cérébelleuses postéro-inférieures (PICA).

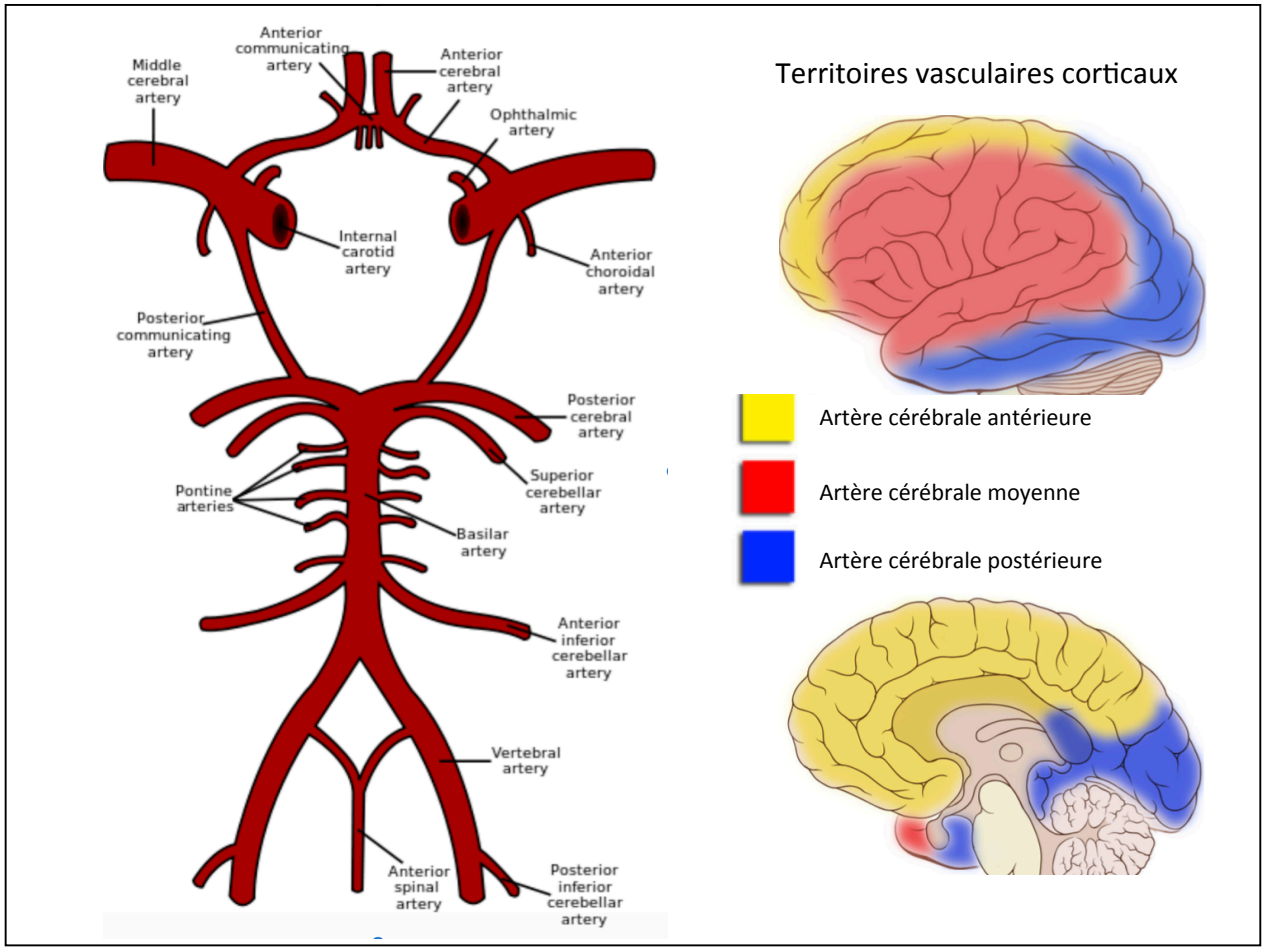


Figure 7. Représentation schématique du polygone de Willis (à gauche) et des térritoires vasculaires principaux (à droite). Image de droite adapatée d'images prises sur le site https://radiopaedia.org/articles/cerebral-vascular-territories et image de gauche prise le site https://en.wikipedia.org/wiki/Circle_of_Willis

Le système artériel cérébral est également doté de propriétés vasomotrices qui lui confèrent une capacité fonctionnelle pour adapter le diamètre des artères et des artérioles. L'objectif de cette fonction est de contrôler le flux sanguin qui arrive au tissu cérébral. Pour ce faire, les vaisseaux sanguins intracrâniens sont pourvus de muscles vasculaires qui leur permettent de réduire leur diamètre (vasoconstriction) ou de l'augmenter (vasodilatation). On retrouve 3 principaux systèmes de régulation :

1.1 L'autorégulation

Ce système maintient le débit sanguin cérébral constant en réponse aux variations de la pression de perfusion cérébrale (PP) soumise aux changements de la pression artérielle moyenne (PAM) et de la pression intracrânienne (PIC), par la relation suivante: PP= PAM – PIC (Hamel, 2006). Le débit sanguin cérébral (DSC), exprimé en volume de sang apporté à 100g de tissu cérébral par minute, est d'environ 60mL/100g/min (Buxton, 2002). Nous pouvons donc aisément imaginer qu'une baisse de la PAM ou l'augmentation de la PIC vont conduire à la baisse de la PP exposant ainsi le cerveau à un risque ischémique. L'autorégulation entraîne une vasodilatation en augmentant le volume sanguin cérébral (VSC) pour maintenir le DSC et limiter le risque d'ischémie. A l'inverse, une augmentation excessive de la PAM peut conduire à une trop grande PP et exposer le cerveau à un risque hémorragique. L'autorégulation entraîne une vasoconstriction en diminuant le VSC pour maintenir le DSC et limiter le risque d'hémorragie. Face à des variations trop importantes de la PP dans des situations pathologiques, l'autorégulation peut être dépassée (Hamel, 2006 ; Krainik et al., 2013a).

1.2 Le couplage neurovasculaire (CNV)

Ce système entre en jeu au niveau synaptique. Il implique la cellule neuronale, les cellules gliales dont les astrocytes, et le vaisseau sanguin, formant ce qu'on appelle «l'unité glio-neuro-vasculaire». Son but est d'assurer l'apport de substrats métaboliques nécessaires à l'activité neuronale, car celles-ci ont une activité métabolique intense sans avoir pour autant un système de réserve énergétique au niveau cérébral. Elles vont donc avoir besoin d'un apport constant en oxygène, en glucose et autres métabolites. De plus, cette activité métabolique va produire de la chaleur et des catabolites, qui constituent des déchets toxiques pour les cellules et doivent être éliminés rapidement dans la circulation sanguine. Le cerveau doit alors pouvoir augmenter rapidement le débit sanguin cérébral, mais cette augmentation est exagérée par rapport aux besoins énergétiques réels de la cellule (hyperhémie fonctionnelle). Il a donc été suggéré que cette augmentation soit surtout justifiée par la nécessité d'éliminer les déchets du métabolisme cellulaire (Girouard & Iadecola, 2006).

1.3 La vasoréactivité cérébrale (VRC)

Ce dernier système est mis en place pour faire face aux changements en concentration des gaz circulants (typiquement l'oxygène, O_2 et le dioxyde de carbone, CO_2). Par exemple, si la concentration artérielle en CO_2 augmente, les vaisseaux vont se dilater afin d'augmenter le débit sanguin, apportant plus d'oxygène au tissu à perfuser et éliminant le CO_2 avec les autres déchets cellulaires. Plusieurs molécules possèdent des effets vasoactifs comme des ions (potassium, K^+, et protons, H^+), des neurotransmetteurs (acétylcholine, sérotonine, noradrénaline, dopamine et GABA), des métabolites (CO_2, O_2 et adénosine) ainsi que l'oxyde nitrique, NO (Girouard & Iadecola, 2006; Krainik et al., 2013a). Une partie de ce travail thèse porte sur cette propriété hémodynamique qui sera vue plus en détail tout au long de ce manuscrit.

2 La vasoréactivité cérébrale et le couplage neurovasculaire

Afin de mieux comprendre l'étroite relation entre la vascularisation cérébrale et l'activité neuronale nous devons rappeler encore quelques bases anatomiques : les grandes artères principales qui assurent la perfusion de la totalité du cerveau se divisent en artères piales qui elles-mêmes se divisent en plus petites artères (artérioles) pour pénétrer progressivement le parenchyme cérébral. Ces artérioles se divisent à leur tour en plus petites branches appelées capillaires. Nous obtenons donc une arborescence vasculaire tout à fait impressionnante dont l'activité doit être parfaitement coordonnée.

Pour ce faire, chaque type de vaisseau aura une organisation cellulaire, un type d'innervation et des propriétés vasomotrices qui lui sont propres. Ainsi, les artérioles sont constituées de trois couches cellulaires : 1) une couche interne de cellules endothéliales ; 2) une couche de cellules musculaires lisses ; 3) et une couche externe appelée adventice qui contient des fibroblastes, du collagène et une innervation péri-vasculaire extrinsèque, qui va répondre au système d'autorégulation. Au début, les artérioles sont séparées du parenchyme cérébral par ce qu'on appelle l'espace de *«Virchow-Robin»*. Cet espace contient du liquide cérébro-spinal (LCR) et il est bordé en dehors par des astrocytes formant la *«glia limitans»*. Ensuite, cet espace va progressivement disparaître pour laisser l'artériole directement en contact avec la glialimitans. C'est ainsi que nous obtenons *«l'unité tripartite»* qui réunit le pied astrocytaire, l'artériole, et l'axone de la cellule neuronale. A ce niveau, la microvascularisation cérébrale ne dépend plus du système d'autorégulation, puisqu'elle

bénéficie d'une innervation intrinsèque, issue du système nerveux central (voir la Figure 8).

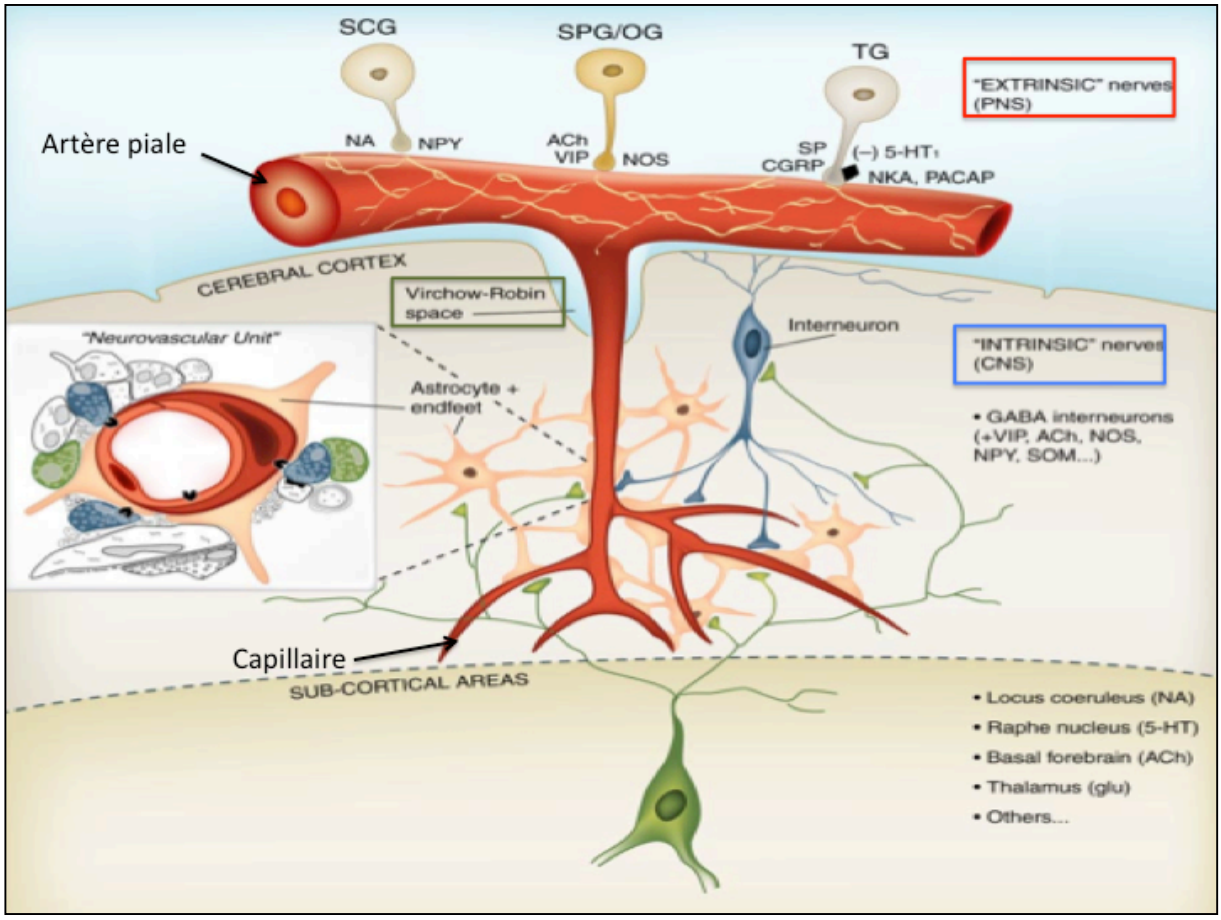


Figure 8. Schéma illustrant l'arborescence artériolaire allant de l'artère piale aux capillaires, les systèmes d'innervation extrinsèque (encadré en rouge) et intrinsèque (encadré en bleu), et l'espace de Virchow-Robin (encadré en vert) (adapté de Hamel, 2006).

De plus, les artérioles auront perdu leur couche de cellules musculaires pour donner les capillaires qui, cependant, gardent des propriétés contractiles (Hamel, 2006).

Une activation neuronale se traduit sur le plan neurophysiologique par la transmission d'un influx nerveux. Si le potentiel d'action d'un neurone atteint son seuil d'activation, il va libérer par son axone une certaine quantité de neurotransmetteurs au niveau de la synapse. Ces derniers vont provoquer une réponse post-synaptique en créant un déséquilibre ionique. Tous ces ions et neurotransmetteurs présents dans l'espace synaptique (fente synaptique) peuvent avoir des effets vasoactifs (Girouard & Iadecola, 2006; Krainik et al., 2013a). Par conséquent, toute cette cascade de réactions électrochimiques va aboutir à « la réponse hémodynamique ». Le plus intéressant dans

ce mécanisme est que les modifications de perfusion sont limitées à la région neuronale activée. Une théorie expliquant ce phénomène est le mécanisme de vasodilatation rétrograde de *Duling et Berne*. Cette théorie stipule que la dilatation de l'artériole active va conduire à l'augmentation de la pression transmurale des artérioles voisines inactives, entrainant donc leur vasoconstriction pour maintenir leur débit de perfusion constant (Girouard & Iadecola, 2006).

D'un autre coté, l'activité neuronale va entrainer la consommation de glucose et d'O_2 ainsi que la libération de CO_2. Le CO_2 est un gaz vasodilatateur, donc comme nous l'avons vu plus haut, la modification de sa concentration va mettre en jeu le système de VRC qui va contribuer à l'augmentation du débit sanguin cérébral. Le mécanisme exact est encore mal connu mais on attribue cet effet à la variation du pH induite par la présence de CO_2. Le CO_2 conduit à l'augmentation d'ions H^+ qui ont un effet vasodilatateur. De plus, l'action vasodilatatrice du NO a également été avancée.

Finalement, le CNV est utilisé en imagerie fonctionnelle comme l'IRMf. Cette propriété permet de localiser indirectement les régions neuronales engagées dans l'exécution d'une tâche. Les caractéristiques de la réponse hémodynamique induite par les neurones peuvent être modulées par les conditions basales de perfusion, les propriétés mécaniques de la vascularisation et les variations de la vasomotricité. Il est possible d'estimer le fonctionnement vasculaire global en étudiant la VRC en gardant à l'esprit qu'il existe des différences entre la réponse hémodynamique induite par le CNV et la réponse hémodynamique induite par la VRC (Krainik et al., 2013a). Néanmoins, les variations régionales de la VRC sont liées à celles du CNV, expliquant en partie les variations des activations en IRMf, en particulier chez les patients cérébro lésés par un AVC (Krainik, Hund-Georgiadis, Zysset, & von Cramon, 2005) ou par une tumeur (Jiang et al., 2010).

3 Méthodes d'étude de la vasoréactivité cérébrale

En pratique, il est possible d'évaluer la VRC en faisant varier la capnie du sang, que ce soit en l'augmentant (hypercapnie) ou en la diminuant (hypocapnie). Pour induire une hypocapnie on a recours à l'hyperventilation (le sujet respire à une fréquence de 1 HZ pendant 2 min en alternance avec 1 min de respiration normale), qui va provoquer une vasoconstriction (Krainik, Hund-Georgiadis, Zysset, & von Cramon, 2005). Au contraire, pour induire une hypercapnie, on peut avoir recours à : l'apnée (le

sujet retient sa respiration pendant au moins 30s en alternance avec une respiration normale), l'injection d'inhibiteur de l'anhydrase carbonique (l'acétazolamide), ou bien l'inhalation d'air enrichi en CO_2 (gaz hypercapnique à 5-10 %) en alternance avec de l'air normal, et qui va donc provoquer une vasodilatation (Krainik et al., 2013a; Yezhuvath, Lewis-Amezcua, Varghese, Xiao, & Lu, 2009).

Nous avons également différentes méthodes de mesure de la VRC. Les deux principales techniques non invasives sont : 1) le Doppler transcrânien qui va mesurer la VRC en termes de changement de vitesse artérielle ; 2) et l'IRMf, soit en mesurant un signal dépendant de l'oxygénation du sang qu'on appelle signal « BOLD » (Blood Oxygen Level Dependent), et dans ce cas la VRC s'exprimera en % de changement de signal BOLD, soit en utilisant le signal par marquage de spins artériels (ASL), et dans ce cas la VRC sera exprimée en termes de changement de DSC. Enfin, la VRC peut également être étudiée en utilisant la tomoscintigraphie par émission de positons (TEP) et injection d'acétazolamide, mais cette méthode est considérée invasive et donc de moins en moins utilisée. Il n'est pas dans l'objectif de ce travail de discuter des avantages et des limites de chaque méthodologie d'évaluation de la VRC, cependant il est nécessaire de les aborder et de les discuter brièvement car elles sont à l'origine d'une importante variabilité dans l'interprétation des résultats des différentes études (pour revue, voir Krainik et al., 2013a). Dans ce travail, nous avons choisi d'utiliser une stimulation par inhalation d'un gaz hypercapnique à 7% car c'est une méthode de stimulation efficace et bien tolérée (Boudiaf et al., 2015; Spano et al., 2013). Nous avons effectué la mesure de VRC en utilisant l'IRMf en contraste BOLD (utilisé en sciences cognitives) et en ASL (pour avoir des données quantitatives concernant la perfusion basale, également).

4 Étude de la vasoréactivité cérébrale en IRMf BOLD

Le contraste BOLD dépend de l'état d'oxygénation du sang. En effet, l'hémoglobine est un agent de contraste endogène en résonance magnétique, car quand elle est associée à l'oxygène (oxyhémoglobine, HbO_2) elle ne perturbe pas le champ magnétique externe (elle est diamagnétique), par contre quand elle ne transporte plus l'oxygène (désoxyhémoglobine, dHb) elle devient paramagnétique et perturbe le champs magnétique externe. D'un point de vue biophysique, le signal IRM est sensible à la différence de susceptibilité magnétique entre les espaces intra et extravasculaires. Ainsi, une modification de la concentration relative de dHb dans le sang va influencer le temps

de relaxation transversale ($T2^*$). Dans le cas d'une augmentation de concentration de dHb (paramagnétique), le temps de relaxation sera fortement diminué, qui se traduira par un hyposignal en IRM, pour une séquence sensible au $T2^*$. Par contre, lors d'une diminution de concentration de dHb, il y aura un hypersignal, c'est à dire une augmentation du signal BOLD en IRM.

D'un point de vue physiologique, quand une population neuronale est activée elle va consommer de l'oxygène (taux de consommation d'O_2, $CMRO_2$), la fraction d'extraction de l'oxygène par le tissu cérébral va augmenter (FEO), et la concentration de dHb va donc augmenter. Cette augmentation va se traduire par une diminution du signal BOLD, que l'on appelle « initial dip » ou « déclin initial » et qui reflète au mieux l'activité neuronale. Cependant, cette rapide diminution est difficile à détecter en IRM car elle n'est pas très robuste (Buxton, 2002 ; Nair, 2005 ; Duong et al., 2000).

Ensuite, grâce au CNV, il y aura une vasodilatation artériolaire qui va conduire à une augmentation du DSC diminuant ainsi la FEO et la concentration relative de dHb, se traduisant donc par une augmentation du signal BOLD. Comme nous l'avons vu plus haut (cf. 1.2 Le couplage neurovasculaire) cette augmentation locale de DSC dépasse largement les besoins de l'activation neuronale. Ensuite, l'afflux sanguin passe dans le secteur veinulaire en entrainant une vasodilatation passive des veinules conduisant donc à une augmentation VSC. Par conséquent, la concentration relative de dHb va de nouveau augmenter et le signal BOLD donc diminuer. Finalement, le signal BOLD est proportionnel au DSC et inversement proportionnel au $CMRO_2$ et le VSC en aval de l'activation neuronale. L'interaction entre ces trois paramètres a été modélisée par Buxton et al. (1998) avec le « *balloon model* ». D'après ce modèle, l'augmentation du DSC conduit à une extension du compartiment veineux (comme un ballon de baudruche) qui revient à son état basal beaucoup plus lentement que le DSC. La dynamique du signal BOLD dépend du retour à l'équilibre de ce compartiment veineux et on peut distinguer trois caractéristiques de ce signal : i) le déclin initial (the initial dip) ; ii) l'augmentation jusqu'à la phase de plateau (the overshoot) ; iii) et enfin, le post-stimulus undershoot, où le signal continue de diminuer en dessous de sa ligne de base avant son retour à l'état d'équilibre (pour plus de détails sur l'origine du signal BOLD, voir Ogawa, Lee, Kay, & Tank, 1990 ; Ogawa, 2012 ; Logothetis & Wandell, 2004; Buxton et al. 2004).

Ce principe en IRMf a été utilisé en sciences cognitives depuis les années 1990 pour identifier les différentes régions cérébrales impliquées dans les différents domaines cognitifs, toujours en se basant sur le principe d'une soustraction cognitive, c'est à dire en comparant l'activité cérébrale en condition de tâche (impliquant le processus cognitif d'intérêt) à une condition contrôle (impliquant d'autres processus cognitifs de non-intérêt). Ensuite, un traitement statistique est appliqué pour comparer les images acquises en condition de tâche à celles acquises en condition contrôle pour déterminer les régions au niveau desquelles il y a eu une réponse hémodynamique spécifique à l'activation neuronale associée au processus cognitif d'intérêt. En général, en cas d'activation neuronale lors d'une tâche cognitive le signal BOLD augmente de 1 à 2%. Les avantages de cette technique sont son caractère non-invasive, sa très bonne résolution spatiale et sa reproductibilité, voir les revues de (Baciu, 2011) et (Krainik et al., 2006).

La forme de la réponse hémodynamique (HRF) peut être décrite par 4 caractéristiques, comme schématisée dans la Figure 9 : i) le délai entre la présentation d'un stimulus et l'amplitude maximale de réponse (time to peak) qui est d'environ 4-6 s ; ii) la largeur de la courbe quand on est à 50% de la réponse (width), sachant que la HRF commence à augmenter de 1 à 2 s après stimulus et elle met 12 à 20 s avant de retourner à sa ligne de base ; iii) le déclin initial (the initial dip) qui a lieu dans la première ou deuxième seconde ; iv) et enfin le poststimulus undershoot qui précède le retour à l'équilibre, donc autour de 20 s après stimulation (Poldrack, Mumford, & Nichols, 2011).

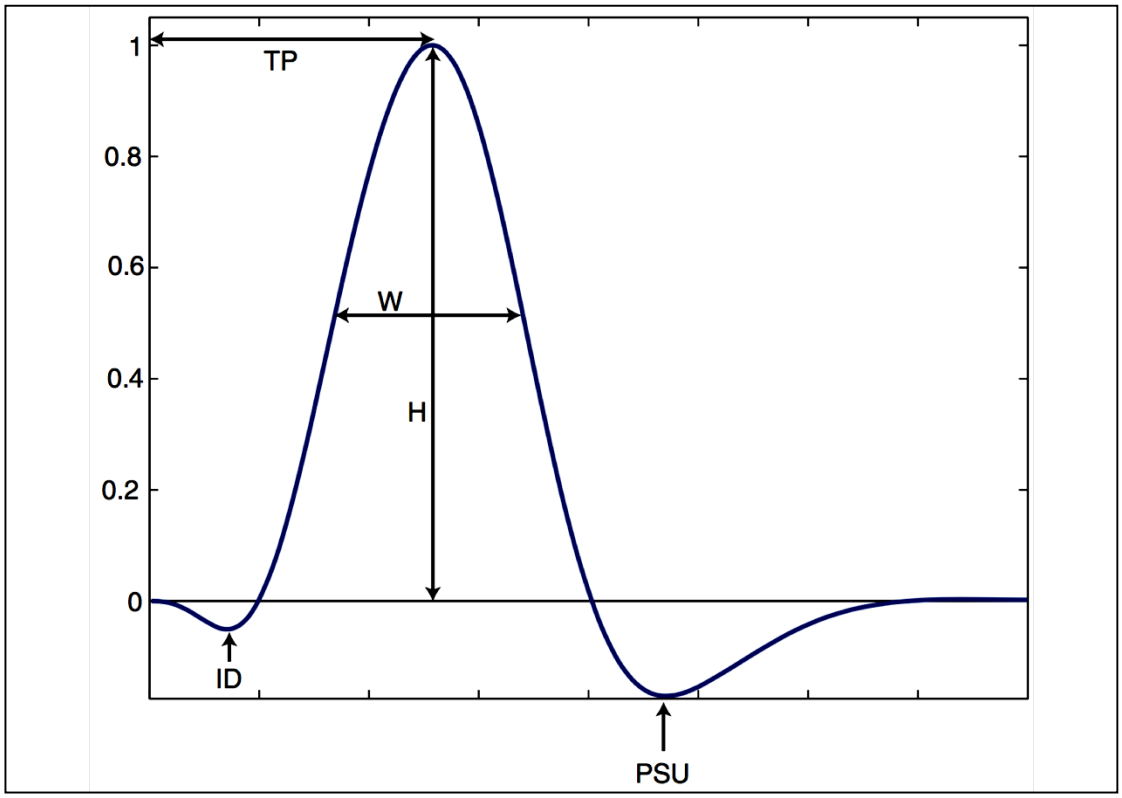


Figure 9. Caractéristiques de la réponse hémodynaique (Poldrack, Mumford, & Nichols, 2011).

La complexité biophysique, la faiblesse et la variabilité du signal BOLD imposent la réalisation de : 1°) paradigmes d'activation de soustraction conditionnelle pour majorer les différences entre les différentes conditions ; 2°) mesures répétées du signal pour moyenner ses variations au cours du temps. Toutefois, la quantification absolue du signal BOLD reste très difficile. L'analyse courante reste statistique en estimant l'intensité de la relation causale entre l'exécution du paradigme et les variations temporelles du signal BOLD. La principale méthode d'analyse offre des cartographies statistiques paramétriques en utilisant un modèle linéaire général qui estime la valeur du coefficient de régression linéaire et teste s'il diffère statistiquement de 0. Le modèle testé est fourni par la convolution du paradigme d'activation avec une réponse hémodynamique standard (logiciel SPM http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/).

Ce logiciel ne prend pas en compte les variations globales ou locorégionales des réponses hémodynamiques induites par l'activité neuronale. Cependant, l'utilisation d'une HRF canonique suppose une réponse hémodynamique identique pour tous les sujets. Or des études ont montré que la forme de la HRF peut varier entre différents individus et même entre les différentes régions cérébrales (Handwerker, Ollinger, & D'Esposito, 2004). De plus, les patients cérébro-lésés présentent des altérations des

variations hémodynamiques qui peuvent être détectées à plusieurs centimètres de la lésion (Krainik, Hund-Georgiadis, Zysset, & von Cramon, 2005). Ces altérations tendent à sous-estimer l'intensité de l'activité neuronale par IRMf.

Nous avons également vu que le signal BOLD était fortement dépendant de l'hyperémie fonctionnelle qui elle même est fortement dépendante de la capacité vasodilatatrice des artérioles. Donc finalement, l'utilisation d'un agent vasodilatateur est apparue évidente pour mimer la vasodilatation artériolaire qui aurait eu lieu grâce au CNV, et ainsi d'évaluer la capacité de la microvascularisation cérébrale à se dilater en utilisant sensiblement le même principe que l'IRMf d'activation (Kastrup, Krüger, Glover, Neumann-Haefelin, & Moseley, 1999; Rostrup et al., 1994), c'est à dire mesurer le changement de signal BOLD entre une condition tâche (inhalation d'un gaz hypercapnique, en l'occurrence) et une tâche contrôle (inhalation d'air normal). Ainsi, pour une stimulation à 5% de CO_2 nous pourrions avoir une augmentation de 3 à 5% du signal BOLD. Avec des concentrations plus importantes (de 7 à 8% de CO_2) nous pouvons avoir une augmentation du signal BOLD de plus de 6% (Krainik et al., 2013a; Rostrup et al., 1994; Yezhuvath et al., 2009).

A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus sur les techniques de stimulation et de mesures à utiliser pour l'évaluation de la VRC (cf. 3. Méthodes d'étude de la vasoréactivité cérébrale). Cependant l'hypercapnie contrôlée est la méthode la plus simple à mettre en œuvre. Son effet sur la vascularisation est détecté après quelques secondes. Le retour à la normocapnie s'accompagne également d'une normalisation de la perfusion après quelques secondes. Pour cela, un contrôle de la pression expiratoire en CO_2 ($EtCO_2$) est utile pour estimer l'importance de l'effet de l'hypercapnie sur la variabilité du signal BOLD. On estime la VRC en pourcentage de changement de signal BOLD par mmHg de CO_2 expiré, %BOLD/mmHg d'$EtCO_2$. Ainsi, une stimulation hypercapnique à 5% augmenterait le signal BOLD de 0.3% en moyenne pour 1 mmHg d'$EtCO_2$ expiré sur tout le cerveau (Mark et al., 2010; Yezhuvath et al., 2009).

L'étude de la VRC est intéressante en tant que telle puisqu'elle permet une évaluation du fonctionnement cérébrovasculaire. De plus, elle présente également un intérêt méthodologique, car elle permet d'estimer la variabilité inter-sujets de la réponse hémodynamique (Kastrup, Krüger, Glover, Neumann-Haefelin, & Moseley, 1999). Elle est de plus en plus étudiée en IRMf BOLD et elle a apporté de nouvelles données dans

différentes pathologies telles que l'hypertension artérielle (Leoni et al., 2012), les sténoses artérielles intracrâniennes (Donahue et al., 2014; Mandell et al., 2008), le diabète (Tchistiakova, Anderson, Greenwood, & MacIntosh, 2014), la MA (Cantin et al., 2011), la maladie de Parkinson (Krainik et al., 2013b), ou encore l'épilepsie (Fierstra et al., 2011).

5 Étude de la vasoréactivité cérébrale en IRMf ASL

La technique d'imagerie par marquage de spins artériels (Arterial Spin Labelling, ASL) est une technique IRM non-invasive qui permet de mesurer le DSC depuis une vingtaine d'années (Alsop et al., 2015). Cette technique utilise les protons de l'eau comme traceur endogène, en modifiant la magnétisation du sang artériel, par saturation ou inversion, grâce à l'application d'impulsions radiofréquences (Grade et al., 2015; Wolk & Detre, 2012). Ainsi, en appliquant une impulsion d'inversion les spins artériels vont être transportés dans la circulation tout en revenant progressivement à leur état d'équilibre selon l'axe longitudinal (relaxation T1). On va donc estimer le DSC à partir de la quantité de spins artériels marqués qui ont été transportés vers une région cérébrale d'intérêt et dans un temps donné (Buxton, 2005). Pour ce faire, on définit une zone de marquage en amont de la région cérébrale qui nous intéresse (c'est à dire au niveau des carotides internes, juste à la base du crâne), puis la zone d'intérêt pour laquelle on souhaite acquérir des images. Ensuite, on acquiert des images de cette zone quand la magnétisation du sang est à l'équilibre (condition contrôle) et quand le sang artériel a été marqué en amont (condition de marquage ou *tag*), sachant que le délai entre les conditions contrôle et de marquage est connu. En faisant la soustraction des deux images, on récupère le signal dû à l'aimantation des spins marqués ($\Delta M = M_{control} - M_{tag}$) et on en déduit la quantité de sang qui a été transporté de la zone de marquage vers la zone d'intérêt par unité de temps, donc le DSC. On estime la quantité de spins marqués qui arrive à la zone d'acquisition de l'image à 1%/sec. Ce pourcentage se calcule sur la base de deux hypothèses : 1) le DSC est égal à 60mL/100g/min, et 2) la densité tissulaire cérébrale est de 1g/mL. Donc, le DSC serait de 60mL/100mL/(60s), ce qui veut dire 1% de nouveau sang délivré par seconde (T. T. Liu & Brown, 2007). Cette technique d'imagerie présente donc un faible rapport signal sur bruit (Signal to Noise Ratio, SNR) et l'opération doit être répétée plusieurs fois pour une estimation fiable du DSC.

Il existe différentes techniques pour effectuer le marquage des spins, l'acquisition et la soustraction des images (T. T. Liu & Brown, 2007). Dans ce travail de thèse nous avons utilisé la méthode ASL pseudo-continu conformément aux recommandations actuelles (Alsop et al., 2015), qui en réalité combine les avantages de deux techniques : l'ASL pulsé et l'ASL continu. La Figure 10 représente une schématisation des zones de marquages et d'acquisition des images dans ces différentes techniques.

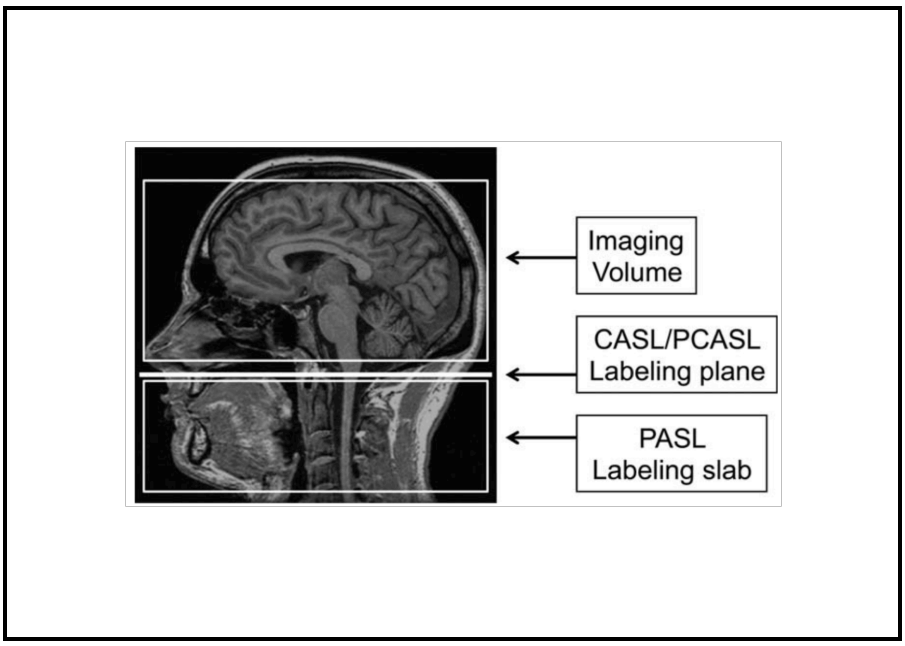


Figure 10. Représentation schématique des zones d'imagerie et de marquage en CAS/PCASL et PASL (Alsop et al., 2015).

5.1 L'ASL pulsé (PASL)

Cette technique utilise une ou plusieurs impulsions RF de courte durée (de 5 à 20 ms) sur une zone de marquage spatialement large (de 10 à 20 cm). Elle a pour avantages d'avoir une grande efficacité de marquage (environ 98%) et de ne pas nécessiter des ondes RF de grande puissance (Wong, Buxton, & Frank, 1998). Par contre, elle nécessite une uniformité de marquage sur toute la largeur de la zone de marquage et elle a un faible SNR (T. T. Liu & Brown, 2007).

5.2 L'ASL continu (CASL)

Contrairement à l'ASL pulsé, cette technique utilise une impulsion d'inversion de longue durée (1-3 s) et une zone de marquage très fine (environ 1 cm) perpendiculaire

au plan des carotides internes. Son efficacité de marquage est inférieure à celle du PASL (environ 74%) car elle dépend de la vitesse du flux sanguin (Wong, Buxton, & Frank, 1998). Les principaux inconvénients de cette technique sont l'utilisation d'antennes spécifiques et des ondes RF de grande puissance, or le taux d'énergie qu'un organisme biologique peut absorber sans qu'il n'y ait de conséquences délétères est limité (Specific Absorbtion Rate, SAR).

5.3 L'ASL pseudo-continu (pCASL)

Cette technique est une variante du CASL et va utiliser un train d'impulsions de l'ordre de 1000 impulsions à raison d'une impulsion toutes les millisecondes (Dai, Garcia, de Bazelaire, & Alsop, 2008). Elle a une efficacité de marquage intermédiaire entre le CASL et le PASL d'environ 86% (Aslan et al., 2010). Elle présente un SNR supérieur à celui du PASL, car d'une part la durée de marquage est supérieure, et d'autres part l'inversion des spins artériels a lieu un peu plus tard que dans le PASL, donc la décroissance du signal T1 est amorcé un peu plus tardivement et permet également un meilleur SNR. Finalement, le pCASL a une bonne efficacité de marquage avec un SAR acceptable, à l'instar du PASL, et un bon SNR, à l'instar du CASL. De plus, il est applicable avec les antennes IRM disponibles en cliniques. Toutes ces raisons font du pCASL la méthode de choix pour mesurer le DSC de manière non invasive en pratique clinique (Alsop et al., 2015).

Néanmoins, il faudra toujours adapter les paramètres d'acquisition de manière à garder une bonne efficacité de marquage et un bon SNR pour avoir une mesure fiable selon la population étudiée. En effet, pour que l'efficacité de marquage soit la plus proche de 100% il faudrait : i) appliquer les impulsions d'inversion pendant un temps suffisant (Temps d'Inversion, TI, pour le PASl, et Labeling Duration pour le CASL et pCASL), qui est compris entre 1500 et 2000 ms pour le pCASL ; ii) et que le flux sanguin soit suffisamment élevé pour qu'un nombre suffisant de spins soit marqués. Par ailleurs, nous devons attendre un certain temps pour que le sang marqué arrive à la région cérébrale d'intérêt. Ce délai est connu sous le terme de Postlabeling Delay (PLD). Dans des conditions idéales, il devrait être juste au-dessus du temps de transit artériel (TTA), c'est à dire le temps réel qui est mis par le sang artériel pour arriver de la zone de marquage à la zone de l'acquisition de l'image. Comme le TTA serait compris entre 500 et 1500 ms dans une population saine et peut atteindre 2000 ms dans une population

pathologique. Le choix du PLD doit également tenir compte de la relaxation T1 qui va entraîner une décroissance du signal ASL. Le PLD doit donc être un compromis entre le TTA et le T1 pour permettre à un maximum de spins marqués d'arriver à la région d'intérêt tout en préservant un SNR acceptable. Un PLD à 1800 ms est un bon compromis (Alsop et al., 2015).

Jusqu'ici nous avons vu comment il était possible de quantifier la perfusion cérébrale basale. En outre, en faisant varier le DSC par un stimulus hypercapnique nous pouvons aussi évaluer la VRC en calculant le changement de DSC en fonction de la capnie. Dans ce cas, la VRC sera exprimée en ΔDSC ml/100g/min/mmHg CO2, ou en % ΔDSC/mmHg CO2 si l'on normalise par rapport à la perfusion basale. Ainsi, pour une stimulation hypercapnique à 5% de CO_2 on pourrait s'attendre à une augmentation de DSC d'environ 2 à 5% pour 1 mmHg d'$EtCO_2$ (Farkas & Luiten, 2001; Mark et al., 2010; Nöth et al., 2006; Villien et al., 2013).

6 Comparaison de l'étude de la vasoréactivité cérébrale en IRMf BOLD et ASL

Le contraste BOLD est beaucoup plus communément utilisé pour étudier la VRC, du fait de sa faisabilité en pratique clinique et de sa reproductibilité. Cependant, le caractère indirect de la mesure du signal BOLD pour refléter les changements de DSC demeure une limite. Par conséquent, plusieurs auteurs ont souhaité effectuer une mesure plus directe du changement de DSC en ASL. Halani et al., (2015) ont récemment conduit une étude pour comparer les avantages et les limites de ces deux techniques IRMf dans l'évaluation de la VRC. Les auteurs soulèvent la problématique de la tension vasculaire basale qui, d'une part ne permet pas la même vasoréactivité, et d'autre part a des impacts différents sur le signal BOLD et ASL. Les auteurs ont donc mesuré les signaux BOLD et ASL en faisant varier la pression artérielle en CO_2 (stimulus vasodilatateur, vasoconstricteur et bipolaire) dans différentes conditions de bases (normocapnique, hypercapnique et hypocapnique). Indépendamment des conditions basales, le signal BOLD n'a pas montré de sensibilité face à la nature du stimulus appliqué, c'est à dire que le % de changement de signal BOLD/mmHg a été similaire avec le stimulus vasodilatateur, vasoconstricteur et bipolaire. Par contre, le changement de DSC a été plus important lors du stimulus vasodilatateur dans les régions frontale, limbique, occipitale ainsi que dans l'amygdale et l'hippocampe.

En outre, les conditions basales de tension vasculaire ont effectivement des effets significatifs sur la VRC. En effet, le stimulus vasodilatateur a eu plus d'effet sur le BOLD en condition normocapnique, alors qu'il a eu des effets similaires sur le DSC en conditions normocapnique et hypercapnique. Le stimulus vasoconstricteur, quant à lui, a eu plus d'effets sur le BOLD en condition hypercapnique, et dans une moindre mesure sur le DSC. De plus, la tension vasculaire a également un effet sur le délai de réponse vasculaire. En effet, le délai est beaucoup plus long (un rallongement de 8 s) quand les vaisseaux sont dans un état pré-dilaté (condition hypercapnique). Par ailleurs, le principal avantage de la mesure de la VRC par ASL est la possibilité de quantifier la variation de perfusion par % ΔDSC/mmHg CO2. Pour résumer, les résultats principaux de cette étude montrent que la VRC mesurée en ASL sera beaucoup plus sensible à la nature du stimulus, que si elle avait été mesurée en BOLD. De plus, les tensions vasculaires de base ne sont pas forcément équivalentes entre différents individus. Cette source de variabilité interindividuelle devrait être gardée à l'esprit. Finalement, les auteurs ont montré que la réponse ASL aux changements de capnie était plutôt linéaire alors que la réponse BOLD suivait plutôt une sigmoïde. Ce dernier résultat avait déjà été montré par un précédente étude, pour une augmentation progressive de la P_aCO_2 de – 10 mmHg à 60 mmHg (Bhogal et al., 2014). La Figure 11 schématise les réponses BOLD et les modifications du DSC (donc, indirectement l'ASL) à une stimulation vasodilatatrice en condition hypercapnique, et une stimulation vasoconstrictrice en condition hypocapnique. En effet, la réponse BOLD à un stimulus vasodilatateur a été plus importante en condition normocapnique qu'en condition hypercapnique, alors que le DSC a continué d'augmenter linéairement avec l'augmentation de la capnie. Néanmoins, la modification du DSC a été moindre suite à une stimulation vasoconstrictrice en comparaison avec la stimulation vasodilatatrice. Les auteurs attribuent ce résultat plutôt aux limites méthodologiques de l'ASL, puisqu'en condition vasoconstrictrice le TTA sera plus long (donc moins de spins marqués pourront arriver à la région cérébrale d'intérêt) et le flux sanguin va diminuer ce qui n'améliore pas le problème du SNR (cf. 5.3. L'ASL pseudo-continu). Tous ces résultats amènent à penser que la mesure de la VRC en utilisant un stimulus hypercapnique, et en partant d'une ligne de base normocapnique, serait plus fiable en ASL qu'en BOLD (Halani, Kwinta, Golestani, Khatamian, & Chen, 2015).

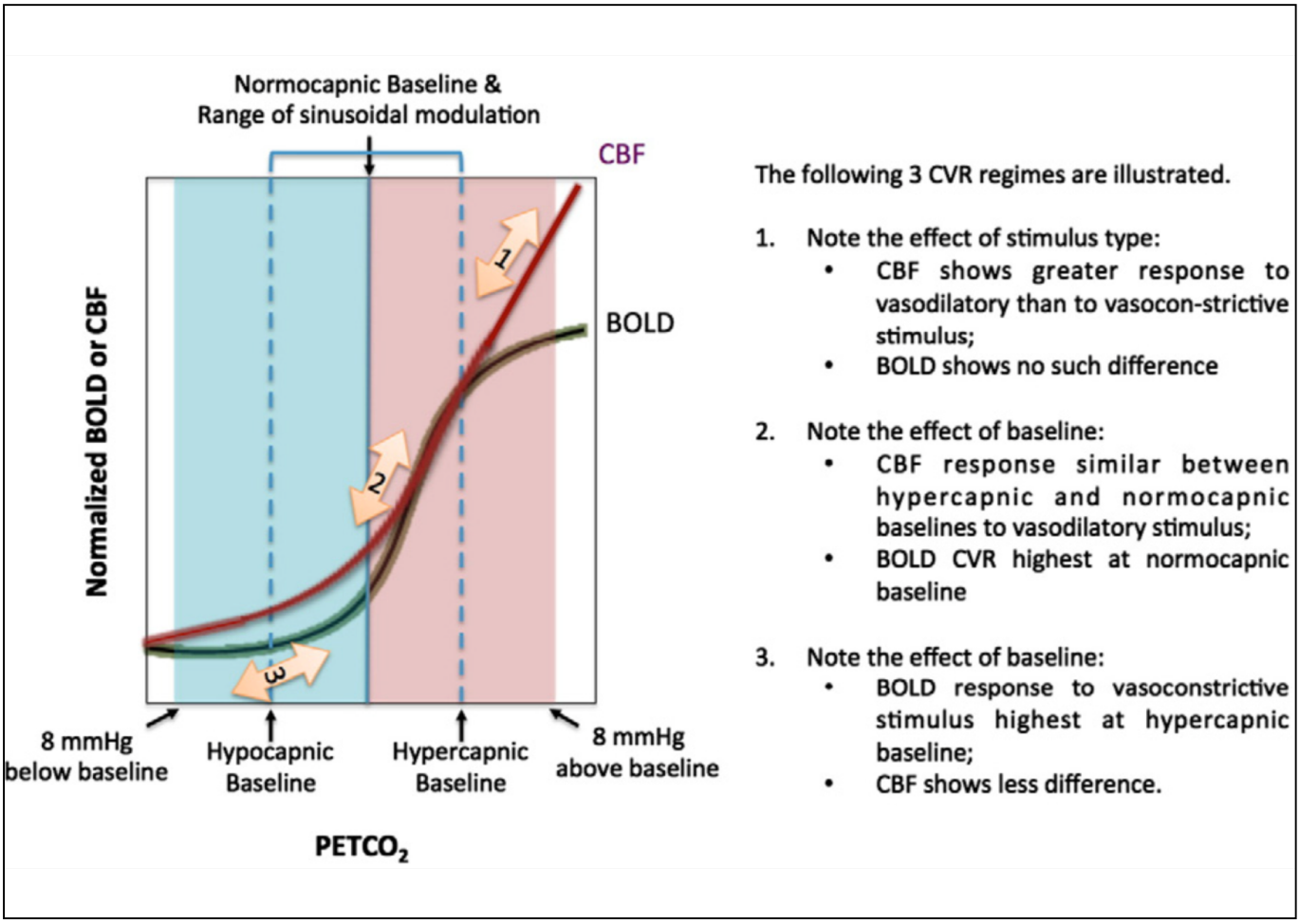


Figure 11. Évolution de la réponse vasculaire mesurée en BOLD et en ASL (CBF) en fonction de la tension vasculaire (conditions hypo normo et hypercapnique).

En conclusion, l'étude de l'activité neuronale en IRMf est dépendante de plusieurs paramètres hémodynamiques dont la perfusion basale (DSC) et la vasoréactivité cérébrale (VRC). Il est possible de mesurer ses paramètres en IRMf en ASL et en BOLD. Le signal BOLD et ASL ont des origines biophysiques différentes ; ainsi le contraste BOLD sera plus influencé par la composante veineuse et donnera des informations plutôt qualitatives sur la réponse hémodynamique, alors que le signal ASL est plus influencé par la composante artérielle et donnera des informations quantitatives sur la réponse hémodynamique. De plus, il existe une linéarité entre le signal ASL et la stimulation hypercapnique, qui est plus robuste en comparaison avec le signal BOLD. Ainsi, l'étude de la VRC en utilisant le signal ASL serait plus pertinente quand on s'intéresse à la VRC en tant que telle. Par contre, l'étude de la VRC en BOLD reste intéressante à étudier compte tenu des limites méthodologiques de l'ASL, ainsi que pour intégrer les données de VRC dans l'interprétation des cartes d'activation en IRMf cognitive.

Chapitre 4 : Effet du vieillissement sur la perfusion cérébrale, la vasoréactivité cérébrale et les capacités cognitives.

1 Fonction vasculaire cérébrale dans les pathologies du vieillissement

Selon l'Organisation mondiale de la santé, le nombre de personnes âgées de plus de 60 ans augmentera de 2 milliards d'ici 2050 (Raji et al., 2015). Ces prévisions soulèvent des questions de santé publique car le vieillissement est malheureusement associé à de nombreux troubles physiologiques, et qui nécessitent des soins médicaux appropriés. Les pathologies les plus problématiques avec le vieillissement sont les maladies cardiovasculaires et les maladies neurodégénératives. En effet, le système cardiovasculaire assure le transport des différentes molécules nécessaires au bon fonctionnement des cellules, dont les nutriments, l'oxygène, les hormones etc. De ce fait, la perturbation de ce système aura des répercussions inéluctables sur les autres organes du corps humain, et peut même conduire au développement de pathologies multi-systémiques, incluant le cerveau. Par exemple, l'étude Rotterdam qui a été conduite sur 8000 participants âgés de plus de 55 ans a démontré le lien étroit entre les risques cardiovasculaires et la survenue de la MA ou d'une démence vasculaire (de la Torre, 2000; Hofman et al., 1997). De plus, entre 50 et 85% des personnes âgées développent des pathologies cérébrovasculaires (Jellinger & Attems, 2015). L'altération de la vascularisation cérébrale peut avoir des répercussions sur la fonction cérébrale selon le nombre de lésions vasculaires et de leurs localisations (Ishikawa et al., 2016 ; Pinter, Enzinger, & Fazekas, 2015 ; Schneider et al., 2003; Schneider, Aggarwal, Barnes, Boyle, & Bennett, 2009). La sévérité de l'atteinte cognitive varie également en fonction du type de l'atteinte vasculaire, comme schématisé sur la Figure 12 (Corriveau et al., 2016).

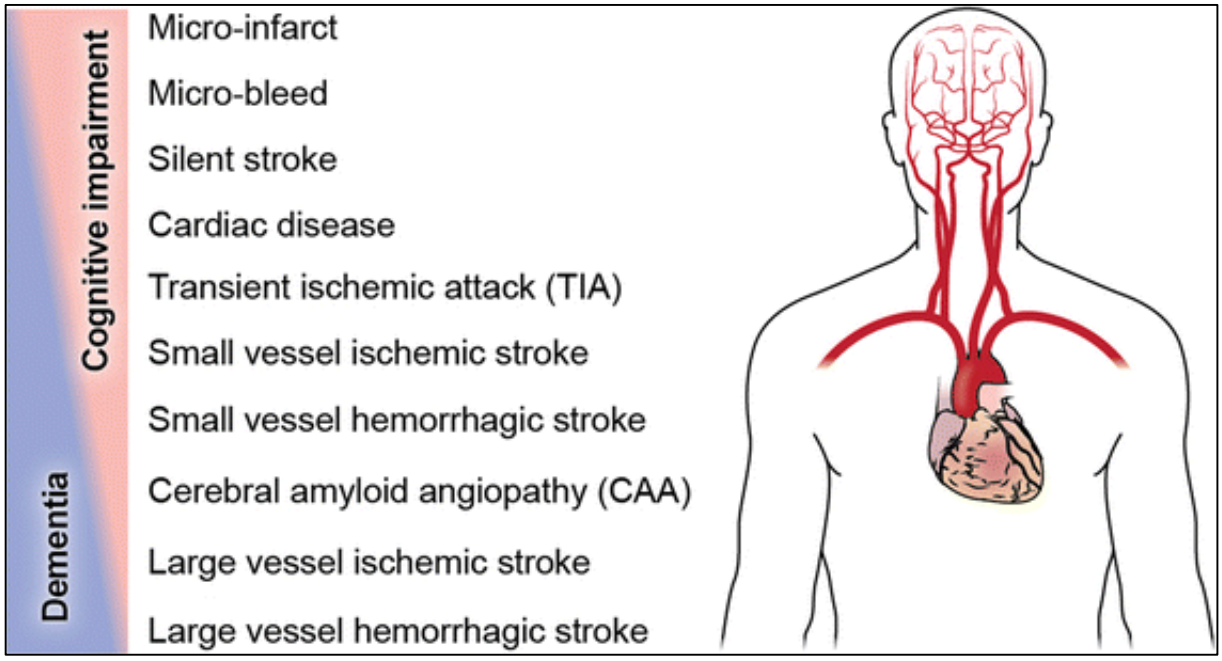


Figure 12. Représentation schématique du lien entre les atteintes vasculaires et les atteintes vasculaires (Corriveau et al., 2016).

Selon une récente revue de la littérature, 35,6 millions de personnes dans le monde étaient atteintes de démence en 2010, avec 8 millions de nouveaux cas tous les ans, et ce chiffre devrait doubler voir tripler tous les 5 à 10 ans, jusqu'à atteindre les 135 millions en 2050, dont 16 millions en Europe (Jellinger & Attems, 2015). Selon une autre revue de la littérature, la prévalence de la MA serait doublée tous les 4,3 ans et celle de la démence vasculaire tous les 5,3 ans (Gorelick et al., 2011).

Les auteurs distinguent ces deux pathologies par les mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Ainsi les patients VCI (pour Vascular Cognitive Impairment) sont équivalents aux patients MCI (Mild Cognitive Impairment), mais dont les déficits cognitifs sont clairement associés à des dysfonctionnements vasculaires. Cependant, il existe un lien entre les deux, puisque des études ont montré que l'accumulation de la protéine Aβ dans la MA (qu'elle soit sous forme de plaques ou soluble) était responsable d'un affaiblissement de la paroi vasculaire, qu'elle favorisait la vasoconstriction et qu'elle altérait le système d'autorégulation (Gorelick et al., 2011; Iadecola, 2010). De même, les effets additifs de la pathologie vasculaire à la MA ont été montrés dans plusieurs études (Bell & Zlokovic, 2009; Corriveau et al., 2016; Gorelick et al., 2011; Jellinger & Attems, 2015; Sinka et al., 2010; Vemuri et al., 2015). Cependant, les

mécanismes liant les pathologies cérébrovasculaires aux pathologies neurodégénératives ne sont pas encore clairement définis, et à l'heure actuelle on continue de distinguer les démences d'origine vasculaire des démences de type Alzheimer, même si les cas purs dans les deux pathologies restent rares (Gold et al., 2007; Esiri & Englund, 2014).

Toujours est-il que la contribution vasculaire aux troubles cognitifs et aux démences (Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia, VCID) est reconnue internationalement (Corriveau et al., 2016; Raz, Knoefel, & Bhaskar, 2015) et que l'origine vasculaire des troubles cognitifs présents dans la MA devrait mériter plus d'attention (Toledo et al., 2013).

2 Effet de l'âge sur la structure et la fonction vasculaire

Le vieillissement est associé à des changements structuraux et fonctionnels de la vascularisation extra et intracrânienne qui peuvent altérer aussi bien la macrocirculation que la microcirculation cérébrale (Kalaria, 2009). En effet, le cœur éjecte le sang vers la circulation sanguine de manière pulsatile. Avec le temps, ceci provoque une fragmentation de l'élastine, qui est une protéine essentielle au maintien de la compliance vasculaire, et qui va être progressivement remplacée par des dépôts de collagène (qui est une protéine, au contraire, inextensible). En outre, en cas d'hypertension artérielle ce phénomène est accéléré (O'Rourke & Nichols, 2005).

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, les artérioles sont constituées, entre autres, d'un endothélium, de cellules musculaires lisses et d'une innervation périvasculaire. Avec l'âge, les grandes artères peuvent perdre un certain nombre de cellules musculaires lisses (Lacolley, Regnault, Nicoletti, Li, & Michel, 2012). En outre, la couche endothéliale s'amincit, les jonctions entre les cellules endothéliales deviennent plus espacées, et la lame basale s'épaissit conduisant à un dysfonctionnement endothélial qui peut compromettre la barrière hémato-encéphalique, BHE (Farrall & Wardlaw, 2009; Kalaria, 1996). Tout ceci, favorise la mise en place de l'artériosclérose qui va fatalement altérer le tonus vasculaire (Flück et al., 2014). Ce dysfonctionnement endothélial est l'explication privilégiée de l'altération de la vasomotricité au niveau de la microvascularisation (Kalaria, 1996, 2009, 2010). En plus de l'artériosclérose, la lumière vasculaire peut également être rétrécie, voire obstruée par des dépôts de plaques

d'athéromes (athérosclérose) provoquant ainsi une hypoperfusion ou même des lésions ischémiques (McEniery & Wilkinson, 2013; Wang & Bennett, 2012).

Une autre modification structurelle notable dans le vieillissement, est le fait que les artérioles, les pré-capillaires et les capillaires deviennent plus tortueux (Popa-Wagner, Buga, Turner, Rosen, & Toescu, 2012). La densité capillaire peut aussi éventuellement se voir diminuer, surtout dans le vieillissement pathologique (Kalaria, 1996). Et enfin, l'innervation de la microvascularisation peut aussi devenir moins efficace à cause d'une dégénérescence de structures spécifiques du système nerveux central (par exemple, les noyaux du raphé, le locus coeruleus et le noyau basal de Meynert) qui, justement, innervent essentiellement les capillaires (Kalaria, 1996).

Tous ces changements ont pour conséquence de perturber la BHE, et de rendre la paroi vasculaire plus rigide et moins distensible. De ce fait, la fonction vasculaire devient moins efficace pour réguler les flux et répondre aux contraintes environnementales du cerveau. Plus important encore, même si nous n'observons pas une hypoperfusion drastique associée à des lésions ischémiques, il peut exister une altération vasculaire plus subtile, impliquant la BHE (Farrall & Wardlaw, 2009) au niveau de la microvascularisation et entrainant une souffrance du tissu cérébral (Meltzer et al., 2000). Ces déficits de régulation ne sont évidemment pas sans conséquences sur la fonction cognitive (Gorelick et al., 2011; Iadecola, 2010, 2013; Kalaria, 2009, 2010).

3 Effet du vieillissement sur la fonction vasculaire et ses répercussions sur les fonctions cognitives

3.1 Hypoperfusion cérébrale et fonctions cognitives lors du vieillissement

Il existe différentes méthodes pour évaluer la perfusion cérébrale (DSC) telles que la TEP, l'IRM avec injection de produit de contraste, l'IRM par contraste de phase ou l'ASL (Ambarki et al., 2015; Barbier, Lamalle, & Décorps, 2001). Selon la méthode utilisée nous obtenons des valeurs physiologiques variables, mais il est admis qu'une perfusion cérébrale comprise entre 40-100 mL/100g/min peut être considérée comme normale (Alsop et al., 2015). En pratique, nous tenons compte du DSC mesuré essentiellement dans la substance grise du cerveau. Dans la substance blanche, la mesure est plus délicate et aboutit à des valeurs jusqu'à quatre fois inférieures à celle de la substance grise (Grade et al., 2015), avec beaucoup de variabilité dans les mesures (van Gelderen, de Zwart, & Duyn, 2008). Ceci est principalement dû au fait que la

substance blanche contient de 70 à 75% de vaisseaux en moins que la substance grise, et présente donc un rapport signal/bruit beaucoup plus faible (Thomas, Liu, Park, van Osch, & Lu, 2014).

La perfusion cérébrale décline naturellement avec l'âge, même en absence de pathologie (Beason-Held, Kraut, & Resnick, 2008). Ce déclin commencerait à partir de l'âge de 20 ans et il est estimé à 0,5% par an (Meltzer et al., 2000; Torre, 2013). Néanmoins, les conséquences sur le fonctionnement cognitif ne sont pas encore bien connues et la limite entre un déclin purement physiologique et un déclin indicateur d'une pathologie sous-jacente n'est pas clairement défini. Il est alors primordial de comprendre l'évolution du DSC avec l'âge, d'abord en situation physiologique, pour ensuite mieux distinguer ses effets de ceux d'une hypoperfusion pathologique (Chen, Rosas, & Salat, 2011).

Il a été montré qu'avec l'âge, le DSC était spécifiquement diminué, indépendamment de l'atrophie corticale (Chen, Rosas, & Salat, 2011; Wirth et al., 2016), dont la survenue est bien connue dans le vieillissement (Ikram et al., 2010; Raz & Rodrigue, 2006), avec une légère prédominance à gauche (Chen, Rosas, & Salat, 2011; Pagani et al., 2002). Ce qui montre que l'âge a un effet différentiel sur la structure de la substance grise cérébrale et sa perfusion. De plus, la diminution de DSC semble âtre localisée essentiellement au niveau des lobes frontaux et temporaux (Beason-Held et al., 2008). Plus spécifiquement, on retrouve des régions du réseau en mode par défaut, et cela malgré une préservation du volume cortical de ces régions (Asllani et al., 2009; Chen, Rosas, & Salat, 2011). Ces résultats sont en accord avec une précédente étude qui a montré une diminution de DSC significative au niveau du précuneus (53%), des régions temporales supérieures (48%), et du cortex orbitofrontal (37%). Cependant, les auteurs ont montré également une hyperperfusion du noyau caudé (39%), du gyrus cingulaire postérieur (34%), et antérieur (32%), ainsi que l'amygdale (32%), qu'ils interprètent comme étant le reflet d'un possible mécanisme compensatoire (Lee et al., 2009). D'autres auteurs ont également discuté cette augmentation régionale du DSC par le modèle de dédifférenciation cérébrale dans le vieillissement, c'est à dire un recrutement de ressources cérébrales supplémentaires de manière non-sélective. Cette interprétation a été argumentée par le fait que le cerveau ne soit impliqué dans aucune tâche spécifique lors des mesures de DSC (resting state), et elle est appuyée par

l'absence d'hypoperfusion dans les régions connexes, discréditant ainsi la théorie du mécanisme compensatoire (Beason-Held et al., 2008).

Cependant, lorsque le cerveau est impliqué dans une tâche cognitive spécifique, par exemple une tâche langagière de reconnaissance verbale, un mécanisme compensatoire semble bien se mettre en place. En effet, Beason-Held et al. (2008) ont montré une hypoperfusion des aires du langage de Broca et de Wernicke chez des personnes âgées saines. Cette hypoperfusion n'a pas eu de conséquences sur leurs performances, pendant qu'une hyperperfusion des régions voisines a été observée, par exemple au niveau de la portion postérieure et supérieure de l'aire de Wernicke, ou encore la partie médiale et inférieure du cortex préfrontal droit. Les auteurs ont également montré que des structures cérébrales connues pour leur vulnérabilité aux effets du vieillissement bénéficiaient d'un DSC plus important. Parmi ces régions, ils ont retrouvé l'hippocampe droit qui est : a) impliqué dans la mémoire ; b) sollicité lors de la tâche de reconnaissance verbale ; c) et qui est particulièrement affecté lors de la MA. De plus, une hyperperfusion du prosencéphale basal a également été retrouvée, suggérant un maintien du système de transmission cholinergique, important pour le bon fonctionnement du système mnésique dans le vieillissement sain (Beason-Held et al., 2008).

Les conséquences d'une baisse de DSC dans le vieillissement normal sont encore mal connues. Beaucoup d'études ont évalué la baisse de DSC avec l'âge, que ce soit de manière longitudinale ou transversale, mais il manque des données cognitives pour établir le lien entre ces modifications de perfusion et leurs répercussions sur les performances des personnes âgées saines (Ambarki et al., 2015; Asllani et al., 2009; Chen, Rosas, & Salat, 2011; Meltzer et al., 2000). En effet, en pratique on réserve les évaluations neuropsychologiques surtout aux populations pathologiques, car les tests utilisés ne sont pas adaptés à la population saine. Malgré le manque de lien direct entre le DSC et les capacités cognitives dans le vieillissement normal, une étude a montré qu'avant l'âge de 65 ans, l'atrophie corticale était à l'origine d'une baisse de DSC, mais qu'après 65 ans, le mécanisme physiopathologique s'inversait. Ceci implique que la diminution de DSC aggraverait l'atrophie cérébrale, conduisant donc à des déficits cognitifs (Ikram et al., 2010; Zonneveld et al., 2015).

En situation pathologique, le DSC global peut diminuer de 50% et provoquer une souffrance du tissu cérébral. C'est la gravité de cette souffrance qui déterminera le statut neurologique du patient. Ainsi, Heiss a décrit 3 étapes de souffrance neuronale en fonction de la réduction du DSC : 1) l'hypoperfusion neuronale avec un DSC inférieur à la normale mais supérieur à 22 mL/100g/min ; 2) la pénombre ischémique avec un DSC compris entre 22-12 mL/100g/min ; 3) et enfin l'ischémie avec un DSC inférieur à 12 mL/100g/min qui conduit à une nécrose cellulaire irréversible. De la Torre propose un seuil au delà duquel des troubles cognitifs apparaissent (CATCH, critically attained threshold of cerebral hypoperfusion) qu'il estime autour de 40 mL/100g/min (voir Figure 13).

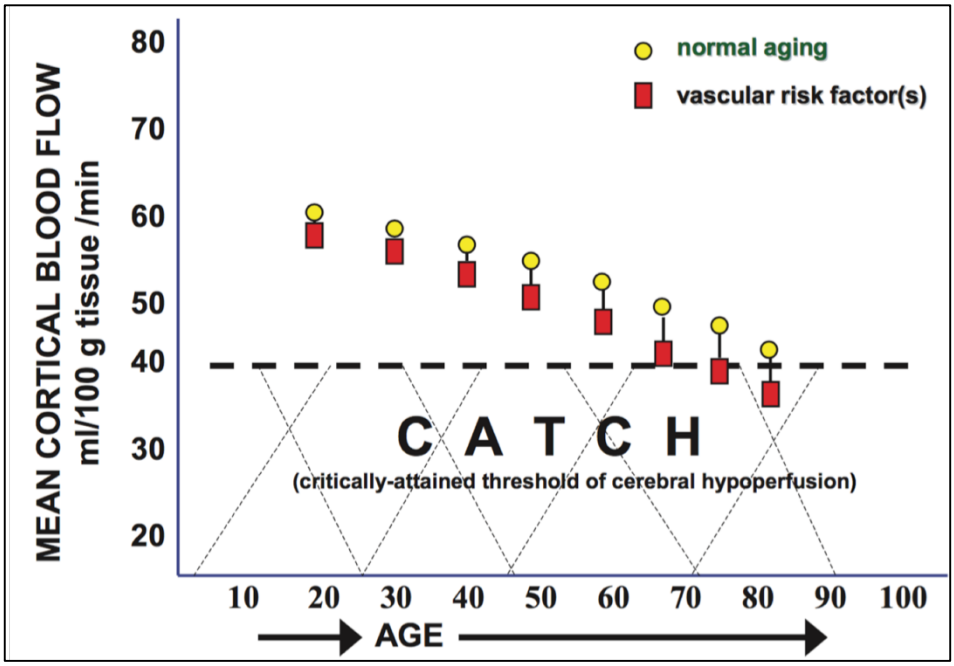


Figure 13. Evolution de la perfusion basale dans le vieillissement normal et dans le vieillissement accompagné de facteurs de risques vasculaires. CATCH est le seuil de perfusion de (40 mL/100g/min) en dessous duquel des troubles cognitifs peuvent apparaître (de la Torre, 2013).

De plus, l'hypoperfusion cérébrale dans le vieillissement pathologique est localisée dans des régions connues pour être vulnérables sur le plan structurel (atrophie) et/ou fonctionnel (hypométabolisme) dans la MA et chez les patients MCI (Beason-Held et al., 2008; Lövblad et al., 2015, 2015; de la Torre, 2013; Wirth et al., 2016). Cependant, des divergences entre les régions atrophiées et les régions hypoperfusées sont encore observées. Une récente étude sur 43 patients MCI et 108 participants âgés a montré une hypoperfusion significative chez les patients MCI essentiellement au niveau temporo-pariétal (gyrus pariétal inférieur, précunéus et gyrus temporal inférieur) et des

ganglions de la base, alors que l'atrophie corticale concernait surtout les régions temporales médiales. La correspondance entre l'hypoperfusion et l'atrophie corticale n'a été retrouvée que pour l'isthme cingulaire et le cortex enthorinal (Wirth et al., 2016). Pour résumer, la diminution du DSC et la diminution du volume cortical dans le vieillissement semblent interagir, ce qui rend l'identification de l'origine du déclin cognitif encore plus difficile.

3.2 Vasoréactivité cérébrale et fonctions cognitives lors du vieillissement

À l'instar de la perfusion cérébrale basale, l'âge entraine une diminution de la VRC (Bhogal et al., 2014; De Vis et al., 2015; Gauthier et al., 2013; P. Liu et al., 2013; Lu et al., 2011; Thomas et al., 2014). Cependant, l'effet de l'âge semble être encore plus important sur la VRC que sur le DSC. En effet, la diminution de VRC couvre de plus larges régions cérébrales avec un taux de diminution plus important (18% de baisse pour le DSC contre 54% pour la VRC). En revanche, la diminution de VRC avec l'âge ne suivrait pas une évolution linéaire (Lu et al., 2011) et débuterait plus tardivement (vers l'âge de 35 ans), contrairement au DSC (Kastrup, Dichgans, Niemeier, & Schabet, 1998).

La littérature concernant l'effet du vieillissement sur la VRC est moins riche que pour le DSC. De plus, l'absence de consensus sur la méthodologie d'acquisition des données de VRC rend la comparaison des résultats issus de différentes études très difficile. Par exemple, de Vis et al. (2015) ont observé un effet de l'âge significatif sur la VRC mesurée en signal BOLD, alors qu'ils n'ont observé aucune différence sur cette même étude en signal ASL. De ce fait, l'effet de l'âge sur la VRC reste controversé, et certaines études soutiennent l'absence de réduction de VRC dans le vieillissement normal (Coverdale, Badrov, & Shoemaker, 2016; Murrell et al., 2012; Oudegeest-Sander et al., 2014). Néanmoins, beaucoup d'études s'accordent sur le fait que l'âge entrainerait bien une réduction de VRC (De Vis et al., 2015; Gauthier et al., 2013; Halani et al., 2015; Kastrup, Kruger, Neumann-Haefelin, & Moseley, 2001; Krainik et al., 2013a; Mark et al., 2010). Cette diminution de VRC peut être associée à une diminution d'activation neuro-fonctionnelle (mesurée en IRMf), et ce, même en absence d'atrophie corticale. Par exemple, même lors d'une simple tâche motrice de « finger tapping », nous pouvons observer une activation fonctionnelle et une VRC qui sont significativement plus réduites dans le cortex sensori-moteur primaire des participants âgés (Riecker et al., 2003).

Les patterns de modification de la VRC dans le vieillissement normal et ses répercussions sur les fonctions cognitives, sont encore mal connus. Cependant, la diminution de VRC avec l'âge serait plus importante dans les régions corticales antérieures, comme le cortex préfrontal (Lu et al., 2011). En comparant des sujets âgés de 80 ans à des sujets âgées de 20 ans, la VRC diminuerait de 21%, 29%, 26%, et de 36% dans le lobe temporal médial, le cortex visuel primaire (V1), le gyrus frontal inférieur gauche et droit, respectivement (P. Liu et al., 2013). Au contraire, dans la substance blanche, il semblerait que la VRC augmente avec l'âge du fait de la démyélinisation des fibres axonales qui rend la substance blanche moins dense, facilitant ainsi la vasodilatation d'un point de vue mécanique (Thomas et al., 2014).

L'âge peut également avoir un effet différentiel sur les hommes et les femmes. Selon une précédente étude, l'âge n'aurait pas d'effet sur les VRC chez les hommes, alors que cette dernière augmenterait chez les femmes entre l'âge de 20 à 40 ans, pour ensuite diminuer significativement entre 40 et 50 ans (Kastrup et al., 1998). Les auteurs ont donc suggéré l'effet vaso-protecteur des hormones, en particulier des œstrogènes.

En contexte pathologique, comme dans la MA, cette diminution de VRC est encore plus importante. Comme dit précédemment, les études portant sur la VRC présentent une variabilité assez importante dans les méthodologies de stimulation et de mesure (cf. Section 3.3 Méthodes d'étude de la vasoréactivité cérébrale du Chapitre 3). Par conséquent, il est fréquent de rencontrer des résultats contradictoires dans la littérature. Par exemple, selon certaines études, l'altération de la VRC chez les patients atteints de la MA serait plus prononcée dans les régions cérébrales rostrales (Gao et al., 2013), incluant le cortex préfrontal, le cortex cingulaire antérieur, et l'insula (Yezhuvath et al., 2012). Alors que selon d'autres études, l'altération serait plus prononcée dans les régions postérieures, incluant les cortex cingulaire, pariétal et occipital (Cantin et al., 2011).

Par ailleurs, il existe une corrélation négative entre les capacités cognitives des patients MCI ou Alzheimer et la VRC (Cantin et al., 2011; Richiardi et al., 2015). Par exemple, les scores au MMSE (qui représente une évaluation cognitive globale) semblent corréler spécifiquement avec les régions du DMN chez les patients, conformément aux résultats d'études en IRMf de repos (resting state) qui ont montré une diminution de connectivité fonctionnelle entre ces mêmes régions (Richiardi et al., 2015). De même,

Cantin et al., (2011) ont montré une corrélation entre les scores au Mini Mental State Evaluation (MMSE) et plusieurs régions corticales, pendant qu'une autre étude a montré une corrélation plus spécifique entre le lobe frontal et les scores en dénomination d'images (test langagier du Boston Naming Test) (Yezhuvath et al., 2012).

4 Effet du vieillissement sur l'IRMf en contraste BOLD et en signal ASL- implications méthodologiques

Mis à part l'enjeu clinique que représente l'étude de la perfusion cérébrale et son lien avec le déclin cognitif dans le vieillissement, nous retrouvons également un enjeu méthodologique fondamental qui réside dans l'interprétation du signal IRMf (censé refléter la réponse hémodynamique cérébrale). En effet, dans le chapitre précédent, nous avions vu que l'estimation du signal BOLD tenait compte d'autres paramètres hémodynamiques, qu'ils soient statiques comme le VSC ou dynamiques comme le DSC et la VRC. Ces paramètres présentent une variabilité intra et interindividuelle et sont sensibles à l'effet de l'âge (D'Esposito, Deouell, & Gazzaley, 2003; Grady & Garrett, 2014; Leenders et al., 1990; Veldsman, Cumming, & Brodtmann, 2015). Or, cette variabilité n'est pas prise en compte par les logiciels de traitement et d'analyse d'images en IRMf, puisque le modèle statistique utilisé pour déterminer si la réponse hémodynamique du sujet est significativement différente du modèle théorique suppose que tous les sujets présentent la même réponse hémodynamique à un stimulus neuronal donné (Friston et al., 1994 ; Friston, Frith, Frackowiak, & Turner, 1995 ; Penny, Friston, Ashburner, Kiebel, & Nichols, 2011).

Ainsi, l'altération de la VRC, qu'elle soit dans un contexte pathologique comme les AVC ou simplement dans le contexte du vieillissement, peut entrainer une modification de couplage neurovasculaire et avoir des conséquences importantes sur l'interprétation des cartes d'activation en IRMf (Bouvier et al., 2015; Cantin et al., 2011; Krainik, Hund-Georgiadis, Zysset, & von Cramon, 2005; P. Liu et al., 2013; Lu et al., 2011; Raut, Nair, Sattin, & Prabhakaran, 2016; Riecker et al., 2003; Veldsman et al., 2015). En effet, lors d'une tâche d'encodage en mémoire épisodique, nous avons pu observer des patterns d'activation fonctionnelle différents pour les personnes âgées après correction du signal IRMf-BOLD par les données de VRC (P. Liu et al., 2013). Dans la Figure 14, les auteurs montrent que les régions qui apparaissent être en hypoactivation dans les cartes

d'activation BOLD classiques (gyrus lingual, gyrus temporal médian et aire visuelle primaire) ne le sont pas en réalité (cartes CVR-Corrected). De plus, le niveau d'activation (en termes d'amplitude et d'étendue) au niveau du gyrus temporal supérieur et du gyrus frontal inférieur droit est en réalité plus important. Plus encore, de nouvelles activations sont détectées au niveau du thalamus, des aires visuelles associatives, et du gyrus frontal inférieur gauche. Tout ceci signifie que le signal IRMf avait été sous-estimé en partie à cause de la diminution de la VRC (P. Liu et al., 2013).

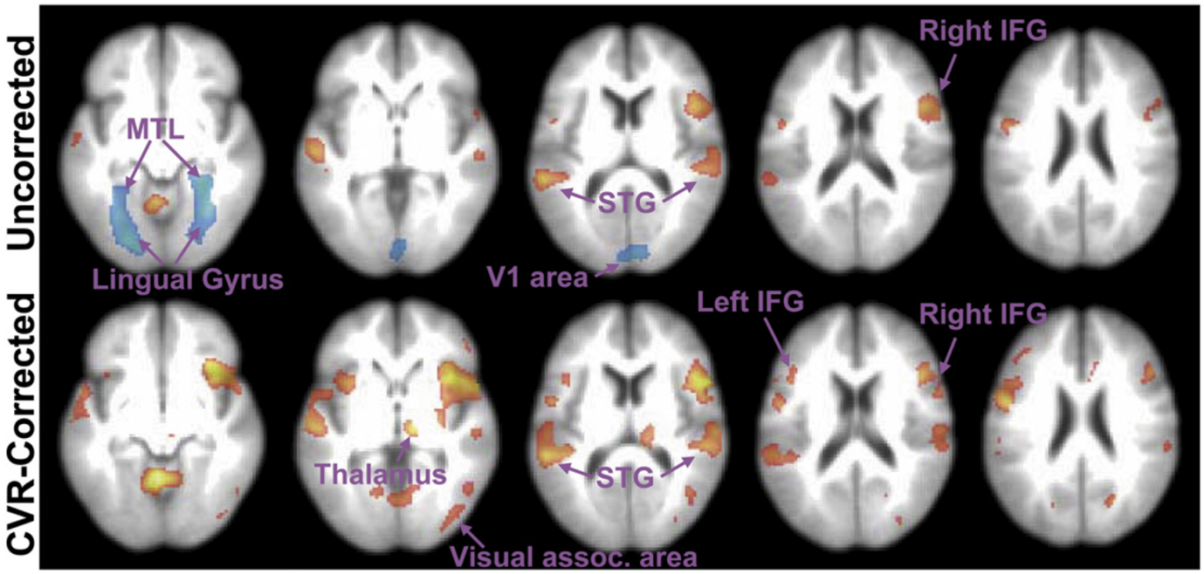


Figure 14. Résultats d'activation en IRMf à une tâche d'encodage chez des participants âgés avant (panneau du haut) et après correction du signal BOLD par les données de vasoréactivité cérébrale (panneau du bas). Les zones rouges sont les régions pour lesquelles il y a eu une augementation d'activation avec l'âge. Les zones bleues sont les régions pour lesquelles il y a eu une diminution d'activation avec l'âge (P. Liu et al., 2013).

Ceci serait principalement dû au fait que les personnes âgées ont plus de difficultés à moduler leur réponse hémodynamique durant une tâche cognitive donnée. Par conséquent, le signal BOLD présentera moins de variabilité entre les conditions tâche vs. contrôle, et moins de variabilité également entres les différentes régions cérébrales (Grady & Garrett, 2014). Cette variabilité du signal BOLD serait même prédictrice de la performance cognitive des sujets.

De même, le signal ASL est affecté par le vieillissement (Y. Liu et al., 2011). En effet, les altérations morphologiques et fonctionnelles de la vascularisation cérébrale (cf. 4. 2. Effet de l'âge sur la structure et la fonction vasculaire dans ce chapitre) constituent des biais méthodologiques dans la mesure du DSC en ASL. Par exemple, la tortuosité des

vaisseaux va contribuer à l'augmentation de du TTA (cf. 3.5.3. L'ASL pseudo-continu (pCASL) du chapitre 3) conduisant à une sous-estimation du DSC, puisque toute la quantité de sang marquée n'aura pas eu le temps d'arriver à la zone de marquage au moment des acquisitions des images fonctionnelles. L'efficacité de marquage sera également diminuée puisque le temps de marquage est fixe, alors que le flux de sang sera plus faible chez les personnes âgées (Aslan et al., 2010). Nous avons également vu que la BHE présentait des modifications structurelles et fonctionnelles qui contribuent également à la modification de la dynamique d'échange entre le sang artériel marqué et le tissu cérébral. Cependant, ces biais potentiels ne signifient pas que la réduction de DSC est un artéfact de mesure, puisque même après correction pour ces facteurs confondants, la réduction du DSC persiste (Y. Liu et al., 2011). Ce qu'il faudrait plutôt retenir, est que ces biais doivent être pris en compte dans l'interprétation des études quantitatives, sans pour autant remettre systématiquement en question les résultats d'un point de vue qualitatif.

En conclusion, le vieillissement entraîne des modifications structurelles et fonctionnelles de la vascularisation cérébrale. Ces modifications ont des conséquences importantes sur la perfusion cérébrale, le fonctionnement cognitif et peuvent entraîner des biais d'interprétation dans les études en IRM fonctionnelle. De plus, la diminution de DSC et de VRC peut constituer un indicateur de santé vasculaire potentiellement utile dans la détection précoce de pathologies neurodégénératives. Les principales perspectives de recherche dans ce travail de thèse étaient de: 1) caractériser les modifications du DSC et de la VRC dans le vieillissement et leurs répercussions sur les capacités cognitives ; 2) intégrer les données hémodynamiques dans l'interprétation des cartes d'activations en IRMf. Seul le premier point sera étudié et abordé dans la partie expérimentale de ce manuscrit de thèse, le deuxième point restera en perspective de travail et sera discuté dans le chapitre 8.

Chapitre 5: Effet de l’âge sur la production lexicale et le traitement sémantique – Approche comportementale et neuropsychologique

Lors des chapitres 1 et 2, nous avons vu que le processus de production lexicale impliquait des composantes cognitives purement langagières ainsi que des composantes cognitives non langagières. Dans le chapitre 2, nous avons également vu que la plainte des personnes âgées concernant la production lexicale faisait toujours débat. Par conséquent, le point de départ de ce projet de recherche a été d'objectiver les difficultés cognitives liées au processus de production lexicale avec l'âge au niveau comportemental et neuropsychologique. Puis, nous avons exploré les éventuelles modifications des patterns d'activations fonctionnelles qui y seraient associées, grâce à l'IRMf cognitive.

Il est à noter que 83 personnes âgées de 30 à 84 ans ont participé à l'étude comportementale (Étude1). Parmi ces participants, seuls 31 ont poursuivi l'étude avec le protocole IRM (pour cause de contre-indications à l'examen IRM, ou de désistement). Compte tenu de la distribution des données recueillies pour chaque étude, l'approche méthodologique du traitement des données et de l'analyse statistique sera différente dans les trois études. Ainsi, la caractérisation des changements au niveau comportemental intègre l'âge comme variable continue dans l'analyse des données de 72 participants (Étude 1). Par contre, au niveau cérébral celle-ci se fait par comparaison de deux groupes d'âges (adultes sains jeunes vs. adultes sains âgés). La répartition des participants dans les groupes d'âges ne sera pas identique dans les études 2 et 3, car des participants, pas forcément les mêmes, ont dû être exclus de chaque analyse (données manquantes et/ou sujets déviants). Cependant, cette répartition reste tout de même similaire, et permet une mise en relation des résultats globaux.

L'étude 1 est décrite dans l'article ci-dessous. Cet article a été publié dans une revue internationale à comité de lecture. Le bilan neuropsychologique est présenté plus en détails dans l'annexe 1. Des détails de l'analyse statistique qui sont indiqués en « matériel supplémentaire » dans l'article sont disponibles en annexe 2.

Étude1 : Effet différentiel de l'âge sur le processus de production lexicale et sur le traitement sémantique : Approche par modèles linaires à effets mixtes

1 Résumé

Nous avons mené une étude comportementale visant à explorer l'effet du vieillissement normal sur la production lexicale et le traitement sémantique. 72 participants sains ont effectué quatre tâches comportementales: 1) une tâche de dénomination d'images (reflétant le processus de production lexicale); 2) une tâche d'associations sémantiques non verbales (association d'images reflétant le traitement sémantique); 3) une tâche de jugement de parité numérique; 4) et enfin une tâche de jugement de couleurs afin d'évaluer la vitesse de traitement perceptif et cognitif généralisé. Les performances des participants ont été mesurées en termes de nombre de bonnes réponses, et de temps de réponses (TR, ms) pour les bonnes réponses uniquement. L'évolution des TR avec l'âge a été analysée en utilisant un modèle linéaire mixte incluant l'âge comme variable continue. Les nombres de bonnes réponses ont été analysés en utilisant un modèle mixte généralisé. Tous les participants ont bénéficié d'une évaluation neuropsychologique couvrant le domaine verbal, les fonctions exécutives et la mémoire. Des intervalles de confiance ont été prédits pour les scores neuropsychologiques de chaque test, pour les âges de 30 et 80 ans. Pour toutes les tâches comportementales, nous avons retrouvé un rallongement significatif des TR. Par contre, en tenant compte du ralentissement cognitif généralisé (tâche de jugement numérique), nous avons observé une amélioration des TR en dénomination d'images, contrairement à la tâche d'association sémantique dont le taux de ralentissement a été de 1,01% par an. Au vu des scores neuropsychologiques, nos résultats suggèrent : (a) une automatisation du processus de production lexicale avec l'âge, et au contraire, un traitement sémantique plus difficile, sans être pour autant déficitaire ; (b) le ralentissement observé au niveau des TR en dénomination d'images serait probablement dû au ralentissement cognitif généralisé et suggère une indépendance des processus sémantiques impliqués dans la tâche d'associations sémantiques.

La production lexicale, telle qu'évaluée par la tâche de dénomination d'images, était préservée probablement grâce à la compensation des processus automatiques. Nous suggérons également un ralentissement des traitements sémantiques, même dans le vieillissement normal.

Mots clés : production lexicale, traitement sémantique, vieillissement cognitif, comportement, neuropsychologie, modèles linéaires mixtes.

Behavioral evidence for a differential modulation of semantic processing and lexical production by aging. A full linear mixed-effects modeling approach

2 Abstract

The effect of normal aging on the lexical production and semantic processing was evaluated in 72 healthy participants. Four tasks were used, Picture Naming, Picture Categorization, Numerical and Color Judgment. Behavioral performances were analyzed using a full linear mixed-effects modeling. The dependence of reaction time and correct responses with age was modeled using mixed-effects models (linear for reaction time and generalized-linear for correct responses). Participants underwent neuropsychological testing for verbal, executive and memory functions. Predictive confidence intervals were provided for neuropsychological scores for the ages of 30s and 80s. The dependence of the scores of the neuropsychological tests with age was modeled using generalized linear models, separately for each test. The Age was considered as a continuous dependent variable. Our results showed significant effect of age for all tasks, with increased reaction times. After parceling out the non-specific cognitive decline, as reflected by the increased RTs in the Color Judgment task, we observed that aging was associated with reduced RTs for Picture Naming. We also found that after taking into account non-specific cognitive slowdown, the rate of RTs increase for Picture Categorization was 1.01% per year, suggesting increased difficulty to perform this task as getting older. Behavioral data were interpreted in relation with neuropsychological scores. Our results suggest that (a) naming becomes more automatic and semantic processing slightly more difficult with age, and (b) a non-specific general slowdown of cognitive processing occurs with age.

Lexical production, as explored with Picture Naming, remained unaltered, based on compensatory automatic processes. We also suggest possible slowdown of semantic processing, even in normal aging.

Key words: aging, picture naming, semantic processing, healthy, full linear mixed-effect modeling

AGING, NEUROPSYCHOLOGY, AND COGNITION, 2016
http://dx.doi.org/10.1080/13825585.2016.1257100

Routledge
Taylor & Francis Group

Behavioral evidence for a differential modulation of semantic processing and lexical production by aging: a full linear mixed-effects modeling approach

Naïla Boudiaf[a,b], Rafael Laboissière [a,b], Émilie Cousin[a,b,d], Nathalie Fournet[a,c], Alexandre Krainik[d,e] and Monica Baciu[a,b]

[a]Université Grenoble Alpes, LPNC, Grenoble, France; [b]CNRS, LPNC UMR 5105, Grenoble, France; [c]Université Savoie Mont Blanc, LPNC, Chambéry, France; [d]UMS IRMaGe, IRM 3T Recherche, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France; [e]GIN-Neuroimagerie Fonctionnelle et Perfusion Cérébrale, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France

ABSTRACT

The effect of normal aging on lexical production and semantic processing was evaluated in 72 healthy participants. Four tasks were used, picture naming (PN), picture categorization (PC), numerical judgment (NJ), and color judgment (CJ). The dependence of reaction time (RT) and correct responses with age was accounted by mixed-effects models. Participants underwent neuropsychological testing for verbal, executive, and memory functions. The RTs increase significantly with age for all tasks. After parceling out the non-specific cognitive decline, as reflected by the NJ task, the RT for the PN task decreases with age. Behavioral data were interpreted in relation with neuropsychological scores. Our results suggest that (a) naming becomes more automatic and semantic processing slightly more difficult with age, and (b) a non-specific general slowdown of cognitive processing occurs with age. Lexical production remained unaltered, based on compensatory automatic processes. This study also suggests a possible slowdown of semantic processing, even in normal aging.

ARTICLE HISTORY
Received 26 May 2016
Accepted 7 October 2016

KEYWORDS
Aging; picture naming (PN); semantic processing; healthy; full linear mixed-effect modeling

1. Introduction

Older people encounter difficulties to retrieve names of people, places, and objects (Connor, Spiro, Obler, & Albert, 2004; Evrard, 2002; Izaute, 1999; Nicholas, Barth, Obler, Au, & Albert, 1997), and they experience tip-of-the-tongue situations, the feeling of knowing what they want to say but without being able to say it (Burke, MacKay, Worthley, & Wade, 1991; Gollan & Brown, 2006). McKenna and Warrington (1980) showed that older are less accurate and slower than young adults to name objects and faces. Verhaegen and Poncelet (2013) suggested that these difficulties occur about the age of 70 or even earlier (Connor et al., 2004) (McKenna & Warrington, 1980; Tsang & Lee, 2003; Verhaegen & Poncelet, 2013). However, other studies claim that language is preserved or even improved with age (Goulet, Ska, & Kahn, 1994; Meyer & Federmeier,

CONTACT Monica Baciu monica.baciu@univ-grenoble-alpes.fr
Supplemental data for this article can be accessed here.
© 2016 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

2010; Rami et al., 2008; Ramscar, Hendrix, Shaoul, Milin, & Baayen, 2014; Verhaeghen, 2003) due to increase of verbal knowledge and linguistic abilities trough the lifespan (Deary et al., 2009). Additionally, automatic language processes, word recognition, and semantic skills seem to remain intact during aging (Burke & Mackay, 1997; Burke & Yee, 1984; Shadden, 1997). However, given the relative high frequency of naming deficit occurring with age, it appears that the lexical level might be affected by age and several possible explanations, linguistic or non-linguistic, can be mentioned.

The non-linguistic explanations suggest that naming difficulties are indirect due to other cognitive processes that interact with language. For instance, word generation deficit would be induced by decline in executive functions (Craik & Byrd, 1982) and/or processing speed (Salthouse, 1996). This decline is due to aging-related anatomical disorganizations within the frontal lobes (Moscovitch & Winocur, 1992; Raz, Rodrigue, & Haacke, 2007; Ullman & Pierpont, 2005; West, 2000). The general slowing theory attributes the cognitive decline to a decrease of information processing speed (Myerson, Ferraro, Hale, & Lima, 1992; Salthouse, 1996) and of cognitive inhibition, i.e., the mental ability to tune out stimuli that are irrelevant to the task at hand (Hasher, Lustig, & Zacks, 2007; Lustig, Hasher, & Zacks, 2007). For example, naming deficits are attributable to difficulties in selecting an appropriate word target among other competitors (Astell & Harley, 1996). It has also been shown that a decline in attention or in working memory capacity leads to difficulties in performing complex linguistic tasks (Burke & Shafto, 2008; Murphy, Craik, Li, & Schneider, 2000).

The linguistic explanations suggest that lexical production difficulties are rather due to deficit of one of the components involved in the lexical production process. According to theoretical models of lexical production (Caramazza, 1997; Dell & O'Seaghdha, 1992; Ferrand, 1997; Indefrey, 2011; Indefrey & Levelt, 2004; Levelt, 1989, 1992, 1993; Levelt, Roelofs, & Meyer, 1999), one can distinguish three main components: (a) semantic (access to knowledge about the world, or concepts); (b) lexical (access to the lexical tag of each concept); (c) and phonological (recollect appropriate phonemes for each lexical tag). Additionally, the overt lexical production requires phonetic encoding and articulation. Many studies suggested deficit in the phonological access during normal aging (Astell & Harley, 1996; Stine-Morrow & Miller, 2009). This phenomenon is well reflected in the tip-of-the-tongue states. In this case, the phonological cueing, typically by giving the first syllable, is very efficient (Burke et al., 1991). In fact, it has been suggested that naming difficulty in healthy aging would reflect phonological impairment whereas in pathological aging it rather reflects semantic impairment. Indeed, the phonological level is much more vulnerable than the semantic level (Burke et al., 1991; MacKay & James, 2004). Since the latter benefits from rich network connections between all concepts sharing the same characteristics, it is more robust (Thornton & Light, 2006).

Next to these two types of explanations of naming decline with age, a third possible explanation can be mentioned and related to semantic memory defined by Tulving (1972) as the amount of general information, including verbal, accumulated over the lifespan (McRae & Jones, 2013; Tulving, 1972). Indeed, the semantic memory plays a central role in our ability to communicate with others (Moritz-Gasser, Herbet, & Duffau, 2013). After the age of 60, the encoding and the retrieval of new information become

challenging for both episodic and semantic memory (Dixon & de Frias, 2004; Lövdén et al., 2004), and after the age of 70 a semantic decline might occur (Verhaegen & Poncelet, 2013). In fact, the notion of "semantic deficit or impairment" may refer to different mechanisms: (a) loss of stored concepts due to neural degeneration; (b) difficulties in accessing semantic concepts (Mirman & Britt, 2014), and (c) over-activation (Hsiao, Schwartz, Schnur, & Dell, 2009) or excessive inhibition of neurons (Gotts & Plaut, 2002). These three mechanisms result in the impairment of semantic retrieval and association processes. Even though these mechanisms are generally mentioned by the literature to describe cognitive changes in pathological aging, it is worth noting that the semantic preservation theory is generally based on unimpaired accuracy for tasks requiring semantic judgment, but without taking into account response latencies (Duarte & Robert, 2014; Gamboz, Coluccia, Iavarone, & Brandimonte, 2009; Giffard et al., 2001; Huang, Meyer, & Federmeier, 2012; Rami et al., 2008). For instance, Glisky (2007) reported a possible slowdown in accessing knowledge about words and names even if the semantic system seemed preserved (Glisky, 2007). Furthermore, Duarte and Robert (2014) suggested that healthy older adults' naming performances might be affected by organizational changes in accessing concepts. By using a picture naming (PN) task, authors showed that the semantic features of items have an effect on naming accuracy in older healthy adults, as well as in Alzheimer's disease patients, compared to younger adults. Indeed, older healthy adults and Alzheimer's disease patients showed higher naming scores for items designing non-living entities poor in semantic features. Additionally, Alzheimer's disease patients were better when they had to name items designing living entities rich in semantic features (Duarte & Robert, 2014). Another study showed that normal aging affected the dynamics of semantic processes as well (Valente & Laganaro, 2015). These results suggest that semantic features and semantic processes might be disorganized in pathological aging but also, to a lesser extent, in normal aging. In summary, semantic processes' modifications in normal aging are still under debate and are worth further attention, especially in the lexical production process.

In this study, we have used a behavioral approach to evaluate the effect of normal aging on lexical production (retrieval and generation) and on semantic processing, while taking into account the general cognitive level. Specifically, we used a PN to test the lexical production and a picture categorization (PC) task to evaluate the semantic processing. To assess the general cognitive level and low-level perceptual processes, we have additionally used two adjuvant or supplementary tasks, a numerical judgment (NJ) to test for the general cognitive level and a color judgment (CJ) to evaluate the low-level perceptual processes. As a methodological approach, we have used a statistical analysis in order to model the variability of behavioral data (RTs and accuracy) according to age and using the linear mixed-effects to account for subjects' random effects.

This statistical approach allowed the interpretation of lexical production and semantic processing results, in relation with the general cognitive processing. Additionally, all participants underwent a neuropsychological evaluation to obtain complementary data, which might be helpful to interpret behavioral results. This evaluation consisted of executive, verbal, and memory testing according to age. Based on results to these tests, we predicted confidence intervals for neuropsychological scores in the 30s and the 80s. To our knowledge, no other previous study used this methodological approach;

by using it, we expect bringing out differential aging effects on naming and semantic processing.

2. Material and methods

2.1. *Participants*

We examined 72 healthy participants, 37 females and 35 males, aged between 30- and 84-year old (M = 58.26, SD = 16.03 years). All participants had high sociocultural level (9–13 years of formal education), as determined by Poitrenaud Questionnaire (Poitrenaud, 1995). They were right handed according to the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971) and were French native speakers. Participants were recruited through announcements posted online and through aging associations of older adults. All participants gave their informed written consent for the study. The local ethics committee approved the study, which was conducted in accordance with the Code of Ethics of the World Medical Association (Helsinki Declaration) for experiments involving humans.

2.2. *Experimental procedure*

The same experimenter administered the entire behavioral and neuropsychological protocol to all participants in the same order, so as to provide identical instructions to all participants, and avoid bias attributable to experimenter conduct (Podsakoff, MacKenzie, Lee, & Podsakoff, 2003). Task instructions were also displayed on the computer screen just before the experiment, so as to ensure that the participants understood what they were supposed to do. The whole protocol (behavioral and neuropsychological) took around 90 min. The procedure began with the behavioral testing (in order to minimize fatigue and any negative effect on processing speed), followed by the neuropsychological testing. Behavioral testing was performed in the following order: (i) PN (lexical production task); (ii) non-linguistic cognitive tasks (NJ and CJ) administered in a counterbalanced order so as to avoid training effects during these tasks; and (iii) PC (semantic processing task). We have used E-prime software 2 Pro 2.0.10 (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA) to present stimuli. For PN, the percentage of correct responses (%CR, accuracy) and the mean response times (RTs) (i.e., delay between stimulus onset and speech initiation), were determined manually by the experimenter. The RTs were computed only for the correct responses. For the other tasks, CR and RT were directly provided by the E-prime software.

2.2.1. *Behavioral testing*

Picture naming. Lexical production was explored via a PN task based on the DO80 database (Metz-Lutz, Kremin, & Deloche, 1991) comprising 80 stimuli (black and white drawings of objects and animals, see Figure 1(a)). Eighty stimuli were thus presented, each lasting about 3 s (according to participants' speed, with a maximum limited at 5 s) and separated by a 600 ms fixation cross. Participants were asked to overtly name the picture as accurately and quickly as possible. Oral responses were recorded using the recording option of E-prime software and a microphone (Behringer XM8500). Therefore, we obtained recording for each stimulus, where the time zero of the recording

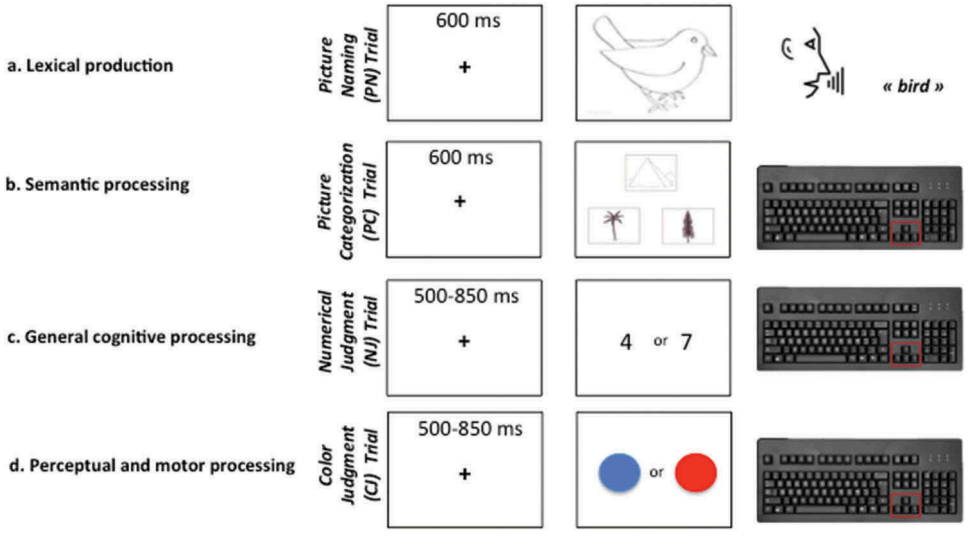


Figure 1. Schematic illustration of trials for each experimental condition. [To view this figure in color, please see the online version of this journal.]

corresponded to the image onset. Once the participant generated the right word, the experimenter pressed a button on the computer keyboard to trigger the next stimulus. If the participant was unable to find the target word (absence or error production) the experimenter provided the first syllable as a phonemic cue, in order to avoid a feeling of failure in participants. PN lasted about 5 min. A graphic illustration of PN is presented in Figure 1(a).

Picture categorization. Semantic processing was tested using the clinical Pyramid Palm and Tree Test (Howard & Patterson, 1992). During PC, participants were asked to perform semantic associations with stimuli comprising three images each. Fifty-two stimuli were presented (black and white simple drawings of objects and animals), each lasting approximately 6 s (depending on participants speed with a maximum limited at 7 s) and separated by a 600 ms fixation cross. Each stimulus was represented by a top image (target image) and two bottom images (choice images). Participants had to determine which of the two bottom images was the most semantically related to the target (top). They gave manual responses by pressing two keyboard buttons, the right arrow (to choose the image located at the right) and the left arrow (to choose the image located at the left), using their right index and middle fingers. When participants pressed the response button, the next stimulus was triggered. The total duration of PC was approximately 7 min. A graphic illustration of the PC task is represented in Figure 1(b).

Numerical judgment. To assess the general cognitive processing and speed, we used a parity judgment task, similar with Verhaegen and Poncelet (2013). Indeed, parity information is extracted from simple arithmetical semantic memory and does not require explicit calculation processes (Dehaene, Bossini, & Giraux, 1993). Therefore, this task appears to be suitable as a non-specific cognitive control task. We used 48 stimuli

ranging from 2 to 9, excluding 0 and 1 since they are associated with a specific processing (Dehaene et al., 1993). Forty-eight stimuli were presented, each lasting less than a second (depending on participants speed, with a maximum limited at 3 s). Stimuli were presented pseudo-randomly, i.e., each stimulus appeared on a computer screen pseudo-randomly so that all digits appear an equal number of times, and that the same digit does not appear more than 4 times in a row. Digits were separated by a fixation cross that was displayed for 500–850 ms, in increments of 50 ms. Each duration was randomly selected for each stimulus. Participants were asked to determine, as quickly and accurately as possible, whether the digit before them was even or odd. They gave their responses by pressing one of two keyboard buttons using their right index or middle finger: the right arrow for an even number and the left arrow for an odd number. When participants pressed the response button, the next stimulus was triggered. The total duration of the NJ task was less than 60 s. All participants underwent a training session. A graphic illustration of the NJ is presented in Figure 1(c).

Color judgment. Since lexical production and semantic processing were assessed with tasks that both rely on visual stimuli and elicited motor responses, we used another control task for perceptive and motor processes slowdown (Clifford, Holmes, Davies, & Franklin, 2010). We used 24 stimuli comprising either a red or blue disk. Similarly to NJ, stimuli were presented pseudo-randomly up to four times in a row, for less than 1 s (depending on the speed of a given participant with a maximum limited at 3 s). Disks were separated by a fixation cross. The fixation cross was displayed for 500–850 ms, in increments of 50 ms; each duration was randomly selected for each stimulus. Participants were asked to indicate, as quickly and accurately as possible, whether the disk on the screen was blue or red. They did this by pressing two keyboard buttons, one for blue (right arrow) and another for red (left arrow), using their right index and middle fingers. When participants pressed the response button, the next stimulus was triggered. The total duration of CJ was less than 60 s. All participants underwent a training session. A graphic illustration of the CJ is presented in Figure 1(d).

2.2.2. *Neuropsychological testing*

Neuropsychological testing was based on standardized tests that are validated for healthy adult populations (18 years of age and above) and used in clinical practice. The scores were interpreted by a neuropsychologist according to the norms determined for each test. Neuropsychological testing was intended to investigate verbal, memory and executive domains, key functions of interest in our study. Verbal abilities were investigated with: (a) vocabulary and verbal intelligence, Mill–Hill vocabulary scale (Deltour, 1993) to measure vocabulary and verbal intelligence levels, and (b) verbal automatisms test (Beauregard, 1971) to investigate automatic language and overlearned semantic information. Frontal functions were evaluated with: (a) Trail Making Test part A (TMT-A) and part B (TMT-B) (Tombaugh, 2004) to measure visual search speed, scanning, processing speed, as well as mental flexibility, respectively; (b) Digit Span Memory Test (Hoppe, Müller, Werheid, Thöne, & von Cramon, 2000; Werheid et al., 2002) to evaluate the short term and working memory, and (c) Frontal Assessment Battery (FAB) (Dartinet & Martinaud, 2005; Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon, 2000) to evaluate frontal efficiency. Furthermore, we assessed the global cognitive functioning, the level of anxiety

and depression and memory. The global cognitive functioning was tested with the Mini Mental State Evaluation (MMSE, Folstein, Folstein, & McHugh, 1975; Kalafat, Hugonot-Diener, & Poitrenaud, 2003). The level of anxiety and depression were assessed with the Hospital Anxiety and Depression scale (HAD, Zigmond & Snaith, 1983). Episodic memory, with learning and recall, was tested with the 5 words of Dubois' test (5WD, Dubois et al., 2002). Finally, the McNair questionnaire (self-assessment complaints) (McNair & Kahn, 1984) was used to evaluate non-specifically and subjectively (reported by the participants) the incidence of memory and language complaints in the daily life.

2.3. *Data processing and statistical analysis*

2.3.1. *Age distribution in the cohort*

The age distribution in the cohort was tested against the hypothesis of uniform distribution using the one-sample, two-sided Kolmogorov–Smirnov (KS) test, as provided by the function ks.test (Marsaglia, Tsang, & Wang, 2003) of the R software (R Core Team, 2016).

2.3.2. *Neuropsychological scores*

The dependence of the scores of the neuropsychological tests with age was modeled using generalized linear models (GLM), separately for each test. The age was considered as a continuous independent variable. The dependent variable was the score, normalized between 0 (minimum possible outcome) and 1 (maximum possible outcome). Since the dependent variable is bounded but does not correspond to a "number of correct responses," the quasi-binomial distribution, with the associated logistic function, was used in the GLM function (Hastie & Pregibon, 1992) of the R software.

The scores predicted by the model between the minimum age (30 years) and the maximum age (84 years) in the cohort were obtained using the GLM·predict function. Standard deviations on these predictions were also obtained and, under the assumption of normal distribution in the transformed logit values, the 95% confidence intervals (CI) were computed in the proportion values space. The variation of the score across the range of ages in the cohort was tested by verifying whether the 95% prediction CIs for ages 30 and 84 years overlap or not.

2.3.3. *Behavioral data*

The dependence of the outcomes of the behavioral tasks (reaction time (RT) and number of correct responses) with age was modeled using mixed-effects models (linear for RT and generalized-linear for correct responses). As with the neuropsychological tests, the age of the participant was considered as a continuous independent variable. The task was considered to be a fixed effect of the model, with four levels (CJ, NJ, PN, and PC). An interaction term age*task was included for accounting for different age-dependent slopes for each task. The propensity of the participants for having a global performance in all tasks above or below the predicted values was considered as a random effect in the model (Kuznetsova, Brockhoff, & Christensen, 2015). This is akin to a repeated-measures modeling and allows for parceling out the individual differences in the cohort.

The logarithmic value of the RT was the dependent variable of a linear mixed-effects model. For each task and for each participant, the average value of log(RT) was

computed. The adequacy of using logarithmic values for RT, instead of the raw values, can be confirmed by verifying the skewness of the distribution of the residuals of the model (see Supplementary Material, Section 5, for details). Furthermore, it has been shown that response latencies of young and old subjects in cognitive tasks have a multiplicative relationship (Cerella, 1985). This can be better accounted by a linear model relating age to log(RT), instead of RT. Model fitting was done with the lmer function of R's lme4 package (Bates, Mächler, Bolker, & Walker, 2015). The *post hoc* hypothesis on the age-dependent slopes predicted by the model were tested with function glht of R's package multcomp (Hothorn, Bretz, & Westfall, 2008), with the *p*-values of the simultaneous tests adjusted by the Shaffer method.

The numbers of correct responses were modeled with a generalized linear model and were assumed to be binomially distributed, with a logistic link function. The fixed- and random-effect factors are the same as described above for the log(RT) model.

3. Results

3.1. *Age distribution in the cohort*

In the present study, age was considered as a continuous independent variable when conducting the statistical tests on the neuropsychological and behavioral outcomes. One of the benefits of this approach is that there is no need to separate the participants into two age groups ("young" vs. "old," for instance) with the additional arbitrariness of introducing age thresholds for each group. On the other hand, such an approach works better when the continuous independent variable is uniformly distributed. Even though this is not strictly true for our cohort, a KS test revealed no significant deviation from the theoretical uniform distribution ($D = 0.143$, $p > 0.10$, see Supplementary Material, Section 2.2 for details).

3.2. *Neuropsychological tests*

The results of the GLM fitting for two selected neuropsychological tests (5WD and TMT-B) are shown in the right panel of Figure 2. The result for the 5WD test is a typical case of ceiling of scores, with no noticeable degradation with age. On the other hand, the TMT-B test modeling result represents a case where a significant dependence with age is found. The results for all the 13 tests considered in the present study are summarized in the left panel of Figure 2, where the 95% CI of the model predictions for age 30 and 84 years are shown (see Supplementary Material, Section 3, which contains the plots for all the 13 tests). There was no overlap of the 95% prediction CIs only for the VAB IQ, FAB, TMT-A, TMT-B, and HADdep tests. The CIs for the raw DS scores are also non-overlapping, but there is an almost perfect overlap when the scores are normalized for age.

3.3. *Behavioral tasks*

The model results for of the mixed-effects models relating log(RT) and the percentage of correct responses to the age of the participants and to the task are shown in Figure 3.

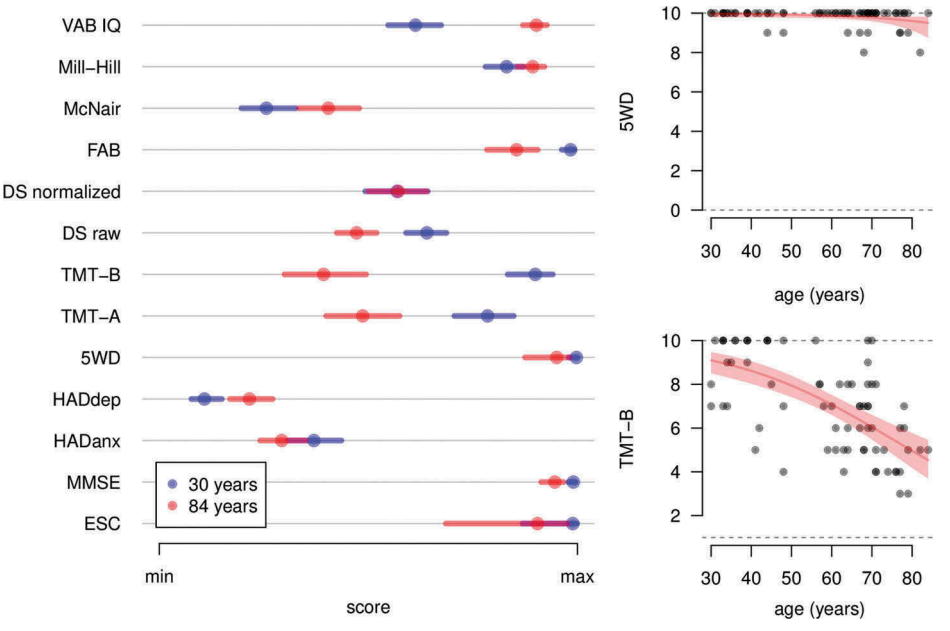


Figure 2. Aging effect on neuropsychological scores. (Right) Aging effect on the scores in the 5 words of Dubois (5WD) test and in the Trail Making Test part B (TMT-B). Each participant is represented by a dot. The red lines correspond to the scores predicted by the generalized linear model. The pink strips represent the 95% confidence intervals of the predicted scores across age. The horizontal dashed lines indicate the minimum and maximum scores for each test. (Left) Comparison of predicted scores at ages 30 and 84 years. The dots and the bars represent, respectively, the predicted values and their associated 95% confidence intervals at ages 30 years (blue) and 84 years (red), normalized between the minimum and maximum values for the corresponding test. The results for each test are shown on separate horizontal lines. [To view this figure in color, please see the online version of this journal.]

Regarding the percentage of correct responses, a ceiling effect for the CJ, NJ, and PN tasks was observed, with the logistic curves saturating at values above 97%, regardless of age. For the PC task, the model predicts a slight 3.7% decline with age between 30 and 84 years. However, the predicted 95% CI intervals for those two ages showed a substantial overlap, indicating that this decline with age in the PC task is not significant. See right panel of Figure 3.

The model fitting results for log(RT) are shown in the left panel of Figure 3. We tested the following hypotheses on the fitted parameter of the model:

(1) The RT for the NJ task is higher than the RT for the CJ task at age 30 years.
(2) The RT for the PN task is higher than the RT for the NJ task at age 30 years.
(3) The RT for the PC task is higher than the RT for the PN task at age 30 years.
(4) The RT changes with age for the CJ task.
(5) The RT dependence on age is similar for both CJ and NJ tasks.
(6) The RT changes with age for the PN task.
(7) The RT dependence on age for the PN task is smaller than that for the NJ task.

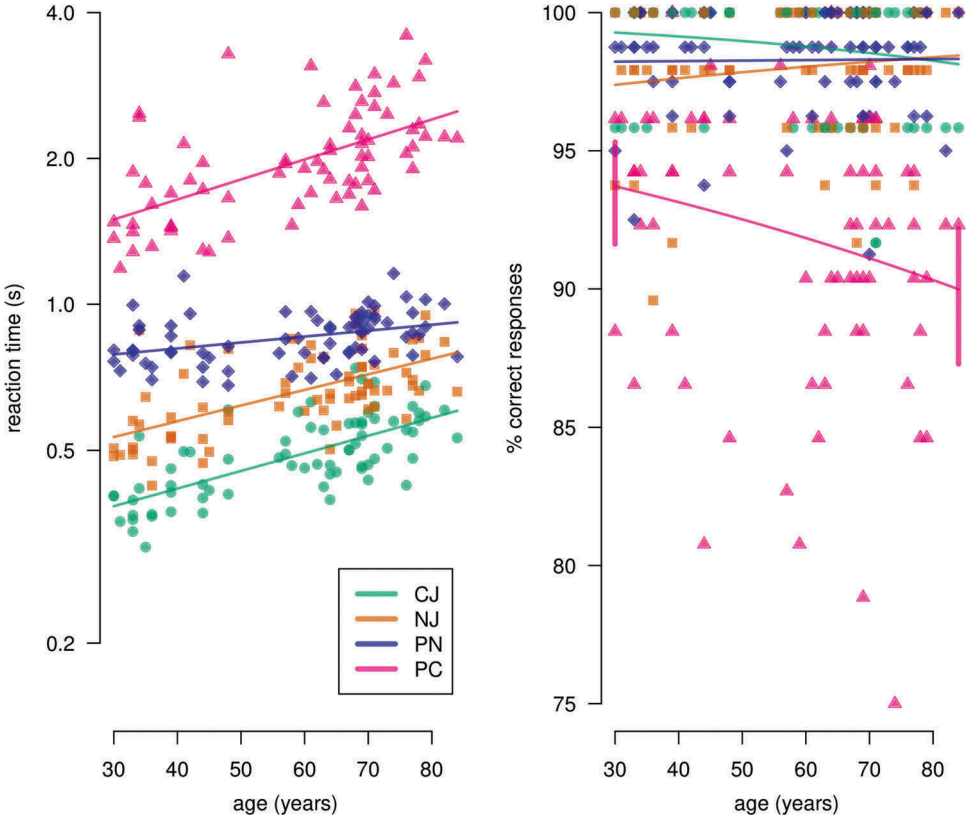


Figure 3. Aging effect on behavioral outcomes. Each point represents the latency (left panel) and the percentage of correct responses (right panel) for each participant and for each task. The lines represent the predicted values for the linear (latency) and generalized (correct responses) mixed-effects models. The vertical bars in the right panel correspond to the 95% confidence intervals of the predicted values at ages 30 and 84 years.

CJ: color judgment; NJ: numerical judgment; PN: picture naming; PC: picture categorization.
[To view this figure in color, please see the online version of this journal.]

(8) The RT dependence on age for the PC task is greater than that for the NJ task.

Hypotheses 1–3 test whether there are statistically significant differences in the offset RT across the task. This is indeed the case, with task CJ being the fastest, followed by NJ, PN, and PC, in that order, when the test is done at age 30 y. At this age, the difference in RT between tasks CJ and NJ is 149 ms ($z = 8.03$, $p < 0.001$), between tasks NJ and PN is 255 ms ($z = 17.5$, $p < 0.001$), and between tasks PN and PC is 708 ms ($z = 33.3$, $p < 0.001$).

Hypotheses 4–8 relate to the dependencies of log(RT) with age. We first verified that there was a significant dependency of log(RT) with age for the CJ task (hypothesis 4), which presented the lowest overall RT ($z = 7.22$, $p < 0.001$). There is no significant difference in the predicted slopes between the CJ and NJ tasks (hypothesis 5), therefore, we used NJ as the baseline task.

The slope for the PN task is significantly positive ($z = 2.41$, $p < 0.05$, hypothesis 6). However, it is significantly smaller than the slope of the NJ task ($z = 3.62$, $p < 0.001$, hypothesis 7). The difference in slope between tasks NJ and PC is only marginally significant ($z = 1.66$, $p < 0.10$, hypothesis 8).

From the model fitting results, the increase in RT with age for each task can be estimated. Note that, since the RT values are log-transformed, it is not appropriate to talk about linear increase of RT per year. Instead, we report here the rate of RT increase (in percentage) per year. Therefore, they were 0.84%, 0.65%, 0.33%, and 1.01%, for CJ, NJ, PN, and PC tasks, respectively.

4. Discussion

We combined a behavioral and neuropsychological approach and used an original statistical analysis, to evaluate the effect of aging on the lexical production and semantic processing. Our aim was to (a) identify possible lexical production decline given that subjective complaints for finding words is often reported by elderly in the daily life, (b) identify possible semantic processing deficit that might occur with advancing age, given that semantic processing changes might occur even in normal aging, and (c) understand the differential impact of aging and the mechanisms explaining these effects. The dependence of RT and number of correct responses with age was modeled using mixed-effects models (linear for RT and generalized-linear for correct responses). Similarly, the dependence of the scores of the neuropsychological tests with age was modeled using generalized linear models, separately for each test. Importantly, the age of the participant was considered as a continuous independent variable for both behavioral and neuropsychological scores. First of all, in terms of RT, all tasks were performed slower with age. Second, our main result indicates that after taking into account the general cognitive slowdown (NJ) observed with aging, the age showed opposite effects on the lexical production (PN) and semantic processing (PC), specifically, lexical production improved while the semantic processing declined with advancing aging, by assuming that the age-related slowdown is caused by general cognitive decline in all tasks, just with different relative effects on overall latencies.

According to theories of aging, the cognitive impairment with aging is explained by *"information-universal theories"* and *"information-specific theories"* (Valente & Laganaro, 2015). The typical example of the *"information-universal theories,"* which is the general slowing theory described by Salthouse (1996) justifying the inclusion of control low-level cognitive and perceptual tasks (NJ and CJ). Both control tasks showed significant aging effect in terms of RT, with a similar effect for both tasks thus suggesting similar mechanisms involved. These results are consistent with the general slowing theories (Burke & Shafto, 2008; Cerella, 1985; Myerson, Ferraro, Hale, & Lima 1992; Myerson, Hale, Chen, & Lawrence, 1997; Salthouse, 1996), which would affect non-specifically all cognitive domains (Birren, 1965; Cerella, 1985; Madden, Bennett, & Song, 2009; Myerson, Hale, Wagstaff, Poon, & Smith, 1990; Salthouse, 1985, 1996, 2000). Indeed, it has been shown that the perceptual-motor speed processing exhibit the same variance of the age-related performance for a broad range of cognitive tasks including language (e.g., Salthouse, 1985; cited by Burke & Shafto, 2008). Based on these findings, we chose to

use the NJ task latencies to define a new baseline in order to account for general cognitive processing slowdown.

The lexical production was evaluated with the PN task, which was performed accurately by all participants but showed increased latencies with age. The lack of significant decline in terms of accuracy is consistent with other studies (Goulet et al., 1994; Rami et al., 2008; Welch, Doineau, Johnson, & King, 1996), but inconsistent with others (Barresi, Nicholas, Connor, Obler, & Albert, 2000; Feyereisen, 1997; Tsang & Lee, 2003; Valente & Laganaro, 2015; Verhaegen & Poncelet, 2013). Our result may be attributable to a ceiling effect, due to the easiness of the task (Barresi et al., 2000). Indeed, the simplicity of stimuli and the high sociocultural level (Neils et al., 1995; Rami et al., 2008) of the participants included in this study might have played a role. However, the significant increase in RT was also observed in previous studies (McKenna & Warrington, 1980; Tsang & Lee, 2003; Verhaegen & Poncelet, 2013). Nevertheless, the interesting result is that after taking into account the general slowdown, as reflected by the NJ task RT, we found improvement of RT over a 54-year period. This means that the observed longer RTs are apparently due to general slowdown and that the proper lexical production process actually improves with age, consistently with the results of a previous study (Morrison, Hirsh, & Duggan, 2003). This finding is in accordance with the theories of language preservation and improvement with age (Deary et al., 2009; Goulet et al., 1994; Ramscar et al., 2014).

For semantic processing tested with PC, the effect of age was still more important in terms of RT even after taking into account the general slowing. Even if the slowdown in PC failed to reach significance, it is worth noting that we found a rate of RT increase of 1.01% per year (compared to only 0.33% for PN), which is more than three times the increase in PN RT. This result suggests that the semantic processing involved during categorization and association is affected even by normal aging. This finding is consistent with the study of Valente and Laganaro (2015) who showed that older participants might involve supplemental mechanisms during semantic processing in normal aging (Valente & Laganaro, 2015). Furthermore, we found a slight decrease in PC accuracy suggesting deficit in retrieving concepts as well, consistently with (Verhaegen & Poncelet, 2013). However, this decrease failed to reach significance and should be considered with caution. Notice that the difference in the PC, NJ, and CJ tasks may not be reliable and in this case, we could summarize the data pattern simply as: the age related decline is less pronounced for tasks with articulatory responses (PN) compared to tasks with manual responses (CJ, NJ, PC). However, the modality of response is only one among the several aspects in which the tasks differ.

Behavioral measures of lexical production and semantic processing may potentially bring a broad range of cognitive mechanisms into play, such as memory, attention and executive functions (Meier, Kapse, & Kiran, 2016). Furthermore, cognitive performances are sensitive to mood (Paterniti, Verdier-Taillefer, Dufouil, & Alpérovitch, 2002). These assumptions justify the inclusion of neuropsychological tests as a complementary approach in this study. First, it seemed important to verify that participants were cognitively unimpaired according to the neuropsychologist. Then, we aimed to see the evolution of different cognitive domains that may influence lexical production and semantic processing.

We used FAB (frontal efficiency) and TMT parts A and B (attention, processing speed, mental flexibility) as a reflection of executive functions. The DS test was used to measure short term and working memory, which can also be regarded as falling within the scope of executive functions (Miyake et al., 2000). As reported in Figure 3, these tests were better performed in the thirties than in the eighties, suggesting a general slowing of executive functions in older adults. As a matter of fact, executive functions are among the first cognitive processes to decline with aging, particularly for tasks requiring a high level of executive control (Bherer, Belleville, & Hudon, 2004; Milham et al., 2002; Nielson, Langenecker, & Garavan, 2002; Salthouse Atkinson, & Berish, 2003; Townsend, Adamo, & Haist, 2006). This goes in line with the cognitive aging theories that explain language difficulties by the decline in frontal functions (Burke & Shafto, 2008).

Similarly, depression scores were significantly higher for older participants, but still in normal ranges. No conclusion needs to be drawn from these results, however, it is important to highlight that depression is known for having a negative impact on cognitive abilities (Paterniti, Verdier-Taillefer, Dufouil, & Alpérovitch, 2002). Moreover, depression, subjective memory complaints, and general cognitive decline could be related. In fact, elderly may be conscious about their cognitive decline at an early stage, even before it could be detected by neuropsychological tests (Geerlings, Jonker, Bouter, Adèr, & Schmand, 1999).

In our study, we included the McNair questionnaire (self-assessment of cognitive deficits) (McNair & Kahn, 1983), which evaluates the incidence of subjective language and memory complaints in daily life, which significantly increases with age. Increase in subjective complaints may reflect difficulties to access and retrieve semantic information. However, as the development of cognitive impairment may be subtle, as shown by Estévez-González, Kulisevsky, Boltes, Otermín, and García-Sánchez (2003), we should probably develop more sensitive neuropsychological tools for detecting subtle cognitive changes instead of dramatic deficits.

In terms of verbal scores, we obtained an aging effect on verbal automatisms only, with significantly higher scores in older than in younger participants, in line with other results (Glisky, 2007; Rami et al., 2008; Shadden, 1997). Verbal material acquired in early childhood and used throughout a person's life is normally recalled so reflexively, accurately and effortlessly that the response is known as an automatism. Automatisms, which are the most durable type of learned verbal information, are thought to be controlled by the right hemisphere (Birn et al., 2010) (as has been shown by patients with right hemisphere lesions). Considering the fact that PN is normally a fast and accurate process (Bates et al., 2003), it seems like older participants benefit from their higher automatism at processing verbal information, as measured by the VAB test. However, it is worth noting that this test also requires general culture, which might indeed give the advantage to older participants. In fact, the term "general culture" means more than formal education and represents the amount of semantic knowledge acquired during the lifetime from other activities than formal education (for instance, from personal reading, visiting museums, travelling, etc.). Typically, questions and expressions included in VAB typically refer to the "general culture" domain. Some of these expressions might be better understood by older than by younger participants, given that older exhibit no vocabulary change (or even increase) as reflected by

vocabulary scores (Mill–Hill) and suggesting that verbal memory is not altered in normal aging (Ramscar et al., 2014).

To answer the main question of this study it is necessary to interpret the behavioral data in an interactive manner across tasks and neuropsychological scores. Our main result suggests that the increase in PN RT is mostly attributable to general and non-specific processing slowdown (information-universal theories). However, we found a probable specific decline in semantic processing (information-specific theories). This result is in opposition with the literature that says that normal aging is generally characterized by impairment of episodic but not of semantic memory (Piolino et al., 2010). Overall, the semantic deficit theory is the leading theory related to pathological aging (Albert et al., 2009; Astell & Harley, 1996; Hodges, Patterson, Oxbury, & Funnell, 1992; Libon et al., 2013; Mirman & Britt, 2014) and less to normal aging. Given this context, we clearly state that our results and our interpretation do not suggest that the semantic memory is impaired in normal aging. They only suggest that there would be some difficulties to access concepts and semantic representations in relation with the semantic memory, during aging, as other authors suggested (Duarte & Robert 2014; Lacombe, Jolicoeur, Grimault, Pineault, & Joubert, 2015; Valente & Laganaro, 2015). Our protocol does not provide information on what causes this difficulty. Frontal decline remains a possibility, since it is known to reduce distinctiveness of mental representations and/or increase neural noise (Li, 2002; Li & Lindenberger, 1999). This theory can be supported by the fMRI study that we conducted on participants taken from the present study. We used adapted versions of PN and PC task and we identified cerebral regions that were specifically involved within the older participants, for each task. We found frontal activations during the PC task within older participants, meaning that this process solicits more frontal abilities than for younger participants (Baciu et al., 2016).

Taken together, these results also show that PN and semantic processing are affected by age in different ways. The slowdown in semantic processing did not impact PN latencies. Therefore, PN seems to become more automatic with age, as stated above. Actually, Ferrand (1997) suggested the existence of a direct pathway from visual input to the lexical level of word production during naming, without the need for conceptual retrieval. Hence, we may think that with advancing age, PN would mostly rely more on this direct pathway. In agreement with this assumption are the clinical observations of patients who are able to provide names of objects while they are unable to tell about their meaning/utility/usefulness, as cited by Ferrand (1997). The direct (non-semantically mediated route) and indirect (semantically mediated route) pathways of PN were also mentioned by Humphreys, Riddoch, and Quinlan (1988). Moreover, according to input hypothesis (Bates et al., 2003; cited in Almeida, Knobel, Finkbeiner, & Caramazza, 2007) the access to conceptual level depends on picture frequency; indeed, it has been demonstrated that pictures whose names occur more frequently are named faster than pictures whose names occur less frequently and naming is, in reality, an effect of conceptual access. The more frequent a picture is, the less the conceptual level needs to be accessed during its naming. Indeed, pictures used in this study were highly frequent and the input hypothesis could be still more pronounced in elderly than in younger adults, given the high level of verbal automatism and linguistic experience with advanced age.

However, our fMRI study also showed supplementary hippocampal activation during the PN task, suggesting further implication of semantic processes compared to younger adults (Baciu et al., 2016). This discrepancy can be explained by the fact that the PC task that we used might involve a semantic processing that is different from the semantic processing involved during naming. In fact, during this task we must identify the association between concepts rather than just identifying one concept. We still do not have yet a gold standard task to evaluate semantic memory or semantic processing in the context of naming difficulties. Some studies used the Pyramid Palm Tree Test, as we did, others used categorical fluency, word matching, or storing pictures or words in categories (Hoyau, Cousin, Jaillard, & Baciu, 2015; Lacombe et al., 2015; Lam, Ho, Lui, & Tam, 2006; Merck et al., 2013; Rami et al., 2008; Seghier & Price, 2009). Obviously, all these tasks involve semantic processing, but the underlying dynamics are not clearly identified.

Nevertheless, all these results should be cautiously interpreted since language is related to many other cognitive processes (Bonin, 2002). Hence, it is very difficult to establish an experimental paradigm that assesses language function only. Similarly neuropsychological assessment cannot evaluate a single cognitive process and have methodological limitations as well (McCloskey & Caramazza, 1988). Another limitation of our study is that we could not take into account motor slowing in articulation (Bryan & Luszcz, 1996). This adds another level, which may explain the longer latencies in lexical retrieval for older participants (Jeannerod, 1994; Kawamoto, Kello, Jones, & Bame, 1998). We are also aware of the fact that additional tasks should have been included in our protocol so as to address other possible causes of naming difficulties during aging. For example, we could have controlled for phonological processing and articulatory processes. We could have also used behavioral tasks to assess more specifically executive functions. However, given the limited duration of the experiment (90 min), we had to make a compromise between the amount of data we collected and the duration of the tests. And in reality, we could not have used a more complete and complex protocol without running the risk of subject fatigue, habituation and motivational loss. The specificity of our population also needs to be taken into consideration. In fact, we clearly had a bias in recruiting participants who were well educated and interested in scientific research and daily computer users. Because of this limitation, our results cannot be generalized to aging but instead pertain to older well-educated individuals. In future studies, we will conduct a similar protocol with participants from different sociocultural backgrounds.

5. Conclusions

In combining behavioral data and neuropsychological scores, we assessed the effect of aging on naming and semantic processing in a group of healthy participants. Statistical analyses revealed several main findings: (a) increased latencies in naming are probably due to general cognitive processing slowdown; (b) the proper mechanism of naming becomes more automatic; (c) there might be a specific modification in the dynamics of semantic processing; (d) the semantic processes involved in PC are not required during PN. However, our results should be interpreted with caution. Indeed, each task has its specific amount of cognitive processing and is artificial to consider "differences"

between tasks in a subtractive manner. Subsequently, we assume that the age-related slowdown is caused by general cognitive decline in all tasks, just with different relative effects on overall latencies.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

Funding

This work was supported by the "ARC2 Qualité de Vie et Vieillissement", Region Rhône-Alpes, France [grant number ADR_01102013].

ORCID

Rafael Laboissière http://orcid.org/0000-0002-2180-9250

References

Albert, M. L., Spiro, A., Sayers, K. J., Cohen, J. A., Brady, C. B., Goral, M., & Obler, L. K. (2009). Effects of health status on word finding in aging. *Journal of the American Geriatrics Society*, *57*(12), 2300–2305. doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02559.x

Almeida, J., Knobel, M., Finkbeiner, M., & Caramazza, A. (2007). The locus of the frequency effect in picture naming: When recognizing is not enough. *Psychonomic Bulletin & Review*, *14*(6), 1177–1182. doi:10.3758/BF03193109

Astell, A. J., & Harley, T. A. (1996). Tip-of-the-tongue states and lexical access in dementia. *Brain and Language*, *54*(2), 196–215. doi:10.1006/brln.1996.0071

Baciu, M., Boudiaf, N., Cousin, E., Perrone-Bertolotti, M., Pichat, C., Fournet, N., … Krainik, A. (2016). Functional MRI evidence for the decline of word retrieval and generation during normal aging. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, *38*(1), 3–3. doi:10.1007/s11357-015-9857-y

Barresi, B. A., Nicholas, M., Connor, L. T., Obler, L. K., & Albert, M. L. (2000). Semantic degradation and lexical access in age-related naming failures. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *7*(3), 169–178. doi:10.1076/1382-5585(200009)7:3;1-Q;FT169

Bates, D., Mächler, M., Bolker, B., & Walker, S. (2015). Fitting linear mixed-effects models using lme4. *Journal of Statistical Software*, *67*(1), 1–48. doi:10.18637/jss.v067.i01

Bates, E., D'Amico, S., Jacobsen, T., Székely, A., Andonova, E., Devescovi, A., … Tzeng, O. (2003). Timed picture naming in seven languages. *Psychonomic Bulletin & Review*, *10*(2), 344–380. doi:10.3758/BF03196494

Beauregard, D. (1971). *File test des automatismes verbaux*. Issy Les Moulineaux: Editions Scientifiques et Polytechniques.

Bherer, L., Belleville, S., & Hudon, C. (2004). Le déclin des fonctions exécutives au cours du vieillissement normal, dans la maladie d'Alzheimer et dans la démence fronto-temporale. *Psychologie & NeuroPsychiatrie Du Vieillissement*, *2*(3), 181–189.

Birn, R. M., Kenworthy, L., Case, L., Caravella, R., Jones, T. B., Bandettini, P. A., & Martin, A. (2010). Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: A self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *NeuroImage*, *49*(1), 1099–1107. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.07.036

Birren, J. E. (1965). Age changes in speed of behavior: Its central nature and physiological correlates. In Welford A. T. Birren J. E. (Eds.), *Behavior, aging and the nervous system: Biological determinants of speed and behavior* (pp. 191–216). Springfield, IL: Charles C. Thomas.

Bonin, P. (2002). *Production verbale de mots: Approche cognitive*. Brussels: De Boeck.

Bryan, J., & Luszcz, M. A. (1996). Speed of information processing as a mediator between age and free-recall performance. *Psychology and Aging*, *11*(1), 3–9. doi:10.1037/0882-7974.11.1.3

Burke, D. M., & Mackay, D. G. (1997). Memory, language, and ageing. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *352*(1363), 1845–1856. doi:10.1098/rstb.1997.0170

Burke, D. M., MacKay, D. G., Worthley, J. S., & Wade, E. (1991). On the tip of the tongue: What causes word finding failures in young and older adults? *Journal of Memory and Language*, *30*(5), 542–579. doi:10.1016/0749-596X(91)90026-G

Burke, D. M., & Shafto, M. A. (2008). Language and aging. In F.I.M. Craik & T.A. Salthouse (Eds.), *The handbook of aging and cognition* (pp. 373–443). New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.

Burke, D. M., & Yee, P. L. (1984). Semantic priming during sentence processing by young and older adults. *Developmental Psychology*, *20*(5), 903–910. doi:10.1037/0012-1649.20.5.903

Caramazza, A. (1997). How many levels of processing are there in lexical access? *Cognitive Neuropsychology*, *14*(1), 177–208. doi:10.1080/026432997381664

Cerella, J. (1985). Information processing rates in the elderly. *Psychological Bulletin*, *98*(1), 67–83. doi:10.1037/0033-2909.98.1.67

Clifford, A., Holmes, A., Davies, I. R. L., & Franklin, A. (2010). Color categories affect pre-attentive color perception. *Biological Psychology*, *85*(2), 275–282. doi:10.1016/j.biopsycho.2010.07.014

Connor, L. T., Spiro, A., Obler, L. K., & Albert, M. L. (2004). Change in object naming ability during adulthood. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *59*(5), P203–P209. doi:10.1093/geronb/59.5.P203

R Core Team. (2016). *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna: R Foundation for Statistical Computing. Retrieved from https://www.R-project.org/

Craik, F. I. M., & Byrd, M. (1982). Aging and cognitive deficits. In F. I. M. Craik& & S. Trehub (Eds.), *Aging and cognitive processes* (pp. 191–211). Springer US. doi:10.1007/978-1-4684-4178-9_11

Dartinet, V., & Martinaud, O. (2005). La BREF, une batterie rapide d'évaluation frontale. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*, *5*(29), 43–46. doi:10.1016/S1627-4830(05)82606-6

Deary, I. J., Corley, J., Gow, A. J., Harris, S. E., Houlihan, L. M., Marioni, R. E., … Starr, J. M. (2009). Age-associated cognitive decline. *British Medical Bulletin*, *92*(1), 135–152. doi:10.1093/bmb/ldp033

Dehaene, S., Bossini, S., & Giraux, P. (1993). The mental representation of parity and number magnitude (English). *Journal of Experimental Psychology: General*, *122*(3), 371–396. doi:10.1037/0096-3445.122.3.371

Dell, G. S., & O'Seaghdha, P. G. (1992). Stages of lexical access in language production. *Cognition*, *42*(1–3), 287–314. doi:10.1016/0010-0277(92)90046-K

Deltour, J. J. (1993). *Echelle de vocabulaire de Mill Hill de JC Raven. Adaptation française et normes européennes du Mill Hill et du Standard Progressive Matrices de Raven (PM38)*. Braine-Le-Château: Editions L'application Des Techniques Modernes.

Dixon, R. A., & de Frias, C. M. (2004). The Victoria Longitudinal Study: From characterizing cognitive aging to illustrating changes in memory compensation. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *11*(2–3), 346–376. doi:10.1080/13825580490511161

Duarte, L. R., & Robert, C. (2014). Semantic richness influences naming pictures in old age and in Alzheimer's disease. *Journal of Neurolinguistics*, *31*, 55–68. doi:10.1016/j.jneuroling.2014.06.004

Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, *55*(11), 1621–1626. doi:10.1212/WNL.55.11.1621

Dubois, B., Touchon, J., Portet, F., Ousset, P., Vellas, B., & Michel, B. (2002). "The 5 words": A simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Presse Medicale (Paris, France : 1983)*, *31*(36), 1696–1699.

Estévez-González, A., Kulisevsky, J., Boltes, A., Otermín, P., & García-Sánchez, C. (2003). Rey verbal learning test is a useful tool for differential diagnosis in the preclinical phase of Alzheimer's disease: Comparison with mild cognitive impairment and normal aging. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *18*(11), 1021–1028. doi:10.1002/gps.1010

Evrard, M. (2002). Ageing and lexical access to common and proper names in picture naming. *Brain and Language*, *81*(1–3), 174–179. doi:10.1006/brln.2001.2515

Ferrand, L. (1997). La dénomination d'objets : Théories et données. *L'année Psychologique*, *97*(1), 113–146. doi:10.3406/psy.1997.28939

Feyereisen, P. (1997). A meta-analytic procedure shows an age-related decline in picture naming: Comments on Goulet, Ska.… *Journal of Speech, Language & Hearing Research*, *40*(6), 1328. doi:10.1044/jslhr.4006.1328

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*(3), 189–198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6

Gamboz, N., Coluccia, E., Iavarone, A., & Brandimonte, M. A. (2009). Normative data for the Pyramids and Palm Trees Test in the elderly Italian population. *Neurological Sciences*, *30*(6), 453–458. doi:10.1007/s10072-009-0130-y

Geerlings, M. I., Jonker, C., Bouter, L. M., Adèr, H. J., & Schmand, B. (1999). Association Between Memory Complaints and Incident Alzheimer's Disease in Elderly People With Normal Baseline Cognition. *American Journal of Psychiatry*, *156*(4), 531–537. doi:10.1176/ajp.156.4.531

Giffard, B., Desgranges, B., Nore-Mary, F., Lalevée, C., de la Sayette, V., Pasquier, F., & Eustache, F. (2001). The nature of semantic memory deficits in Alzheimer's disease. *Brain*, *124*(8), 1522–1532. doi:10.1093/brain/124.8.1522

Glisky, E. L. (2007). Changes in cognitive function in human aging. In D. R. Riddle & D. R. Riddle (Eds.), *Brain aging: Models, methods, and mechanisms* (pp. 3–20). Boca Raton, FL: CRC Press. doi:10.1201/9781420005523.sec1

Gollan, T. H., & Brown, A. S. (2006). From tip-of-the-tongue (TOT) data to theoretical implications in two steps: When more TOTs means better retrieval. *Journal of Experimental Psychology: General*, *135*, 462–483. doi:10.1037/0096-3445.135.3.462

Gotts, S. J., & Plaut, D. C. (2002). The impact of synaptic depression following brain damage: A connectionist account of "access/refractory" and "degraded-store" semantic impairments. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *2*(3), 187–213. doi:10.3758/CABN.2.3.187

Goulet, P., Ska, B., & Kahn, H. J. (1994). Is there a decline in picture naming with advancing age? *Journal of Speech Language and Hearing Research*, *37*(3), 629–644. doi:10.1044/jshr.3703.629

Hasher, L., Lustig, C., & Zacks, R. T. (2007). Inhibitory mechanisms and the control of attention. In A. Conway, C. Jarrold, M. Kane, A. Miyake, A., & J. Towse (Eds.), *Variation in working memory* (pp. 227–249). New York: Oxford University Press.

Hastie, T. J., & Pregibon, D. (1992). Generalized linear models. In J. M. Chambers & T. J. Hastie (Eds.), *Statistical models in S*. Pacific Grove, CA: Wadsworth & Brooks/Cole.

Hodges, J. R., Patterson, K., Oxbury, S., & Funnell, E. (1992). Semantic dementia. *Brain*, *115*(6), 1783–1806. doi:10.1093/brain/115.6.1783

Hoppe, C., Müller, U., Werheid, K., Thöne, A., & von Cramon, Y. D. (2000). Digit ordering test: Clinical, psychometric, and experimental evaluation of a verbal working memory test. *The Clinical Neuropsychologist*, *14*(1), 38–55. doi:10.1076/1385-4046(200002)14:1;1-8;FT038

Hothorn, T., Bretz, F., & Westfall, P. (2008). Simultaneous inference in general parametric models. *Biometrical Journal*, *50*(3), 346–363. doi:10.1002/(ISSN)1521-4036

Howard, D., & Patterson, K. E. (1992). *The pyramids and palm trees test: A test of semantic access from words and pictures*. Bury St. Edmunds, Suffolk, UK: Thames Valley Test.

Hoyau, E., Cousin, E., Jaillard, A., & Baciu, M. (2015). Modulation of the inter-hemispheric processing of semantic information during normal aging. A divided visual field experiment. *Neuropsychologia*. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2015.12.027

Hsiao, E. Y., Schwartz, M. F., Schnur, T. T., & Dell, G. S. (2009). Temporal characteristics of semantic perseverations induced by blocked-cyclic picture naming. *Brain and Language*, *108*(3), 133–144. doi:10.1016/j.bandl.2008.11.003

Huang, H.-W., Meyer, A. M., & Federmeier, K. D. (2012). A "concrete view" of aging: Event related potentials reveal age-related changes in basic integrative processes in language. *Neuropsychologia*, *50*, 26–35. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.10.018

Humphreys, G. W., Riddoch, M. J., & Quinlan, P. T. (1988). Cascade processes in picture identification. *Cognitive Neuropsychology*, *5*(1), 67–104. doi:10.1080/02643298808252927

Indefrey, P. (2011). The spatial and temporal signatures of word production components: A critical update. *Frontiers in Psychology*, 2. doi:10.3389/fpsyg.2011.00255

Indefrey, P., & Levelt, W. J. (2004). The spatial and temporal signatures of word production components. *Cognition*, *92*, 101–144. doi:10.1016/j.cognition.2002.06.001

Izaute, M. (1999). De la dénomination : La spécificité des noms propres. *L'année Psychologique*, *99* (4), 731–751. doi:10.3406/psy.1999.28506

Jeannerod, M. (1994). The representing brain: Neural correlates of motor intention and imagery. *Behavioral and Brain Sciences*, *17*(2), 187–245. doi:10.1017/S0140525X00034026

Kalafat, M., Hugonot-Diener, L., & Poitrenaud, J. (2003). Standardisation et étalonnage français du "Mini Mental State"(MMS) version GRECO. *Revue De Neuropsychologie*, *13*(2), 209–236.

Kawamoto, A. H., Kello, C. T., Jones, R., & Bame, K. (1998). Initial phoneme versus whole-word criterion to initiate pronunciation: Evidence based on response latency and initial phoneme duration. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *24*(4), 862–885. doi:10.1037/0278-7393.24.4.862

Kuznetsova, A., Brockhoff, P. B., & Christensen, R. H. B. (2015). lmerTest: Tests in linear mixed effects models. Retrieved from https://CRAN.R-project.org/package=lmerTest

Lacombe, J., Jolicoeur, P., Grimault, S., Pineault, J., & Joubert, S. (2015). Neural changes associated with semantic processing in healthy aging despite intact behavioral performance. *Brain and Language*, *149*, 118–127. doi:10.1016/j.bandl.2015.07.003

Lam, L. C. W., Ho, P., Lui, V. W. C., & Tam, C. W. C. (2006). Reduced semantic fluency as an additional screening tool for subjects with questionable dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *22*(2), 159–164. doi:10.1159/000094543

Levelt, W. J. M. (1992). Accessing words in speech production: Stages, processes and representations. *Cognition*, *42*(1–3), 1–22. doi:10.1016/0010-0277(92)90038-J

Levelt, W. J. M., Roelofs, A., & Meyer, A. S. (1999). A theory of lexical access in speech production. *Behavioral and Brain Sciences*, *22*(1), 1–38. doi:10.1017/S0140525X99001776

Levelt, W. J. M. (1993). Lexical access in speech production. In E. Reuland & W. Abraham (Eds.), *Knowledge and language* (pp. 241–251). Dordrecht: Springer Netherlands. doi:10.1007/978-94-011-1840-8_11

Levelt, W. M. (1989). *Speaking: From intention to articulation*. Cambridge, MA: MIT Press.

Li, S.-C. (2002). Connecting the many levels and facets of cognitive aging. *Current Directions in Psychological Science*, *11*(1), 38–43. doi:10.1111/cdir.2002.11.issue-1

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 *Cognitive neuroscience of memory* (pp. 103–146). Seattle, WA: Hogrefe & Huber.

Libon, D. J., Rascovsky, K., Powers, J., Irwin, D. J., Boller, A., Weinberg, D., … Grossman, M. (2013). Comparative semantic profiles in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Brain*, *136*(8), 2497–2509. doi:10.1093/brain/awt165

Lövdén, M., Rönnlund, M., Wahlin, Å., Bäckman, L., Nyberg, L., & Nilsson, L.-G. (2004). The extent of stability and change in episodic and semantic memory in old age: Demographic predictors of level and change. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *59*(3), P130–P134. doi:10.1093/geronb/59.3.P130

Lustig, C., Hasher, L., & Zacks, R. T. (2007). Inhibitory deficit theory: Recent developments in a "new view". In D. S. Gorfein & C. M. MacLeod (Eds.), *Inhibition in cognition* (pp. 145–162). Washington, DC: American Psychological Association.

MacKay, D. G., & James, L. E. (2004). Sequencing, speech production, and selective effects of aging on phonological and morphological speech errors. *Psychology and Aging*, *19*(1), 93–107. doi:10.1037/0882-7974.19.1.93

Madden, D. J., Bennett, I. J., & Song, A. W. (2009). Cerebral white matter integrity and cognitive aging: Contributions from diffusion tensor imaging. *Neuropsychology Review*, *19*(4), 415–435. doi:10.1007/s11065-009-9113-2

Marsaglia, G., Tsang, W. W., & Wang, J. (2003). Evaluating Kolmogorov's distribution. *Journal of Statistical Software*, *8*(18), 1–4. doi:10.18637/jss.v008.i18

McCloskey, M., & Caramazza, A. (1988). Theory and methodology in cognitive neuropsychology: A response to our critics. *Cognitive Neuropsychology*, *5*(5), 583–623. doi:10.1080/02643298808253276

McKenna, P., & Warrington, E. K. (1980). Testing for nominal dysphasia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *43*(9), 781–788. doi:10.1136/jnnp.43.9.781

McRae, K., & Jones, M. (2013). Semantic memory. In D. Reisberg (Ed.), *The Oxford handbook of cognitive psychology* (pp. 206–219). New York, NY: Oxford University Press.

Meier, E. L., Kapse, K. J., & Kiran, S. (2016). The relationship between frontotemporal effective connectivity during picture naming, behavior, and preserved cortical tissue in chronic aphasia. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10. doi:10.3389/fnhum.2016.00109

Merck, C., Jonin, P.-Y., Vichard, H., Boursiquot, S. L. M., Leblay, V., & Belliard, S. (2013). Relative category-specific preservation in semantic dementia? Evidence from 35 cases. *Brain & Language*, *124*(3), 257–267. doi:10.1016/j.bandl.2013.01.003

Metz-Lutz, M., Kremin, H., & Deloche, G. (1991). Standardisation d'un test de dénomination orale: Contrôle des effets de l'âge, du sexe et du niveau de scolarité chez les sujets adultes normaux. *Rev Neuropsychol*, *1*, 73–95.

Meyer, A. M., & Federmeier, K. D. (2010). Event-related potentials reveal the effects of aging on meaning selection and revision. *Psychophysiology*, *47*(4), 673–686.

Milham, M. P., Erickson, K. I., Banich, M. T., Kramer, A. F., Webb, A., Wszalek, T., & Cohen, N. J. (2002). Attentional control in the aging brain: Insights from an fMRI study of the stroop task. *Brain and Cognition*, *49*(3), 277–296. doi:10.1006/brcg.2001.1501

Mirman, D., & Britt, A. E. (2014). What we talk about when we talk about access deficits. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, *369*(1634), 20120388. doi:10.1098/rstb.2012.0388

Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, *41*(1), 49–100. doi:10.1006/cogp.1999.0734

Moritz-Gasser, S., Herbet, G., & Duffau, H. (2013). Mapping the connectivity underlying multimodal (verbal and non-verbal) semantic processing: a brain electrostimulation study. *Neuropsychologia*, *51*(10), 1814–1822.

Morrison, C. M., Hirsh, K. W., & Duggan, G. B. (2003). Age of acquisition, ageing, and verb production: Normative and experimental data. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, *56*(4), 705–730. doi:10.1080/02724980244000594

Moscovitch, M., & Winocur, G. (1992). The neuropsychology of memory and aging. In F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Eds.), *The handbook of aging and cognition* (pp. 315–372). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.

Murphy, D. R., Craik, F. I. M., Li, K. Z. H., & Schneider, B. A. (2000). Comparing the effects of aging and background noise of short-term memory performance. *Psychology and Aging*, *15*(2), 323–334. doi:10.1037/0882-7974.15.2.323

Myerson, J., Ferraro, F., Hale, S., & Lima, S. D. (1992). General slowing in semantic priming and word recognition. *Psychology and Aging*, *7*(2), 257–270. doi:10.1037/0882-7974.7.2.257

Myerson, J., Hale, S., Chen, J., & Lawrence, B. (1997). General lexical slowing and the semantic priming effect: The roles of age and ability. *Acta Psychologica*, *96*(1–2), 83–101. doi:10.1016/S0001-6918(97)00002-4

Myerson, J., Hale, S., Wagstaff, D., Poon, L. W., & Smith, G. A. (1990). The information-loss model: A mathematical theory of age-related cognitive slowing. *Psychological Review*, *97*(4), 475–487. doi:10.1037/0033-295X.97.4.475

Neils, J., Baris, J. M., Carter, C., Dell'aira, A. L., Nordloh, S. J., Weiler, E., & Weisiger, B. (1995). Effects of age, education, and living environment on Boston naming test performance (English). *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, *38*(5), 1143–1149. doi:10.1044/jshr.3805.1143

Nicholas, M., Barth, C., Obler, L. K., Au, R., & Albert, M. L. (1997). Naming in normal aging and dementia of the Alzheimer's type. In H. Goodglass & A. Wingfield (Eds.), *Anomia: Neuroanatomical and cognitive correlates*. Boston: Academic Press.

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*(1), 56–71. doi:10.1037/0882-7974.17.1.56

Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97–113. doi:10.1016/0028-3932(71)90067-4

Paterniti, S., Verdier-Taillefer, M.-H., Dufouil, C., & Alpérovitch, A. (2002). Depressive symptoms and cognitive decline in elderly people. *The British Journal of Psychiatry*, *181*(5), 406–410. doi:10.1192/bjp.181.5.406

Piolino, P., Martinelli, P., Viard, A., Noulhiane, M., Eustache, F., & Desgranges, B. (2010). Physiopathology of autobiographical memory in aging: Episodic and semantic distinction, clinical findings and neuroimaging studies. *Biologie Aujourd'hui*, *204*(2), 159–179. doi:10.1051/jbio/2010011

Podsakoff, P. M., MacKenzie, S. B., Lee, J.-Y., & Podsakoff, N. P. (2003). Common method biases in behavioral research: A critical review of the literature and recommended remedies. *Journal of Applied Psychology*, *88*(5), 879–903. doi:10.1037/0021-9010.88.5.879

Poitrenaud, J., Hugonot-Diener, L. (1995). La consultation de gériatrie. Paris : Masson.

Rami, L., Serradell, M., Bosch, B., Caprile, C., Sekler, A., Villar, A., … Molinuevo, J. L. (2008). Normative data for the Boston Naming Test and the Pyramids and Palm Trees Test in the elderly Spanish population. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *30*(1), 1–6. doi:10.1080/13803390701743954

Ramscar, M., Hendrix, P., Shaoul, C., Milin, P., & Baayen, H. (2014). The myth of cognitive decline: Non-linear dynamics of lifelong learning. *Topics in Cognitive Science*, *6*(1), 5–42. doi:10.1111/tops.12078

Raz, N., Rodrigue, K. M., & Haacke, E. (2007). Brain aging and its modifiers: Insights from in vivo neuromorphometry and susceptibility weighted imaging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1097*(1), 84–93. doi:10.1196/annals.1379.018

Salthouse, T. A. (1985). Speed of behavior and its implications for cognition. In J. E. Birren & K. W. Schaie (Eds.), *Handbook of the psychology of aging* (2nd ed., pp. 400–426). New York, NY: Van Nostrand Reinhold.

Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, *103*(3), 403–428. doi:10.1037/0033-295X.103.3.403

Salthouse, T. A. (2000). Aging and measures of processing speed. *Biological Psychology*, *54*(1–3), 35–54. doi:10.1016/S0301-0511(00)00052-1

Salthouse, T. A.,Atkinson, T. M., & Berish, D. E. (2003). Executive functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults. *Journal of Experimental Psychology: General*, *132*(4), 566–594.

Seghier, M. L., & Price, C. J. (2009). Dissociating functional brain networks by decoding the between-subject variability. *Neuroimage*, *45*(2), 349–359. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.12.017

Shadden, B. B. (1997). Discourse behaviors in older adults. *Seminars In Speech And Language*, *18*(2), 143–157. doi:10.1055/s-2008-1064069

Stine-Morrow, E. A., & Miller, L. M. (2009). Aging, self-regulation, and learning from text. *Psychology of Learning and Motivation*, *51*, 255–296.

Thornton, R., & Light, L. L. (2006). Language comprehension and production in normal aging. *Handbook of the Psychology of Aging*, *6*, 261–287.

Tombaugh, T. N. (2004). Trail making test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *19*(2), 203–214. doi:10.1016/S0887-6177(03)00039-8

Townsend, J., Adamo, M., & Haist, F. (2006). Changing channels: An fMRI study of aging and cross-modal attention shifts. *NeuroImage*, *31*(4), 1682–1692. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.01.045

Tsang, H.-L., & Lee, T. M. C. (2003). The effect of ageing on confrontational naming ability. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *18*(1), 81–89. doi:10.1093/arclin/18.1.81

Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. *Organization of Memory. London: Academic*, *381* (e402), 4.

Ullman, M. T., & Pierpont, E. I. (2005). Specific language impairment is not specific to language: The procedural deficit hypothesis. *Cortex*, *41*(3), 399–433. doi:10.1016/S0010-9452(08)70276-4

Valente, A., & Laganaro, M. (2015). Ageing effects on word production processes: An ERP topographic analysis. *Language, Cognition & Neuroscience*, *30*(10), 1259–1272. doi:10.1080/23273798.2015.1059950

Verhaegen, C., & Poncelet, M. (2013). Changes in naming and semantic abilities with aging from 50 to 90 years. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *19*(2), 119–126. doi:10.1017/S1355617712001178

Verhaeghen, P. (2003). Aging and vocabulary score: A meta-analysis. *Psychology and Aging*, *18*(2), 332–339. doi:10.1037/0882-7974.18.2.332

Welch, L. W., Doineau, D., Johnson, S., & King, D. (1996). Educational and gender normative data for the Boston naming test in a group of older adults. *Brain and Language*, *53*(2), 260–266. doi:10.1006/brln.1996.0047

Werheid, K., Hoppe, C., Thöne, A., Müller, U., Müngersdorf, M., & von Cramon, D. Y. (2002). The adaptive digit ordering test: Clinical application, reliability, and validity of a verbal working memory test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *17*(6), 547–565. doi:10.1016/S0887-6177(01)00134-2

West, R. L. (1996). An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological Bulletin*, *120*(2), 272–292. doi:10.1037/0033-2909.120.2.272

Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *67*(6), 361–370. doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x

Dans l'étude précédemment décrite, nous avions combiné une approche cognitive comportementale et neuropsychologique, tout en utilisant une analyse statistique originale afin d'évaluer l'effet de l'âge sur le processus de production lexicale et sur le traitement sémantique. Notre but, dans un premier temps, était de vérifier les difficultés de production lexicale rapportées par les personnes âgées dans leur vie quotidienne. Ensuite, dans un deuxième temps, d'identifier une éventuelle difficulté de nature sémantique, dans la mesure où des modifications dans la dynamique de traitements sémantiques ont été montrées par d'autres auteurs, même dans le vieillissement sain. Et enfin, de comprendre l'impact différentiel du vieillissement sur ces deux processus. Les principaux résultats mis en avant par nos analyses sont les suivants: (a) il existe un rallongement des temps de réponses en dénomination d'images avec l'âge qui est probablement dû au ralentissement cognitif généralisé; (b) le processus de dénomination à proprement parlé deviendrait plus automatique avec l'âge; (c) une modification spécifique de la dynamique de traitement sémantique est possible même dans le vieillissement sain; (d) et enfin, les processus sémantiques impliqués dans la tâche d'associations sémantiques ne sont pas nécessaires à la tâche de dénomination d'images. Donc finalement, le ralentissement en production lexicale, tel que nous l'avons observé en dénomination d'images, appuie davantage les théories non-langagières du vieillissement cognitif, sans pour autant exclure les autres théories langagières, compte tenu des limites de notre étude. Une fois que ce ralentissement généralisé est pris en compte, et malgré les limites de notre approche méthodologique, il semblerait que le processus de dénomination s'améliore avec l'âge en devenant plus automatique, alors que le traitement sémantique connaîtrait des difficultés même chez des personnes âgées qui jouissent d'une condition physique et intellectuelle excellente.

Dans l'étude suivante, nous avons testé nos hypothèses d'un point de vue neurofonctionnel : c'est-à-dire que nous avons utilisé les mêmes tâches comportementales de production lexicale et de traitement sémantique (avec une tâche supplémentaire impliquant les deux processus). Les données comportementales ont été également analysées en lien avec les données neuropsychologiques des participants, mais cette fois-ci dans le but de caractériser les réseaux cérébraux d'activation fonctionnelle qui sont engagés au sein de la population jeune et de la population plus âgée.

Etant donné que le nombre de participants à l'étude en IRMf avait sensiblement diminué par rapport à l'étude précédente (31 vs. 72, respectivement), il nous a semblé plus approprié d'utiliser l'âge comme variable catégorielle afin de séparer notre échantillon en deux populations : une population jeune (âgée de 30 à 59 ans) et une population âgée (de 60 à 84 ans). Le choix du critère de groupement reste arbitraire, car il n'existe pas de consensus sur l'âge à partir duquel une personne est considérée « âgée ». Par conséquent, nous avons retenu l'âge de 60 ans qui est un bon compromis entre les critères de L'OMS qui cite un âge entre 60 et 65 ans, et la définition sociale (qui correspond à l'âge de cessation d'activité professionnelle) qui était entre 55 et 60 ans il y a quelques années, et actuellement autour de 60-62 ans en France.

L'étude 2 est décrite dans l'article présenté dans le chapitre suivant. Cet article a été publié dans une revue internationale à comité de lecture.

Chapitre 6 : Effet de l'âge sur la production lexicale et le traitement sémantique – Étude en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

Étude2 : Existe-t-il un déclin de production lexicale dans le vieillissement sain ? Étude en IRM fonctionnelle

1 Résumé

L'objectif de cette étude en IRM fonctionnelle était d'explorer l'effet du vieillissement normal sur le processus de production lexicale. Nous avons testé l'influence des mécanismes langagiers directement impliqués dans ce processus, et des mécanismes non langagiers indirects, tels que les fonctions exécutives. Notre hypothèse principale était que le vieillissement normal n'entrainait pas la perte des concepts lexicaux mais plutôt une difficulté d'accès à ces derniers. Cette difficulté serait la conséquence d'un ralentissement généralisé des processus cognitifs, notamment celui des fonctions exécutives. Nous avons inclus deux groupes de participants sains : jeunes et âgés. Tous les participants étaient droitiers, de langue maternelle française et ont bénéficié d'un bilan neuropsychologique. Nous avons utilisé trois tâches cognitives : 1) une tâche de fluence catégorielle ; 2) une tâche de dénomination d'images ; 3) et une tâche de jugement sémantique non-verbal. L'évaluation neuropsychologique a mis en évidence des scores plus faibles pour les fonctions exécutives, la vitesse de traitement cognitif, et la fluence verbale pour les participants âgés. Cependant, les participants âgés ont eu de meilleurs scores au test des automatismes verbaux. Au niveau comportemental, les participants âgés ont obtenu des scores similaires à ceux des participants jeunes, mais ils étaient significativement plus ralentis à la tâche de jugement sémantique. Ils ont également eu une production plus faible à la tâche de fluence catégorielle. Les activations en IRM fonctionnelle ont mis en évidence des patterns différents pour les participants âgés, avec moins de régions cérébrales activées. La corrélation significative entre le signal IRM BOLD dans les régions cérébrales sensibles au vieillissement (Agés > Jeunes) et les scores neuropsychologiques suggère la mise en place de mécanismes compensatoires (a) pour pallier le ralentissement dans la récupération du concept lexical (b) et pour inhiber les processus automatiques verbaux en cas de besoin. Les autres régions cérébrales sensibles au vieillissement et qui n'étaient pas corrélées avec

les scores neuropsychologiques révèleraient une dédifférenciation fonctionnelle due à l'âge.

Pour résumer, le ralentissement du processus de production lexicale dans le vieillissement normal est probablement dû au déclin des fonctions exécutives.

Mots clés : Vieillissement normal, production lexicale, fonctions exécutives, traitement sémantique, fluence verbale, IRMf.

Do word retrieval and generation decline with normal ageing? An fMRI study

2 Abstract

This fMRI study aimed to explore the effect of normal ageing during word retrieval and generation. Our main hypothesis was that normal ageing does not induce loss of lexical knowledge but a general slowdown of retrieval mechanisms involved in lexical processing, by possible decline of executive functioning. We used three tasks (verbal fluency, object naming and semantic categorization). Two groups of participants were tested (Young and Aged), all free from cognitive and psychiatric impairment, without episodic memory deficit and showing similar levels of vocabulary. Neuropsychological testing revealed that elderly show tendency to verbal fluency decrease, significant decline in executive functions and speed processing and significant increase of verbal automatisms and overlearned information. In terms of behavioural performance, elderly performed as accurate as younger but they were significantly slower for semantic categorization and less fluent for verbal fluency. FMRI analyses suggest that elderly did not simply activate less brain regions involved in word production, but they showed an atypical pattern of activation. Significant correlations between BOLD signal of ageing-related (A>Y) regions and cognitive scores suggest that the atypical pattern could reveal (a) additive compensatory mechanisms to overcome the slowdown of retrieval mechanisms due to decline of executive functions and speed processing, and (b) subtractive compensatory mechanisms to inhibit automatic processes. Some other regions were uncorrelated with neuropsychological scores and they might simply reveal dedifferentiation occurring with ageing.

Altogether, our results suggest that normal ageing could induce more difficult access to lexico-semantic operations and representations, without any conceptual loss.

Key words: normal ageing, lexical, executive, generation, fluency, fMRI

AGE (2016) 38: 3
DOI 10.1007/s11357-015-9857-y

Functional MRI evidence for the decline of word retrieval and generation during normal aging

M. Baciu · N. Boudiaf · E. Cousin · M. Perrone-Bertolotti · C. Pichat · N. Fournet · H. Chainay · L. Lamalle · A. Krainik

Received: 20 May 2015 / Accepted: 6 November 2015 / Published online: 28 December 2015
© The Author(s) 2015. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract This fMRI study aimed to explore the effect of normal aging on word retrieval and generation. The question addressed is whether lexical production decline is determined by a direct mechanism, which concerns the language operations or is rather indirectly induced by a decline of executive functions. Indeed, the main hypothesis was that normal aging does not induce loss of lexical knowledge, but there is only a general slowdown in retrieval mechanisms involved in lexical processing, due to possible decline of the executive functions. We used three tasks (verbal fluency, object naming, and semantic categorization). Two groups of participants were tested (Young, Y and Aged, A), without cognitive and psychiatric impairment and showing similar levels of vocabulary. Neuropsychological testing revealed that older participants had lower executive function scores, longer processing speeds, and tended to have lower verbal fluency scores. Additionally, older participants showed higher scores for verbal automatisms and overlearned information. In terms of behavioral data, older participants performed as accurate as younger adults, but they were significantly slower for the semantic categorization and were less fluent for verbal fluency task. Functional MRI analyses suggested that older adults did not simply activate fewer brain regions involved in word production, but they actually showed an atypical pattern of activation. Significant correlations between the BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) signal of aging-related (A > Y) regions and cognitive scores suggested that this atypical pattern of the activation may reveal several compensatory mechanisms (a) to overcome the slowdown in retrieval, due to the decline of executive functions and processing speed and (b) to inhibit verbal automatic processes. The BOLD signal measured in some other aging-dependent regions did not correlate with the behavioral and neuropsychological scores, and the overactivation of these uncorrelated regions would simply reveal dedifferentiation that occurs with aging. Altogether, our results suggest that normal aging is associated with a more difficult access to lexico-semantic operations and representations

M. Baciu (✉) · N. Boudiaf · E. Cousin · M. Perrone-Bertolotti · C. Pichat
Univ. Grenoble Alpes, LPNC, F-38040 Grenoble, France
e-mail: mbaciu@upmf-grenoble.fr

M. Baciu · N. Boudiaf · E. Cousin · M. Perrone-Bertolotti · C. Pichat · N. Fournet
CNRS, LPNC UMR 5105, F-38040 Grenoble, France

N. Fournet
Univ. Savoie Montblanc, LPNC, F-73000 Chambéry, France

H. Chainay
Laboratoire d'Etude des Mécanismes Cognitifs, Université Lumière Lyon 2, F-69676 Bron, France

E. Cousin · L. Lamalle · A. Krainik
UMS IRMaGe CHU Grenoble, Univ. Grenoble Alpes, F-38043 Grenoble, France

A. Krainik
GIN Univ. Grenoble Alpes, F-38043 Grenoble, France

by a slowdown in executive functions, without any conceptual loss.

Keywords Normal aging · Lexical · Executive · Semantic · Fluency · fMRI

Introduction

Unlike other cognitive processes sensitive to aging such as executive functions, memory, and information processing speed (Salthouse 2009), language abilities remain stable longer over the lifespan, even improving in terms of vocabulary, semantics, and speech processing (Kavé et al. 2009, Salthouse 2009, Verhaegen and Poncelet 2013). Moreover, overlearned automatic processing, word recognition, and semantic skills remain unaffected by age (Burke and MacKay 1997; Shadden 1997). Although language seems to be globally intact in older adults (Meyer and Federmeier 2010) more detailed analyses indicate that older adults are slower to access meaning and conceptual representations (Huang et al. 2012) and to produce language (see review in Stine-Morrow and Shake 2009). Indeed, people over 65 could experience impairment in retrieving and generating words (Feyereisen 1997; Evrard 2002; Burke and Shafto 2004; Gollan and Brown 2006) with lower efficiency of lexical production. Although the mechanisms explaining this language difficulty are not completely understood, two main explanations may be considered: (a) a general decline in executive functions which are non-specific to language or (b) a deficit in accessing the specific levels of language processing.

According to the first explanation, a word generation deficit would be induced by the decline in executive functions (Craik and Byrd 1982) and/or processing speed (Salthouse 1996) as a result of aging-related anatomical reductions within the frontal lobes (Raz et al. 2007; Ullman and Pierpont 2005; West 2000). The decline of frontal functioning with the slowdown in executive functions with aging can be revealed by tasks that are highly dependent on the cognitive control (West 2000) or attention (Dennis and Cabeza 2008).

According to the second explanation considering the direct lexical production decline, the impairment of the specific stages of language production described by the psycholinguistic models might occur. Overall, the psycholinguistic models of lexical production (Caramazza 1997; Dell and O'Seaghdha 1992; Levelt 1992) consider three main stages of word retrieval and generation, i.e., conceptual (lexical), meaning (lexical retrieval, semantic), and phonological–phonetic (for details, see Indefrey 2011). The anatomical network specific to each of these stages was also identified (see for details, Indefrey and Levelt 2004; Indefrey 2011).

Regarding aging, Wierenga et al. (2008) suggested that language difficulties can be determined by a dysfunction at three possible levels: (a) retrieval abilities with search for meaning, cognitive control, and selection processes in order to access and retrieve the lexical forms (processes depending on frontal regions) (Braver and Barch 2002) (b) semantic associations, which are mainly dependent on the inferior temporal (fusiform) gyrus (Ishai et al. 1999; Wierenga et al. 2008) and (c) phonological word form, explained by a reduction of information transmission from lexical to phonological representations (Burke and MacKay 1997; MacKay and Burke 1990) associated with atrophy of the left insula (Shafto et al. 2010). Wierenga et al. (2008) showed that for an accuracy level equivalent to younger adults, older participants recruit more strongly the frontal cortex but not the inferior temporal regions, suggesting that aging is rather associated with deficits of retrieval mechanisms instead of a loss of stored conceptual representations (Kemper et al. 2001; Wierenga et al. 2008). Furthermore, the authors correlated the BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) signal measured in the frontal regions with the behavioral scores. Based on results, they concluded for compensatory mechanisms recruited by older adults in order to maintain a correct level of task performance.

The aim of this fMRI study was to assess the effect of normal aging on word retrieval and generation by comparing two groups of healthy, cognitively unimpaired participants, young and older, and by using a multi-task and multimodal approach (behavioral, neuropsychological, and neurophysiological/fMRI). Our main hypothesis was that normal aging is not associated with loss of concepts and does not alter the lexical conceptual level but mostly relies on the dysfunction of retrieval abilities with a more difficult searching of semantic and phonological representations, as well as of semantic associations. We used a panel of tasks instead of a unique task, to recruit and map, as completely as possible, processes and cerebral networks, respectively, that are involved in word retrieval and generation. Indeed, participants

performed three tasks: (a) verbal (semantic, categorical) fluency (VF), (b) object naming (ON), and (c) semantic categorization with Pyramids Palm Tree Test (PPTT) (Howard and Patteron 1992). The choice of these tasks was based on (a) their ability to map the word generation network using a differential recruitment of linguistic processes that might be sensitive to normal aging: *retrieval* (RET) of word form representations (semantic, phonological) based on executive functions (selection, flexibility, cognitive control) recruited mainly by the verbal fluency (VF) task, mapping *lexico-semantic processes and associations* (SEM) recruited mainly by the object naming (ON) and *both RET and SEM* associated with *conceptual access* (CON) for the semantic categorization (PPTT) task; (b) their use in clinical neuropsychology practice for the language testing. Typically, VF is sensitive to aging (Brickman et al. 2005; Pasquier et al. 1995) and recruits fronto-temporal regions (Gleissner and Elger 2001; Martin et al. 1994; Pihlajamaki et al. 2000). This task relies on the interaction between language and executive functions and is frequently used to assess the integrity of strategic processes of word retrieval (Benton 1968). The cerebral regions activated by VF reflects RET processes to access lexical storage and word meaning, selection and switching between items and categories, and phonetic encoding before articulation and overt speech. Furthermore, the temporary inability to find known words (tip-of-the tongue states, TOT; Gollan and Brown 2006) corresponds to a slowdown in *Naming*, according to the Boston Naming Test (Kaplan et al. 1983) which justifies the use of ON task in our study. Additionally, using a non-invasive brain stimulation (NIBS) approach, Cotelli et al. (2012) underlined that left frontal and temporal areas are crucial for naming. Overall, object naming engages large neural networks (Price et al. 2005) which are sensitive to aging (Wierenga et al. 2008). Finally, beyond its ability to explore word retrieval and generation, the use of PPTT is pertinent to access the semantic memory (Mummery et al. 1998) and this test is particularly sensitive in pathological aging (semantic dementia) associated with asymmetric atrophy of the anterior temporal lobes, anomia, deterioration of expressive and receptive vocabulary and of semantic memory (Hodges and Patterson 2007).

According to our main hypothesis regarding the lack of conceptual loss and the difficulties to access levels of word processing, the behavioral results should indicate a similar accuracy level between groups, but with longer latencies in older adults compared to the young. At a cognitive level, the neuropsychological scores for executive functions should be significantly lower in older adults compared to the younger. Moreover, the older adults should not be impaired for vocabulary tests and for overlearned semantic information, given their greater linguistic experience with age. At the cerebral level, we expect that older adults show for word retrieval and generation, a pattern of cerebral activation, which is not only a weaker version of what is observed in younger individuals but is also atypical at an intra- and inter-hemispheric level. Additionally, correlations between the BOLD signal measured in aging-related regions and behavioral and cognitive scores for each participant will allow us to determine the role of regions recruited by the older adults to perform the tasks, as well as the possible compensatory mechanisms underlying these atypical patterns.

Material and methods

Participants

Thirty participants were comprised in two groups: Young group, YG (N = 16; five females, Min = 30 years, Max = 59 years, M = 42.6 years, SD = ±9.5 years) and Aged group, AG (N = 14, four females, Min = 60 years, Max = 84 years, M = 72.2 years, SD = ±6.1 years). Other inclusion criteria were the absence of cognitive impairment (as assessed by the *Mini Mental State Examination*, MMSE) and the absence of psychological anxiety and depression (as assessed by the *Hospital Anxiety and Depression scale*, HAD). Additionally, we checked that participants did not have objective episodic memory deficits ("5 words" of Dubois test). All participants were native French speakers and were highly educated, according to the Poitrenaud questionnaire (Kalafat et al. 2003). They were right handed, according to the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971). and had normal or corrected-to-normal vision (Table 1). They were recruited through ads diffused via associations of older adults and via the web. All participants gave informed written consent for the experiment. The local Ethics Committee approved this study (CPP N°: 2014-A00569-38), which was in accordance with the Code of Ethics of the

Table 1 Demographic information of participants in terms of age, gender, handedness (Edinburgh inventory), as well as cognitive (MMSE), psychiatric (HAD), and episodic memory (5wD) scores

Characteristics	Groups				*T* test (ddl = 28)	*P* value
	Young Group		Aged Group			
Gender ratio (M/F)	11/5		10/4			
	Mean	s.d.	Mean	s.d.		
Age	42.6	9.5	72.2	6.1	9.94	<0.001*
Edinburgh Scale	89.2	23.1	93.4	12.7	0.59	0.55
ESC	4	0	3.8	0.3	1.57	0.13
MMSE	29.1	1.5	29	1.2	0.23	0.82
HAD—anxiety	6	2.2	6	1.6	0.00	1
HAD—depression	2.25	1.5	3.7	2.7	1.92	0.06
EM (5wD)[d]	9.93	0.25	9.92	0.26	0.26	0.9

Statistical values for comparisons between groups (young, aged) are mentioned. With the exception of age, no other significant difference was obtained for these values

ESC Education and SocioCultural level, *MMSE* Mini Mental State Examination, *HAD* Hospital Anxiety and Depression scale, *EM* Episodic Memory, *(5wD)* (5 words Dubois), *s.d.* standard deviation

World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans.

Neuropsychological assessment

The objective of this assessment was twofold: to (a) screen for any cognitive deficits and (b) evaluate specific cognitive domains and correlate participants' behavior and fMRI data (BOLD signal) with the cognitive scores to further understand possible aging effects on lexical generation and processing. The neuropsychological tests were classified into two main categories:

- Tests for inclusion criteria (Cognitively unimpaired, without anxiety or depression)

(a) General cognitive level: the MMSE (Folstein et al. 1975, see Kalafat et al. 2003 for the French version) is a sensitive, valid, and reliable questionnaire for detecting cognitive impairment (cutoff value was 25); (b) Episodic memory: the *5wD* (Dubois et al. 2002, Vellas and Michel 2002) screens for learning and episodic memory deficits; (c) Psychiatric level: the HAD (Zigmond and Snaith 1983) evaluates levels of anxiety and depression.

- Tests for specific cognitive domains

(a) Vocabulary and verbal intelligence: *Mill–Hill vocabulary scale* (Deltour 1993) measures the *verbal intelligence level* and requires explaining the meanings of words and selecting the correct synonym for each word from a list; (b) Verbal fluency: *Categorical* (semantic) *Fluency test* (Cardebat et al. 1989) evaluates the integrity of lexico-semantic store, strategic processes for lexical searching and retrieval, and integrity of phonetic and articulatory processes; (c) Executive functions: *Trail Making test* part A (TMT-A) and part B (TMT-B) (Tombaugh 2004) measures visual search speed, scanning, processing speed, and mental flexibility. The forward and backward recall sub-tests of the *Digit span Memory test* (Weschler 1997) evaluate short-term and working memory using verbal items. The *Frontal Assessment Battery* (FAB) (Dartinet and Martinaud 2005) globally evaluates executive functions (frontal efficiency); (d) Semantic memory: *Verbal Automatisms test* (Beauregard 1971) and *derived IQ test* are used specifically for determining the level of overlearned semantic information. The Verbal Automatisms test used in our study has consisted of reading by the experimenter, the beginning of several overlearned French expressions and then asking the participant to complete it (e.g., the French expression *La fourmi et la…./The Ant and the…* should be completed with the word *cigale/grasshopper*). The derived IQ was then calculated on the basis of Verbal Automatisms scores. This test is

sensitive to aging and older adults generally show higher scores than the young adults. Additionally, the *McNair Questionnaire* (self-assessment of cognitive deficits) (McNair and Kahn 1983) evaluates, non-specifically and subjectively, the frequency of cognitive complaints (language, memory, etc.) in the daily life.

Functional MRI assessment

Three tasks have been performed in three separate runs: (a) semantic verbal fluency (VF), (b) object naming (ON), and (c) semantic categorization with Pyramid Palm and Tree Test (PPTT). All three runs were block-designed and alternated tasks and control periods. All runs started with an activation task followed by a control condition. Participants provided verbal (oral) responses during VF and ON and manual responses during the PPTT task. Behavioral responses were recorded and analyzed in terms of accuracy (% correct responses, %CR) and reaction time (RT ms). E-prime software (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA) was used to implement stimuli into the three experiments and to record manual responses provided during PPTT. Oral responses provided during VF and ON were recorded via an MRI-compatible microphone (FOMRI™ III, version 1.2). All participants went through a short training session outside the scanner, using different items than those presented during the fMRI experiments.

Tasks, stimuli, and paradigm

- Semantic verbal fluency (VF)

During VF task periods, the participants were required to overtly generate as many words as possible belonging to a semantic category. Specifically, four activation periods for four categories (animals, clothes, vegetables, and sports) were presented, and each of them started with a visually presented word indicating the category of words to generate. Each activation period lasted 1 min. Activation periods alternated with control periods (each of them lasting 30 s), during which participants were required to fixate on a central cross and try to not generate words. Generated words were recorded via a microphone fixated to the coil. Words indicating the category of words to generate and the fixation were written in black Arial font size 40 on a white screen. The VF run duration was 6 min.

- Object naming (ON)

During ON periods, participants were required to overtly name pictures presented on the screen. Stimuli were black and white simple drawings of objects and animals included in the basic DO-80 (Metz-Lutz et al. 1991). Four task periods comprised the ON run. Each period lasted 50 s and 20 stimuli/period were presented (80 images in total). Task periods were separated by control periods, during which a gray square or round shape (same number and same duration as the task stimuli) were randomly presented. Participants had to simply say "square" or "round." A 500-ms fixation separated the task and control stimuli. Oral responses were recorded via a microphone fixated to the coil. In terms of response recording, we calculated the %CR for this task and we measured the RT. The ON run duration was 7.06 min.

- Semantic categorization with Pyramid Palm and Tree Test (PPTT)

During PPTT (Howard and Patterson 1992) task periods, participants were required to perform a semantic categorization task with stimuli composed of three images each. A given stimulus was represented by a top image (target image) and two bottom images (choice images). Participants had to choose among the two bottom images the one that is the most semantically related to the target (top). Manual responses were provided with their right-dominant hand by pressing two buttons with the index (for left bottom image) and the middle finger (for right bottom image). Four task periods were included in the PPTT run. Each task period lasted 56 s and 13 stimuli/period were presented (52 stimuli in total). Task periods alternated with control periods, during which a visual matching task was required: based on shape, the top image (round or square shape) had to be matched visually with one of the two bottom images. Control periods had the same duration and number of trials as the task periods. Manual responses were recorded, the accuracy (%CR) was calculated, and RT was measured for each participant. The PPTT run duration was 9.06 min.

Functional MR acquisition

The experiments were performed in a whole-body 3 T MR scanner (Philips Achieva) with 40 mT/m gradient strength. For functional scans, the manufacturer-provided gradient-echo/T2*-weighted EPI method was used. Forty-four adjacent axial slices parallel to the bi-commissural plane were acquired in interleaved mode. Slice thickness was 3.5 mm. The in-plane voxel size was 2.3 × 2.3 mm (216 × 216 mm field of view acquired with a 72 × 72 pixels data matrix; reconstructed with zero filling to 128 × 128 pixels). For the three functional runs, the main sequence parameters were TR = 2.5 s, TE = 30 msec, and flip angle = 77°. Finally, a T1-weighted high-resolution three-dimensional anatomical volume was acquired, by using a 3D Modified Driven Equilibrium Fourier Transform (MDEFT) sequence (field of view = 256 × 224 × 176 mm, resolution 1.333 × 1.750 × 1.375 mm, acquisition matrix 192 × 128 × 128 pixels, reconstruction matrix 256 × 128 × 128 pixels).

Data processing

Neuropsychological scores and behavioral data

All scores were situated within the norms. For each test, cognitive scores obtained for AG and for YG were compared using *t* tests. Behavioral scores during fMRI were recorded and analyzed using *t* tests separately for each task, in order to compare AG and YG and assess age effects. *t* tests were performed for %CR and RT (ms), except for the VF task, where the analysis was based on fluency scores only. Indeed, we did not calculate response latency for responses provided by participants inside the magnet during VF. However, despite the scanner noise, the quality of word recognition was not altered and we could measure the accuracy in terms of number of generated words (we checked that generated words belonged to the indicated category).

Functional MRI data

The general linear model (Friston et al. 1994; Friston et al. 1995) in SPM12 (Welcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) implemented in MATLAB 7 (Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA) was used. Each condition was modeled using a canonical hemodynamic function model. Data analysis started with the spatial preprocessing steps. T1-weighted anatomical volume was co-registered to mean images created by the realignment procedure and was normalized to the MNI space using a trilinear interpolation. Anatomical normalization parameters were subsequently used for the normalization of functional volumes. Finally, each functional volume was smoothed by an 8-mm FWHM (full width at half maximum) Gaussian kernel. Time series for each voxel were high-pass filtered (1/128 Hz cutoff) to remove low-frequency noise and signal drift. After spatial preprocessing steps, separate statistical analysis for each task was performed. For each task, the conditions of interest (Task, Control) were modeled as two regressors built as boxcar functions, convolved with a canonical hemodynamic response function (HRF). Movement parameters derived from the realignment corrections (three translations and three rotations) were also entered in the design matrix as additional factors. Furthermore, behavioral scores were entered as a parametric modulator in the model for PPTT and ON tasks. The general linear model was then used to calculate the parameter estimates of the activity for each voxel, each condition, and each participant. Statistical parametric maps were generated from linear contrasts between the HRF parameter estimates for the different experimental conditions. The spatial resolution of the statistical parametric maps was the same as the spatial resolution of the functional MR acquisition (2.3 × 2.3 × 3 mm). Specific effects were tested with the appropriate linear contrasts of the parameter estimates, and the corresponding contrast images were subsequently entered into a random effects analysis. First, we evaluated the task-related cerebral network using a one-sample *t* test ($K > 5$; $p < 0.05$ corrected; $T = 5.9$). Second, we evaluated the effect of age for each using a two-sample *t* test ($K = 10$, determined empirically, $p < 0.001$; $T = 3.55$). Brain regions activated from the statistical contrasts were identified and labeled using the macroscopic parcellation of the MNI single subject reference brain (Tzourio-Mazoyer et al. 2002). For each task and after selecting the ROI using MarsBar software (http://marsbar.sourceforge.net/), an in-house software allowed us to measure the variation of %MR signal variation in each ROI. The %MR (BOLD signal) values obtained for the ROI resulting from the contrast AG vs. YG (i.e., age-dependent regions) were subsequently included in a correlation analysis (Pearson correlation) with the

behavioral and neuropsychological scores showing age-effect in AG. Finally, we calculated a classical lateralization index (Seghier 2008), LI, as the difference between the number of activated voxels (k) in the left hemisphere and in the right hemisphere divided by the sum of voxels in both hemispheres. Regions considered for the calculation of LI were those showing an age-effect (resulting from two-sample *t* tests) and that were deemed to have an essential role in word production, as previously mentioned in the "Introduction" section (Indefrey 2011).

Results

Neuropsychological scores and behavioral data

No differences between the groups were obtained for the general cognitive status (MMSE), psychiatric (HAD) and episodic memory (5wD) tests (see Table 2a). The groups were not different in terms of vocabulary and verbal intelligence (Mill–Hill). A significant age difference was obtained for executive functions (TMT-A, TMT-B, and FAB), with YG being better than AG. Verbal Automatisms scores and IQ-derived from Verbal Automatisms test were significantly higher in AG than in YG. The McNair questionnaire showed more frequent subjective memory complaints in AG than in YG. Table 2b summarizes behavioral results in terms of RT (ms) and %CR for PPTT and for ON and in terms of fluency score (words per minute) for VF (all categories and per category). YG and AG showed a similar level of performance in terms of %CR for PPTT and for ON. AG participants were significantly slower (RT) than were YG during PPTT but not during ON. Moreover, a significant effect of age was observed for VF, with higher scores obtained for YG than for AG.

Functional MRI results

Semantic verbal fluency (VF)

As illustrated in Table 3a and Fig. 1a, the main effect of the VF task revealed a network mainly composed of frontal regions and the cerebellum. A detailed inspection of Fig. 1a shows that VF also activated occipital, parietal, and temporal cortices, even if the frontal activation remained predominant. The aging effect (AG > YG) (Table 3b and Fig. 1b) was represented by supplemental involvement of the right inferior parietal, left middle-superior temporal, left anterior cingulate, and right motor-sensory regions. No significant activation for YG > AG was obtained for this task. Based on the reported regions for the lexical production (see the "Introduction" section) and highlighted in light blue in Table 3b, we calculated LIs (lateralization indices) for aging-dependent regions. We obtained a positive value (LI = 0.39), suggesting that aging is associated with an overspecialization of the left hemisphere.

Object naming (ON)

As illustrated in Table 4a and Fig. 2a, the main effect of ON showed a large network, including frontal, parietal, lateral and medial temporal, occipital, and limbic regions. As for the previous task, the bilateral sensory-motor cortices for the articulators were activated as the task was performed overtly. Table 4b and Fig. 2b show that the comparison between the groups revealed a significant aging-dependent activity (AG > YG) in a large network of language regions, with their majority predominant to the left. Several right hemisphere regions, such as the hippocampus and the inferior parietal lobule, were also activated, suggesting supplementary retrieval within the long-term semantic memory, as well as of semantic associations. Other aging-dependent activated regions, such as anterior cingulate and supplementary motor area, might suggest a significant amount of selection and planning in relation with the lexical processing. The LI calculation for language regions highlighted in light blue (Table 4 panel B) suggests that AG recruit more the left hemisphere (LI = 0.62). For this task, we also obtained significant activation for the opposite contrast YG > AG (Table 4c and Fig. 2c), within the superior temporal and left cuneus and without any hemispheric predominance (LI = −0.08).

Semantic categorization Pyramid Palm Tree Test (PPTT)

As illustrated in Table 5a and Fig. 3a, the main effect of PPTT revealed a large network of bilaterally activated regions including frontal, parietal, temporal, limbic, and basal ganglia. These regions are generally related to all levels of word retrieval and production, and significant access to conceptual representations and categorization processes. No significant activation was obtained for the opposite contrast YG > AG. The main effect of aging for

Table 2 Means (average AG; average YG) and standard deviations (SD AG, SD YG) for cognitive (Table 2a)[1] and behavioral (Table 2b)[2] data for each group (YG, AG), as well as the statistical values (*t*, p) of differences between groups

	TMT-A	TMT-A	Digit span	FAB	Vocabulary	Fluency	Automatisms	Autom-IQ	McNair
a									
Average YG	7.93	8.75	29.43	17.56	38.62	27.87	29.93	114.62	10.50
Average AG	6.07	5.85	26.28	16.14	39.07	21.28	34.28	125.42	15.28
SD YG	1.65	1.73	5.24	0.62	4.01	11.08	5.76	14.55	5.54
SD AG	1.26	1.35	5.39	1.91	4.02	6.95	2.46	6.19	5.96
t value	$T(28) = 3.43$	$T(28) = 5.04$	$T(28) = 1.62$	$T(28) = 2.08$	$T(28) = 0.30$	$T(28) = 1.92$	$T(28) = 2.61$	$T(28) = 2.57$	$T(28) = 2.27$
p value	0.001	0.000002	0.12	0.009	0.76	***0.07***	0.01	0.01	0.03
	PPTT-RT	PPTT-%CR	ON-RT	ON-%CR	VF total	VF animal	VF vegetables	VF clothes	VF sports
b									
Average YG	1645	94,6	858	98,4	19.30	24.19	14.94	18.81	19.19
Average AG	2185	92.58	921	98,9	15.30	18.43	13.00	15.14	14.71
SD YG	377	4.67	128	1.71	2.20	3.58	3.56	2.23	2.97
SD AG	332	3.19	107	1.41	2.60	3.87	3.55	4.05	3.22
t value	$T(28) = 4.13$	$T(28) = 1.36$	$T(28) = 1.44$	$T(28) = 0.73$	$T(28) = 3.85$	$T(28) = 4.23$	$T(28) = 1.49$	$T(28) = 3.13$	$T(28) = 3.96$
p value	0.0003	0.19	0.16	0.47	0.0006	0.0002	0.15	0.004	. 0004

[1] Trail Making Test part A (*TMT-A*) and part B (*TMT-B*); Digit span Memory Test; Frontal Assessment Battery (*FAB*); Vocabulary scale Mill-Hill; Categorical (semantic) Fluency test; Verbal Automatisms test and derived IQ (*Autom-IQ*); McNair Questionnaire.

[2] Accuracy (*%CR*), Latency (*RTs ms*) and Fluency scores: PPTT-RT = Response Time for Pyramid Palm Tree Test (*PPTT*) responses; PPTT-%CR = Accuracy for the Pyramid Palm Tree Test (*PPTT*) responses; ON-RT = Response Time for Object Naming (*ON*) responses; ON-%CR = Accuracy for Object Naming (*ON*) responses; VF total = Fluency score (words per minute) for all categories; VF animal = Fluency score (words per minute) for animal category; VF vegetables = Fluency score (words per minute) for vegetable category; VF clothes = Fluency score (words per minute) for clothes category; VF sports = Fluency score (words per minute) for sport categories

$p<0.05$ (significant results); $p=0.07$ (trend to significant for VF)

Table 3 Main effect of Verbal Fluency in terms of peaks of activation for the contrast *Task* vs. *Control* at a group level (one sample *t* test, $N = 30$). Table 3b illustrates the aging effect during Verbal Fluency in terms of peaks of activation for the contrast *Task* vs. *Control* resulting from the two-sample *t* test analysis (AG > YG)

a

cluster	coordinates			Label	Brodmann Area	peak	peak
k	*x {mm}*	*y {mm}*	*z {mm}*	*AAL*	*BA*	*T*	*Z*
137	**-46**	**-9**	**35**	**Frontal_Inf_Oper_L**	BA44/BA 6	7.20	5.41
	-55	*-6*	*20*	*Postcentral_L*	BA 4	6.61	5.12
32	*-51*	*-9*	*44*	*Precentral_L*	BA 4	3.34	4.93
	55	**-6**	**47**	**Precentral_R**	BA 4	6.24	4.93
127	*48*	*-6*	*41*	*Postcentral_R*	BA 4	6.94	5.29
	55	*-6*	*32*	*Precentral R*	BA 6	6.94	5.28
	25	**-61**	**-25**	**Fusiform_R**	BA 37	6.43	5.03
74	**-5**	**5**	**56**	**Supp_Motor_Area_L/R**	BA 6	6.65	5.14
	-7	*12*	*50*	*Frontal_Sup_L*	BA6/9	6.61	5.12
13	**-19**	**-59**	**-22**	**Cerebelum_4_5_6_L**	-	6.03	4.82

b

cluster	coordinates			Label	Brodmann Area	peak	peak
k	*x {mm}*	*y {mm}*	*z {mm}*	*AAL*	*BA*	*T*	*Z*
17	41	-32	56	Postcentral_R	BA4	4.39	3.80
16	-58	-22	-4	Temp_mid_sup_L	BA21/22	4.24	3.69
14	-9	17	26	Cingulum_Ant_L	BA32	4.08	3.58
13	39	-11	56	Precentral R	BA4	3.96	3.50
7	46	-38	35	Inferior Par_R	BA40	3.64	3.26

In bold is indicated the most significant voxel of the cluster

Highlighted in light blue are the regions considered to be essential for the lexical production according to the literature. These regions were considered for the calculation of Lateralization Indices (*LI*) to assess the aging effect on the hemispheric specialization. For each peak, we mentioned the number of voxels (*k*), the x,y,z coordinates, the AAL label, the corresponding Brodmann area, and the *T* and *Z* values

L left hemisphere, *R* right hemisphere

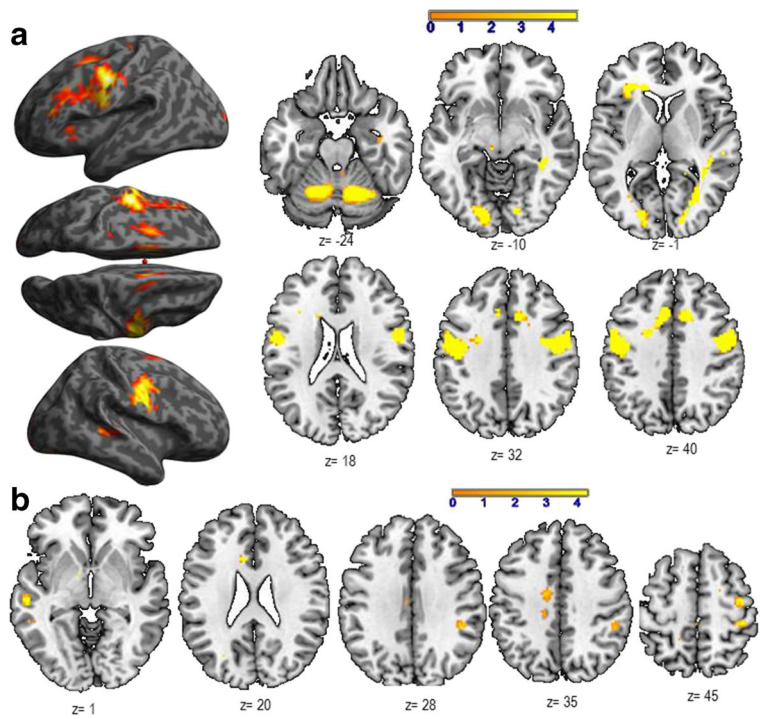


Fig. 1 **a** Activated regions during the Verbal Fluency (VF) task ($N = 30$) projected onto 3D anatomical templates and 2D axial slices. **b** Cerebral regions, which are more activated in AG than in YG during VF. The *color scale* indicates the *T* value of the activation. *AG*, aged group; *YG* young group

Table 4 Main effect of Object Naming in terms of peaks of activation for the contrast *Task* vs. *Control* at a group level (one sample *t* test, $N = 30$). Table 4b illustrates the aging effect during Object Naming in terms of peaks of activation for the contrast *Task* vs. *Control* resulting from the two-sample *t* test analysis (AG > YG). Table 4c illustrates activations resulting from the contrast *Task* vs. *Control* for YG > AG and resulting from the two-sample *t* test analysis

a

cluster	coordinates			Label	Brodmann Area	peak	peak
k	*x {mm}*	*y {mm}*	*z {mm}*	*AAL*	*BA*	*T*	*Z*
1315	**-39**	**-82**	**-4**	**Occipital_Inf_L**	BA19	19.35	Inf
	-51	*-61*	*-10*	Fusiform_L	BA37	14.46	7.75
	-46	*-75*	*-7*	Occipital_Mid_L	BA19	14.19	7.69
1447	**37**	**-80**	**-7**	**Temporal_Mid_R**	BA19/37	18.65	Inf
	39	*-68*	*-13*	Hippocampus_R	-	16.55	Inf
	41	*-45*	*-16*	Fusiform_R	BA37	11.84	7.10
116	**-21**	**-6**	**-22**	**Parahippocampal_L**	-	8.38	5.93
	-35	*-9*	*-22*	Hippocampus_L	-	7.14	5.38
22	**-42**	**10**	**32**	**Frontal_Inf_Tri_L**	BA44/45	7.45	5.53
	-37	**15**	**11**	Precentral_L	BA6/Insula	7.45	5.31
	-37	*3*	*29*	**Postcentral_L**	BA4	6.99	5.31
9	**-35**	**-70**	**42**	**Parietal_Inf/Sup_L**	BA39/7	7.12	5.37
7	**-28**	**-80**	**41**	**Cingulum_Mid_L**	BA32	6.91	5.27
7	**27**	**-29**	**20**	**Postcentral_R**	Insula	6.78	5.21
9	**-9**	**26**	**32**	Cingulum_R	BA23	6.76	5.20

b

cluster	coordinates			Label	Brodmann Area	peak	peak
k	*x {mm}*	*y {mm}*	*z {mm}*	*AAL*	*BA*	*T*	*Z*
178	**-5**	**-66**	**-13**	**Lingual_L**	BA19	4.95	4.16
	9	*-61*	*-13*	*Lingual_R*	BA19	4.81	4.07
	-5	*-55*	*-10*	*Lingual_L*	BA19	4.14	3.62
31	**-53**	**-50**	**-10**	**Temporal_Inf_Mid_L**	BA20	4.59	3.93
18	**-35**	**-61**	**-7**	**Fusiform_L**	BA37	4.38	3.79
12	**-12**	**44**	**50**	**Frontal_Sup_Medial_L**	BA8	4.36	3.78
12	**-46**	**-34**	**-10**	**Temporal_Inf_Mid_L**	BA37	4.26	3.71
29	**37**	**-41**	**29**	**SupraMarginal_R**	BA40	4.24	3.70
	32	*-29*	*32*	*Angular_R*	BA19	3.79	3.38
76	**18**	**-41**	**32**	**Cingulum_Mid_R**	BA31	4.05	3.56
	-9	*-32*	*35*	*Cingulum_Mid_L*	BA31	4.01	3.54
	-2	*-20*	*35*	*Cingulum_Mid_L*	BA24	3.83	3.40
18	**-35**	**-29**	**32**	**Postcentral_L**	BA2	4.03	3.55
5	**-23**	**-78**	**2**	**Occipital_Mid_L**	BA18	3.96	3.50
5	**16**	**-29**	**56**	**Supp_Motor_Area_R**	BA4	3.88	3.44
7	**-12**	**-36**	**65**	**Pracentral_Lobule_L**	BA3	3.85	3.42
5	**27**	**-36**	**-7**	**Hippocampus_R**	BA36	3.82	3.40
16	**18**	**3**	**32**	**Cingulum R**	BA24	3.81	3.39

c

cluster	coordinates			Label	Brodmann Area	peak	peak
k	*x {mm}*	*y {mm}*	*z {mm}*	*AAL*	*BA*	*T*	*Z*
13	53	-34	8	Temporal_Sup_R	BA 22	4.22	3.68
11	-9	-78	11	Cuneus_L	BA 17/18	4.05	3.56

In bold is indicated the most significant voxel of the cluster

Highlighted in light blue are the regions considered to be essential for the lexical production, according to the literature. These regions were included in the calculation of Lateralization Indices (LI) to evaluate the aging effect on the hemispheric specialization. For each peak, we mentioned the number of voxels (k), the x,y,z coordinates, the AAL label, the corresponding Brodmann area and the T and Z values

L left hemisphere, *R* right hemisphere

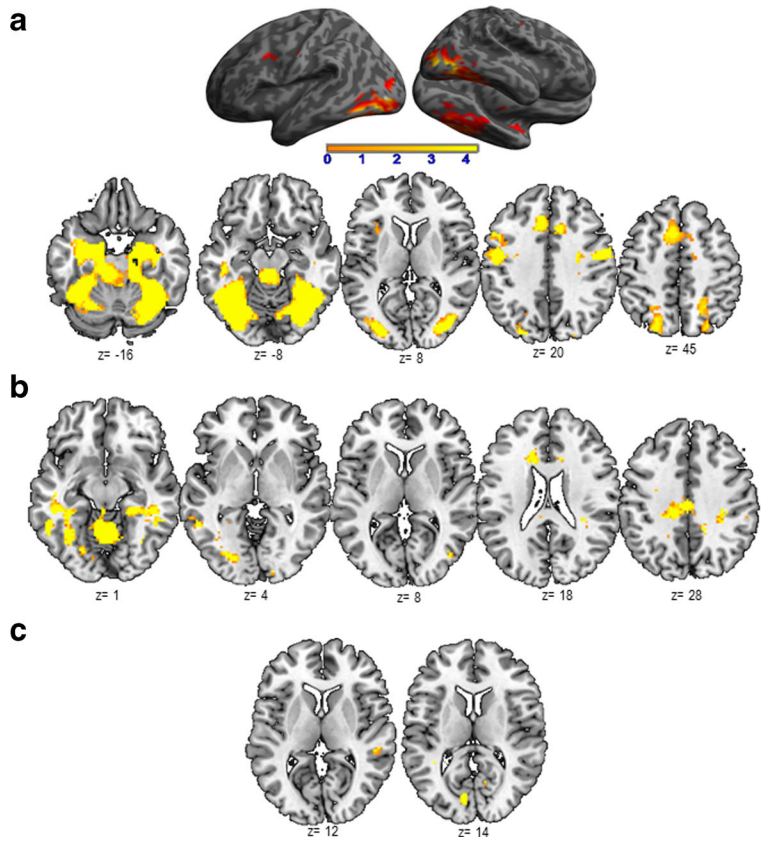


Fig. 2 **a** shows activated regions during the Object Naming (ON) task (N = 30), projected onto 3D anatomical templates and 2D axial slices. **b** Cerebral regions, which are more activated in AG than in YG during ON. **c** Cerebral regions, which are more activated in YG than in AG during ON. The *color scale* indicates the T value of the activation. *AG*, aged group; *YG*, young group

PPTT (AG > YG) (see Table 5b and Fig. 3b) shows that AG recruited significantly more regions related to all steps of lexical production. LI calculation (regions highlighted in light blue, Table 5b) revealed a positive value (LI = 0.22), suggesting a slight tendency to overactivate the left hemisphere with aging.

Correlations between the BOLD signal and the behavioral and neuropsychological scores

Correlations between the BOLD signal of aging-dependent regions and behavioral scores (response latency for PPTT and fluency scores for VF) did not reveal significant results. Additionally, we performed correlations between the BOLD signal and the neuropsychological scores for each language task (see Table 6a–c). The significant correlations are illustrated in Fig. 4a–c.

Overall, our results showed that the activity (BOLD signal) of aging-dependent regions activated with PPTT and VF tasks, but not with ON task, has been positively correlated with the neuropsychological scores for executive functions, processing speed, and span. This result suggests that PPTT and VF specifically recruit the executive functions and working memory processes associated with RET mechanisms that are involved in word retrieval and generation. Moreover, the activity (BOLD signal) of aging-dependent regions activated with VF correlated negatively with verbal automatisms (left anterior cingulate) and with frontal efficiency battery scores (right inferior parietal), suggesting the necessity to overcome (inhibit) the overlearned lexico-semantic information and automatic processes to generate words. Additionally, ON aging-related regions correlated positively only with age.

Discussion

The goal of this study was to assess the effect of normal aging on the cerebral correlates of word retrieval and

Table 5 Main effect of Semantic Categorization with PPTT in terms of peaks of activation for the contrast *Task* vs. *Control* at a group level (one sample *t* test, $N = 30$). Table 5b illustrates the aging effect during Semantic Categorization in terms of peaks of activation for the contrast *Task* vs. *Control* resulting from the two-sample *t* test analysis (AG > YG)

a

cluster	coordinates			Label	Brodmann Area	peak	peak
k	*x {mm}*	*y {mm}*	*z {mm}*	*AAL*	*BA*	*T*	*Z*
8377	**37**	**-84**	**-4**	**Occipital_Mid_R**	BA18	22.29	Inf
	-42	*-80*	*-7*	*Occipital_Inf_L*	BA18	21.92	Inf
1548	**-48**	**26**	**20**	**Frontal_Inf_Tri_L**		16.87	Inf
	-39	*8*	*32*	*Frontal_Inf_Oper_L*	BA9	15.25	Inf
	-44	*14*	*29*	*Frontal_Inf_Tri_L*	BA9	13.68	7.58
338	**-5**	**17**	**50**	**Frontal_Sup_L**	BA8	11.13	6.89
	9	*12*	*50*	*Frontal_Sup_Medial_R*	BA6	10.71	6.76
	-7	*24*	*41*	*Frontal_Sup_Medial_L*	BA32	8.18	5.85
222	**50**	**21**	**26**	**Frontal_Inf_Tri_R**	BA46	10.54	6.71
	50	*33*	*20*	*Frontal_Mid_R*	BA46	8.52	5.98
	41	*14*	*26*	*Frontal_Inf_Oper_R*	BA9	7.64	5.61
111	**30**	**-57**	**50**	**Parietal_Sup_R**	BA7	9.15	6.23
17	**-25**	**-2**	**-16**	**Temporal_Pole_Sup_L/Amygdala**	-	8.95	6.15
77	**18**	**-4**	**17**	**Putamen_R**	-	8.65	6.03
	14	*-2*	*5*	*Pallidum_R*	-	8.27	5.88
16	**32**	**1**	**53**	**Precentral_R**	BA6	7.67	5.63
58	**32**	**33**	**-4**	**Frontal_Inf_Orb_R**	BA47	7.20	5.41
	39	*28*	*-10*	*Frontal_Inf_Orb_R*	BA47	6.68	5.16
	30	*24*	*-4*	Frontal_Inf_Orb_R	BA47	6.68	5.15
11	**-14**	**-13**	**-10**	Hippocampus_L	BA28	7.13	5.38
5	**4**	**5**	**26**	Cingulum_Mid_R	BA24	7.02	5.33
5	**-2**	**-36**	**-28**	Cerebelum_3_L	-	6.76	5.19
5	**-2**	**5**	**26**	Caudate_L	-	6.64	5.14

b

cluster	coordinates			Label	Brodmann Area	peak	peak
k	*x {mm}*	*y {mm}*	*z {mm}*	AAL	*BA*	*T*	*Z*
160	**-2**	**28**	**11**	**Frontal_Sup_Medial_L**	BA24	6.13	4.84
	-2	*37*	*5*	Frontal_Sup_Medial_L	BA24	4.90	4.13
51	**-53**	**21**	**11**	**Frontal_Inf_Tri_L**	BA45	5.55	4.52
184	**-7**	**42**	**41**	**Frontal_Sup_Medial_L**	BA8	5.17	4.29
	-7	*33*	*47*	Frontal_Sup_Medial_L	BA8	5.16	4.29
	-9	*17*	*50*	Supp_Motor_Area_L	BA6	4.57	3.92
23	**-21**	**1**	**5**	**Putamen_L**	-	4.44	3.83
30	**57**	**-22**	**2**	**Temporal_Sup_R**	BA22	4.44	3.83
	53	*-15*	*-1*	Temporal_Sup_R	BA22	3.69	3.30
67	**-14**	**-13**	**-19**	**Hippocampus_L**	BA34	4.40	3.80
24	**27**	**-4**	**56**	**Frontal_Mid_R**	BA6	4.29	3.73
54	**-5**	**-55**	**38**	**Superior parietal_L**	BA7	4.27	3.71
	-9	*-52*	*29*	Occipital_Mid_L	BA31	3.87	3.44
11	**46**	**-6**	**53**	**Precentral_R**	BA6	4.15	3.63
12	**-23**	**-78**	**38**	**Occipital_Sup_L**	BA19	4.14	3.63
14	**-14**	**-55**	**-13**	**Cerebellum/Lingual_L**	-	4.10	3.60
18	**16**	**21**	**2**	**Caudate_R**	-	4.06	3.57
11	**57**	**-4**	**-7**	**Temporal_Mid/Angular_R**	BA21/39	4.01	3.54

In bold is indicated the most significant voxel of the cluster

Highlighted in light blue are the regions considered to be essential for the lexical production according to the literature. These regions were included in the calculation of Lateralization Indices (LI) to evaluate the aging on the hemispheric specialization. For each peak, we mentioned the number of voxels (k), the x,y,z coordinates, the AAL label, the corresponding Brodmann area and the *T* and *Z* values

L left hemisphere, *R* right hemisphere

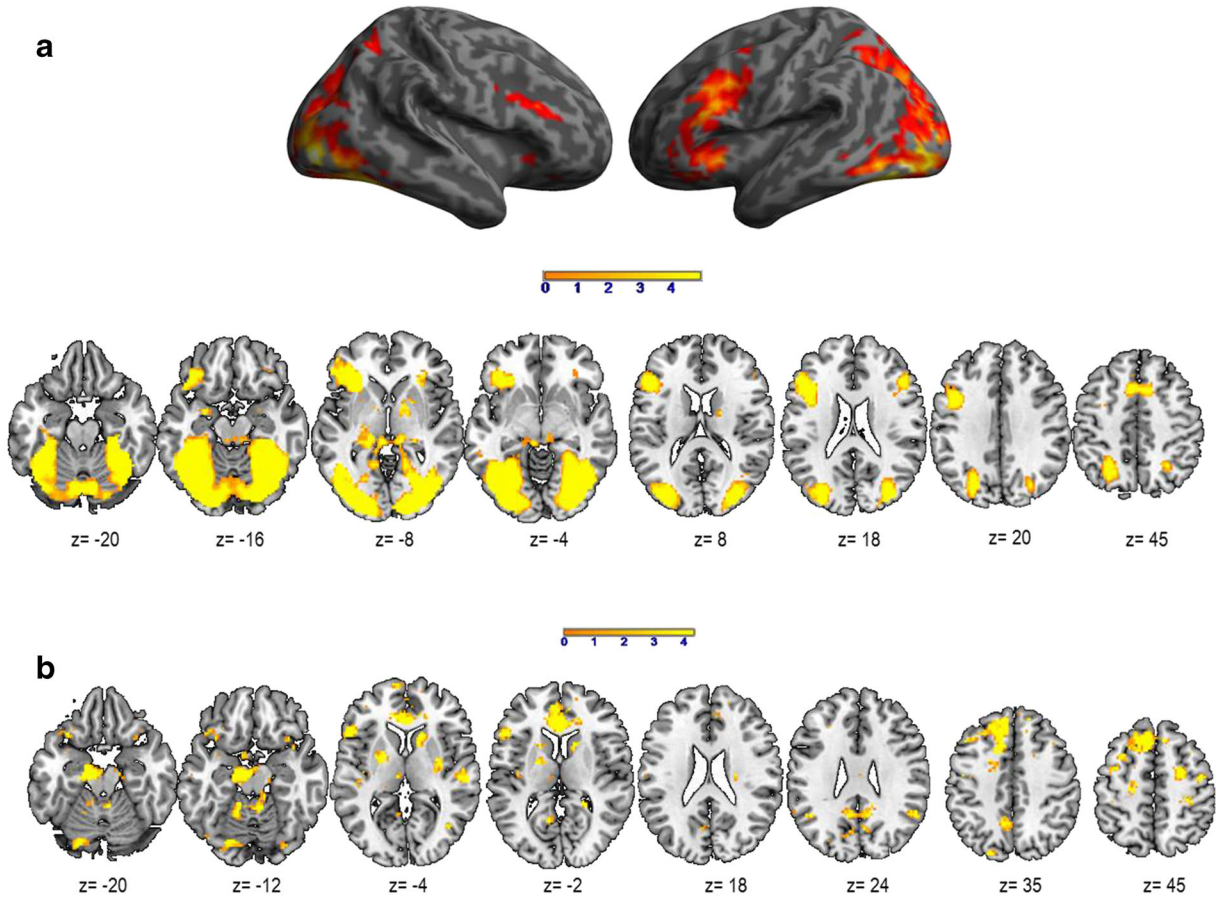


Fig. 3 **a** Activated regions during the Semantic Categorization with the Pyramid Palm and Tree Test (PPTT) ($N = 30$) projected onto 3D anatomical templates and 2D axial slices. **b** Cerebral regions, which are more activated in AG than in YG during PPTT. The *color scale* indicates the *T* value of the activation. *AG*, aged group; *YG*, young group

generation. The use of three lexical tasks was expected to cover as large as possible the cerebral networks and psycholinguistic operations involved in lexical production, with a focus on task-specific processes, such as retrieval-executive based (RET) for VF, lexico-semantic representations (SEM) for ON, and both RET and SEM associated with an increased access to conceptual representations and lexico-semantic memory (CON) for PPTT. The hypothesis of this study was that aging does not alter the conceptual level and representations (semantic, phonological) per se, but rather, it induces dysfunction of executive functions related to retrieval abilities for accessing, searching, and selecting concepts and word forms. Operationally, our hypotheses were that the older adults would perform as accurately as the younger participants, but they are slower in terms of response latencies, because of the difficulties to access and activate representations in the context of a decline of executive functions. In terms of cerebral activation, we expected that older adults do not simply recruit less cerebral regions compared to younger, but they show a different pattern of activation, either at the intra- or at the inter-hemispheric level. Correlations between the BOLD signal of aging-dependent regions and the behavioral and neuropsychological scores indicated significant positive and negative correlations for some of the regions. Indeed, positive correlations were thought to reflect compensatory mechanisms to assure a correct level for processing the word retrieval and generation task, by palliating the slowdown of processing speed, flexibility, and frontal efficiency. Negative correlations were also interpreted in terms of compensation, but as a supplementary need to inhibit overlearned unnecessary verbal information and automatic verbal processes, as these processes are significantly predominant in older adults compared to younger participants.

Table 6 Results (in terms of r^2 and *p values*) resulting from the correlation analyses performed between the BOLD signal in aging-dependent regions (AG > YG) during Verbal Fluency (Table 6a), Object Naming (Table 6b), and Semantic Categorization PPTT (Table 6c) with Age and with the neuropsychological scores showing aging-effect[1]

a

AG vs. YG regions	Age	TMT-A	TMT-B	FAB	Digits	Verbal Fluency	Automatis ms
L ant cingulate	-.2529	.4618	.1966	-.0730	-.0725	.1244	-.5692
-9 17 26 (r2, *p*)	*p*=.383	*p*=.096	*p*=.501	*p*=.804	*p*=.806	*p*=.672	*p*=.034
L mid-sup temporal	-.1172	.2358	.6822	.4895	.4122	.3854	-.1929
-58 -22 -4 (r2, *p*)	*p*=.690	*p*=.417	*p*=.007	*p*=.076	*p*=.143	*p*=.174	*p*=.509
R inf parietal	.2716	.1192	-.1910	-.5946	.1815	.3978	.0032
46 -38 35 (r2, *p*)	*p*=.348	*p*=.685	*p*=.513	*p*=.025	*p*=.535	*p*=.159	*p*=.991

b

AG vs. YG regions	Age	TMT-A	TMT-B	FAB	Digits	Verbal Fluency	Automatisms
L middle cingulate	.5603	.1745	-.1296	.0398	-.3588	-.0819	.0825
-9 -32 35 (r2, *p*)	*p*=.037	*p*=.551	*p*=.659	*p*=.893	*p*=.208	*p*=.781	*p*=.779
R hIppocampus	.6845	-.0357	-.1436	.2753	-.2898	-.1278	.4047
27 -36 -7 (r2, *p*)	*p*=.007	*p*=.904	*p*=.624	*p*=.341	*p*=.315	*p*=.663	*p*=.151

c

AG vs. YG regions	Age	TMT-A	TMT-B	Digits	FAB	Verbal fluency	Automatisms
R mid temp/ang	-.0602	.4132	.2627	.5403	-.2641	-.1500	.4029
57 -4 -7 (r2, *p*)	*p*=.838	*p*=.142	*p*=.364	*p*=.046	*p*=.362	*p*=.609	*p*=.153
L ant cingulate	-.2744	-.1067	.6306	.1138	.5829	-.0836	-.1279
-2 28 11 (r2, *p*)	*p*=.342	*p*=.717	*p*=.016	*p*=.699	p=.029	*p*=.776	*p*=.663
L inf frontal	.3660	.5379	.1893	-.0424	.3386	.1217	-.0691
-53 21 11 (r2, *p*)	*p*=.198	*p*=.047	*p*=.517	*p*=.886	*p*=.236	*p*=.678	*p*=.815

The significant correlations are mentioned in red. The *r* negative value indicates negative correlation; positive *r* value indicates positive correlation

[1] Trail Making Test part, *TMT-A* and part B, *TMT-B*; Frontal Assessment Battery *FAB*; Digit span Memory Test; Verbal Fluency test and Verbal Automatisms

Neuropsychological results

As illustrated in Table 2a, the results indicate that aging induces a significant decline of executive functions in terms of processing speed, cognitive flexibility, and frontal efficiency, confirmed by a behavioral tendency (without reaching significance) towards a slowdown of lexical fluency rate (VF scores). Executive functions are among the first cognitive processes to decline with aging (Bherer et al. 2004) and particularly under conditions requiring high executive demands (Nielson et al. 2002; Townsend et al. 2006). Decline with aging was observed for working memory, inhibition, and task switching (Rypma and D'Esposito 2000). These processes were differentially involved by the tasks used in our study. Indeed, the working memory seems to be particularly required by the VF and PPTT tasks. Moreover, the flexibility processes (switching, shifting) are mainly necessary for the VF task. Correlations performed between the executive function scores and the BOLD signal of aging-dependent regions revealed significant results for VF and PPTT, but not for ON (see Table 6b). Our interpretation was that compared to VF and PPTT, ON requires a lower amount of executive

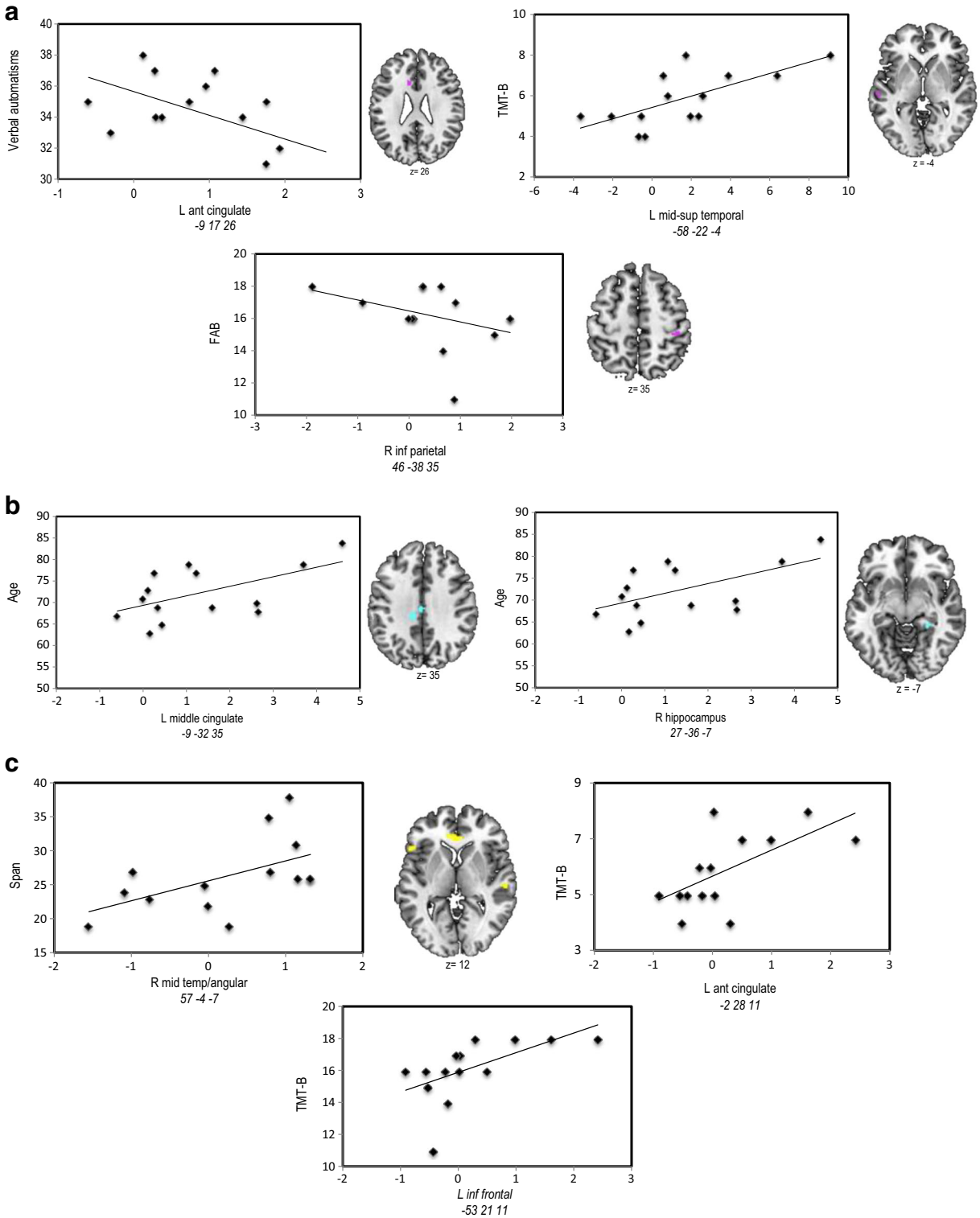


Fig. 4 Significant correlation (positive or negative) between the BOLD signal measured in the aging-dependent regions with the neuropsychological scores for Verbal Fluency (VF, **a**) and Pyramid Palm Tree Test (PPTT, **c**) and with Age for Object Naming (ON, **b**). Activated regions were projected onto 2D axial slices and were shown next to the corresponding graphics. *L*, left hemisphere; *R*, right hemisphere

functions, according to our hypothesis that only VF and PPTT necessitate RET mechanisms. The BOLD signal of aging-dependent regions activated by the ON did not correlate with any neuropsychological score but only with age. This result is coherent with the ON behavioral scores showing that older adults perform as fast as the younger do for this task. Furthermore, verbal automatism scores are significantly more frequent in older than in younger adults, explained by the fact that verbal material learned in early childhood and used throughout life is easily, accurately, and effortlessly recalled, as an automatism. Automatic speech is under the right hemisphere control (Birn et al. 2010) and the negative correlation obtained between verbal automatism scores and the BOLD signal of the anterior cingulate cortex during the VF might suggest that in order to retrieve and select appropriate words to generate, the older adults inhibit the right hemisphere-dependent automatic information (see Table 6a, right inferior parietal) to maintain a correct level of task performance.

Behavioral scores

Behavioral results (Table 2b) revealed a significant aging effect for fluency rate according to age, in agreement with other results reported in the literature (Clark et al. 2009; Crossley et al. 1997) but in disagreement with some others that found no aging effect (Aine et al. 2006; Bolla et al. 1990; Bolla et al. 1998; Grady 2008) or only a marginal effect (Marsolais et al. 2015). Moreover, behavioral results revealed significant differences between groups in terms of latencies for PPTT, with the older adults being slower than the younger adults. In terms of accuracy, the older and younger participants performed similarly for PPTT and for ON, suggesting no loss of conceptual knowledge. No difference was observed for ON latencies according to age, contrary to other studies (Tsang and Lee 2003) that found a significant aging effect for accuracy and latency during picture naming. The authors explained their results by a greater variability to perform the task for the older than for the younger adults, resulting from different rates of selective changes in cognitive functions among the older adults (Tsang and Lee 2003). Additionally, older participants included in our study were highly educated, explaining, at least partially, the high level of performance for a simple task, such as the object naming. A more difficult task, such as verbal fluency or semantic categorization, requiring supplementary executive resources, might reveal possible weaknesses of lexical production, in agreement with our results. Correlations between the behavioral scores and the BOLD signal in aging-dependent regions did not reveal significant results, suggesting that behavioral measures encompass a large variety of possible cognitive mechanisms and might not detect fine effects, contrary to cognitive scores that are more specifically related to a given cognitive domain.

Aging effect on cerebral correlates of lexical retrieval and generation

Verbal fluency

As illustrated in Table 3a, and more detailed in Fig. 1a, VF activated a network that mainly involved frontal regions, somehow in disagreement with the literature, considering that semantic VF activates not only the left frontal (Fu et al. 2002; Heim et al. 2008; Meinzer et al. 2009, Meinzer et al. 2012) but also the parietal (Birn et al. 2010) and temporal (Birn et al. 2010; Vitali et al. 2005) regions. The left inferior frontal gyrus (IFG) is related to switching between items and categories (Botvinick et al. 2001; Hirshorn and Thompson-Schill 2006) and competition processes among incompatible representations (Thompson-Schill et al. 1999). Overall, the frontal and premotor activation reported in our study could reflect flexibility, inhibition, initiation, and working memory processes (Niendam et al. 2012). SMA is specifically involved in motor and speech production, particularly in the intentional and internally driven behavior involved in our task (self-generated), as suggested by intraoperative electrical stimulation (Duffau et al. 2000; Krainik et al. 2001). neuroimaging (Alario et al. 2006; Picard and Strick 1996; Krainik et al. 2003). and neuropsychological data (Fontaine et al. 2002; Pai 1999). Temporal activation could be explained by the semantic-relatedness of words during VF and can reflect lexical storage, access, and lexical retrieval (Pihlajamaki et al. 2000). The activation of fusiform and lingual gyri is possibly associated with episodic memory retrieval (Gilboa et al. 2004) and with mentally spatial navigation tasks (Maguire et al. 1998). The comparison AG > YG participants (Table 3b and Fig. 1b) revealed aging-related regions predominant to the left (LI = 0.39), including middle-superior temporal cortices, anterior cingulate, and right inferior parietal lobule. Moreover, somato-sensitive and motor areas seem to be additionally recruited by the AG. These results are partially in

agreement with other authors (Ansado et al. 2013) who showed bilateral fronto-temporal activation in older participants for VF. Importantly, we did not obtain in older participants supplementary frontal or prefrontal activation during VF. Overall, our fMRI results for the VF task support and additional need with aging to access phonological storage (inferior frontal gyrus) and semantic associations (superior-middle temporal gyrus) in the context of a deficit of cognitive flexibility, as revealed by the significant positive correlation between the TMT-B score and the BOLD signal in the superior-middle temporal gyrus (see Fig. 4a). The supplementary activation of the right inferior parietal lobule could exert an inhibitory role on the non-pertinent semantic overlearned information (negative correlation with the FAB scores, see Fig. 4a), similar to the role of the anterior cingulate gyrus, which is negatively correlated with the verbal automatism scores (see Fig. 4a). Indeed, the cingulate gyrus could be involved in task-switching processing (DiGirolamo et al. 2001) and its negative correlation with verbal scores might suggest more automatic processes needed to shift between items and categories. This could also be interpreted as a different type of compensatory mechanism occurring with aging. In agreement with Ansado et al. (2013) we also suggest that VF difficulties with aging concern mainly the word retrieval within a given category, which becomes more and more effortful over time.

Object naming

Our hypothesis was that among the operations involved in lexical production, the ON task specifically recruits the lexico-semantic representations (SEM). As illustrated in Table 4a and Fig. 2a, the activated regions suggest that naming implies several language processes (Bowles 1993) such as the visuo-attentional analysis (occipital), the access to lexico-semantic representations (middle and inferior temporal; inferior parietal), and the activation of phonological label (inferior frontal) before the word production (premotor and sensori-motor) through speaking out. All of these stages are under a cognitive control, attention, and monitoring of executive functions. Our results are in agreement with other studies, indicating the activation of frontal and parietal cortices during naming (Chao and Martin 1999; Kiyosawa et al. 1996). Table 2b and Fig. 2b show that AG recruit supplementary regions and processes, such as the left middle and inferior temporal and fusiform (access to lexico-semantic representations), bilateral occipital (visual analysis), right inferior parietal (semantic processing), left superior frontal (attention and other executive functions), SMA (planning, coordination of output speech), and posterior cingulate gyrus (visual imagery). The supplemental activation of the right hippocampus observed during aging might reflect significant involvement of the retrieval of lexico-semantic representations (Sawrie et al. 2000; Seidenberg et al. 2005). A recent iEEG study (Hamamé et al. 2014) performed during an ON task showed that the hippocampus is involved in finding associations between the identity of an object and its word label. The authors indicated that the latency of the hippocampal response predicts the naming latency, while the inefficient hippocampal activation would be associated with tip-of-the-tongue states. Although the literature findings on the role of the hippocampus in naming concern mainly the left hippocampus, the right activation observed in our study could reflect plasticity mechanisms induced by age with a right-hemisphere shift of activity. The hippocampus is also involved in solving the lexico-semantic ambiguity (Hoenig and Scheef 2005) and in the semantic processing (Binder et al. 2009). These processes are particularly sensitive to aging as suggested by our result showing a significant positive correlation between the hippocampal activity and the age (see Table 6b and Fig. 4b). Another aging-dependent ON region activated in our study was the middle cingulate gyrus (see Table 6b and Fig. 4b). As previously shown (Leech and Sharp 2014). the middle and posterior cingulate gyri modulate the attention focus and have a central role in supporting internally directed cognition as a key node of the Default Mode Network. Contrary to VF and PPTT tasks, the aging-dependent regions revealed by the ON task were not correlated with the executive function scores, suggesting that these processes are not required during naming. These ON aging-dependent regions were correlated only with age, suggesting supplementary effort made by the older adults to correctly perform the task. Additionally, the ON task also revealed two activated regions recruited more by the younger than by the older adult, the right superior temporal and the left cuneus (see Table 4c and Fig. 2c). Their activity (BOLD signal) was correlated neither with cognitive scores nor with age and they (superior temporal and cuneus) might possibly reflect a weaker activation in older compared to younger adults. Overall, the LI based on aging-related regions revealed global left-hemisphere predominance (LI = 0.62) and

suggested that aging might increase the left hemispheric specialization.

Semantic categorization

The use of the Pyramids Palm Tree Test (Howard and Patterson 1992) was motivated by its clinical use in the standard assessment of semantic memory. This task tests the access to conceptual storage (CON) and lexico-semantic associations (SEM) as well as the recruitment of retrieval mechanisms (RET). Semantic categorization relies on the interaction between language and semantic memory, and our PPTT results (see Table 5a and Fig. 3a) revealed the activation of a large bilateral network predominant to the left, including frontal (left inferior frontal pars *triangularis* and *opercularis*, frontal mid-superior and premotor), temporal (left temporal superior pole, left amygdala and left hippocampus), parietal (right superior parietal lobule), basal ganglia (right striatum), left cerebellum, and right mid-cingulate gyrus. This large cerebral representation might be explained by the representation of concepts, defined by their sensory-motor attributes and features acquired during experience and depending on largely distributed networks for sensory-motor and abstract information (Damasio et al. 1990; Martin and Chao 2001; Warrington and Shallice 1984). In a meta-analysis with studies evaluating the semantic processing, Binder et al. (2009) reported activated areas, which could be grouped into three categories: posterior multimodal and heteromodal association regions, heteromodal prefrontal cortex, and medial limbic regions. In terms of aging effect during PPTT, we showed that older adults recruit supplementary regions (see Table 5b and Fig. 3b), located within the left frontal (inferior, superior, and middle frontal, premotor), left superior parietal, left anterior cingulate, left occipital, right angular, right superior temporal, bilateral cerebellum, and basal ganglia. Part of this supplementary activation in older adults compared to the younger should be interpreted in correlation with the behavioral and cognitive scores and might reflect additional mechanisms recruited by older participants to compensate for the slowdown in retrieving lexico-semantic representations by less efficient executive functions and processing speed. Moreover, the working memory span would be also diminished in older adults and the supplementary activation of the right angular gyrus could reflect a possible compensatory effort to palliate for this deficit. Furthermore, the right angular gyrus could also play a role in the integration of individual concepts into a larger whole context (Binder et al. 2005; Newman et al. 2003) based on semantic associations. Compared to younger participants, older adults could attribute more affective significance to concepts, which is a possible explanation of the supplemental activation of the anterior cingulate gyrus (Mayberg et al. 2014). Taken together, our results obtained with the PPTT task revealed a large cerebral network of aging-related regions located bilaterally, but with a slight predominance to the left. Only some of them compensate for less efficient semantic retrieval (SEM) processes and conceptual (CON) storage in the context of lower executive functions (RET) (see Table 6c and Fig. 4c). Some other aging-dependent regions activated by PPTT in older adults could simply reflect effort, without a specific compensatory role.

For several aging-related regions, the BOLD signal did not correlate with the behavioral or neuropsychological scores, raising the question of their specific role in aging. In fact, these regions could simply reflect dedifferentiation mechanisms, resulting from either a reduced distinctiveness of mental representations and/or an increased neural noise (Li 2002; Li and Lindenberger 1999). Overall, it seems important to better characterize the aging-dependent regions, according to their compensatory role, to maintain the normal execution of the word retrieval and generation. The important aspect that should be clarified is whether the possible language deficits with aging are induced by (a) a direct decline of language operations per se; (b) by an indirect difficulty to access these operations, explained by a slowdown in executive functions; or (c) a direct and non-specific decline of executive functions and processing speed. Given that older adults included in this experiment performed similarly to the younger, we exclude the (a) hypothesis. Moreover, given that the comparison between the older and younger in terms of fMRI data revealed supplemental recruitment of specific language regions and not prefrontal cortices, we suggest that the (c) hypothesis alone does not apply to our data. Finally, the most plausible hypothesis of aging effects described in the current study seems to be (b), suggesting difficulties to perform language operations involved in word retrieval and generation, by a decreased efficiency of executive functions.

This study has several limitations: (a) the number of participants in each group was small additional participants should be included to validate these results; (b) the inclusion of a third supplementary group of participants (less than 30 years of age) would be useful as can provide

supplementary information on the language effects of aging; (c) the inclusion in our behavioral results of some supplementary information (such as latencies for VF task) could enrich our data and observations on the aging effect; (d) a higher variability in terms of education and socio-economic level of older participants should be considered, given that older participants included in our study were all highly educated and with high socio-cultural and economic level; this parameter could have biased our results in terms of behavioral and cognitive scores.

Conclusions

The effect of aging on word retrieval and generation cannot be reduced to a unique mechanism. The normal aging seems to not be associated with conceptual or representational loss but instead with difficulties to access the lexical processes and stages necessary for production of words. This is likely due to a poorer efficiency of the executive functions and processing speed in older adults. Additionally, based on our fMRI results, older participants did not simply activate fewer cerebral regions involved in word retrieval and generation, but they rather showed a different pattern of activated regions at an intra- and inter-hemispheric level. These regions were correlated (positively and negatively) or uncorrelated with the cognitive scores. The calculation of LIs also suggests that the hemispheric specialization during lexical production tends to increase with aging and an overspecialization of the left hemisphere might occur. Finally, we underline the necessity (a) to use a panel of tasks to evaluate the linguistic abilities and to map language regions, and (b) to combine data resulting from a multimodal approach.

Acknowledgments The authors thank the participants of this study for their valuable contributions.
Funding This research was funded by ARC2 '*Qualité de Vie & Vieillissement*' Région Rhône Alpes, France.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no competing interests.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

References

Aine CJ et al. (2006) Aging: compensation or maturation? NeuroImage 32:1891–1904
Alario F-X et al. (2006) The role of the supplementary motor area (SMA) in word production. Brain Res 1076:129–143
Ansado J et al. (2013) The adaptive aging brain: evidence from the preservation of communication abilities with age. Eur J Neurosci 37:1887–1895
Beauregard D (1971) Le Test des Automatismes Verbaux. Editions Scientifiques et Psychotechniques, IssylesMoulineaux, France, 1971
Benton AL (1968) Differential behavioral effects in frontal lobe disease. Neuropsychologia 6:53–60
Bherer L et al. (2004) Le déclin des fonctions exécutives au cours du vieillissement normal, dans la maladie d'Alzheimer et dans la démence frontotemporale. Psychol Neurol Psychiatrie du Vieillissement 2:181–189
Binder J et al. (2005) Distinct brain systems for processing concrete and abstract concepts. J Cogn Neurosci 17:905–917
Binder JR et al. (2009) Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. Cereb Cortex 19:2767–2796
Birn RM et al. (2010) Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: a self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. NeuroImage 49:1099–1107
Bolla KI et al. (1990) Predictors of verbal fluency (FAS) in the healthy older adults. J Clin Psychol 46:623–628
Bolla KI et al. (1998) Category and letter fluency in highly educated older adults. Clin Neuropsychol 12:330–338
Botvinick MM et al. (2001) Conflict monitoring and cognitive control. Psychol Rev 108:624
Bowles EA (1993) Semantic processes that serve picture naming. In: Cerella J, Rybash J, Hoyer W, Commons ML (eds). Adult information processing: limits on loss. American press, San Diego, CA, p 303–326
Braver TS, Barch DM (2002) A theory of cognitive control, aging cognition, and neuromodulation. Neurosci Biobehav Rev 26: 809–817
Brickman AM et al. (2005) Category and letter verbal fluency across the adult lifespan: relationship to EEG theta power. Arch Clin Neuropsychol 20:561–573
Burke DM, MacKay DG (1997) Memory, language, and aging. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Ser B: Biol Sci 352:1845–1856
Burke DM, Shafto MA (2004) Aging and language production. Curr Dir Psychol Sci 13:21–24
Caramazza A (1997) How many levels of processing are there in lexical access? Cogn Neuropsychol 14:177–208
Cardebat D et al. (1989) Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level. Acta Neurol Belg 90:207–217

Chao L, Martin A (1999) Cortical regions associated with perceiving, naming, and knowing about colors. J Cogn Neurosci 11: 25–35

Clark LJ et al. (2009) Longitudinal verbal fluency in normal aging, preclinical, and prevalent Alzheimer's disease. American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias 24: 461–468

Cotelli M et al. (2012) Naming ability changes in physiological and pathological aging. Front Neurosci 6:1–13

Craik FI and Byrd M (1982) Aging and cognitive deficits. Aging and cognitive processes. Springer, pp 191–211

Crossley M et al. (1997) Letter and category fluency in community-dwelling Canadian older adults: a comparison of normal participants to those with dementia of the Alzheimer or vascular type. J Clin Exp Neuropsychol 19: 52–62

Damasio AR et al. (1990) Neural regionalization of knowledge access: preliminary evidence. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Woodbury, pp. 1039–1047

Dartinet V, Martinaud O (2005) La BREF, une batterie rapide d'évaluation frontale. NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie 5:43–46

Dell GS, O'Seaghdha PG (1992) Stages of lexical access in language production. Cognition 42:287–314

Deltour JJ (1993). Echelle de vocabulaire de Mill Hill de J.C. Raven. Adaptation française et normes europeennes du Mill Hill et du Standard Progressive Matrices de Raven (PM38). Braine-le-Chateau: Editions l'application des techniques modernes

Dennis NA, Cabeza R (2008) Neuroimaging of healthy cognitive aging. The handbook of aging and cognition 3:1–54

DiGirolamo GJ et al. (2001) General and task-specific frontal lobe recruitment in older adults during executive processes: a fMRI investigation of task-switching. Neuroreport 12: 2065–2071

Dubois B et al. (2002) [" The 5 words": a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease]. Press Med (Paris, France: 1983) 31:1696–1699

Duffau H et al. (2000) Delayed onset of the supplementary motor area syndrome after surgical resection of the mesial frontal lobe: a time course study using intraoperative mapping in an awake patient. Stereotact Funct Neurosurg 76:74–82

Evrard M (2002) Aging and lexical access to common and proper names in picture naming. Brain Lang 81:174–179

Feyereisen P (1997) A meta-analytic procedure shows an age-related decline in Picture NamingComments on Goulet, Ska, and Kahn (1994). J Speech, Lang, Hear Res 40: 1328–1333

Folstein MF et al. (1975) "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 12:189–198

Fontaine D et al. (2002) Somatotopy of the supplementary motor area: evidence from correlation of the extent of surgical resection with the clinical patterns of deficit. Neurosurgery 50:297–305

Friston KJ et al. (1994) Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. Hum Brain Mapp 2:189–210

Friston KJ et al. (1995) Analysis of fMRI time-series revisited. NeuroImage 2:45–53

Fu CH et al. (2002) A functional magnetic resonance imaging study of overt letter verbal fluency using a clustered acquisition sequence: greater anterior cingulate activation with increased task demand. NeuroImage 17:871–879

Gilboa A et al. (2004) Remembering our past: functional neuroanatomy of recollection of recent and very remote personal events. Cereb Cortex 14:1214–1225

Gleissner U, Elger CE (2001) The hippocampal contribution to verbal fluency in patients with temporal lobe epilepsy. Cortex 37:55–63

Gollan TH, Brown AS (2006) From tip-of-the-tongue (TOT) data to theoretical implications in two steps: when more TOTs means better retrieval. J Exp Psychol Gen 135:462

Grady CL (2008) Cognitive neuroscience of aging. Ann N Y Acad Sci 1124:127–144

Hamamé CM et al. (2014) High frequency gamma activity in the left hippocampus predicts visual object naming performance. Brain Lang 135:104–114

Heim S et al. (2008) Specialisation in Broca's region for semantic, phonological, and syntactic fluency? NeuroImage 40:1362–1368

Hirshorn EA, Thompson-Schill SL (2006) Role of the left inferior frontal gyrus in covert word retrieval: neural correlates of switching during verbal fluency. Neuropsychologia 44: 2547–2557

Hodges JR, Patterson K (2007) Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. The Lancet Neurology 6: 1004–1014

Hoenig K, Scheef L (2005). Mediotemporal contributions to semantic processing: fMRI evidence from ambiguity processing during semantic context verification. Hippocampus 15: 597–609

Howard D, Patterson KE (1992) Pyramids and palm trees: a test of semantic access from pictures and words. Thames Valley Test Company, Bury St Edmunds, Suffolk

Huang H-W et al. (2012) A "concrete view" of aging: event related potentials reveal age-related changes in basic integrative processes in language. Neuropsychologia 50:26–35

Indefrey P (2011) The spatial and temporal signatures of word production components: a critical update. Front Psychol 2:1–16

Indefrey P, Levelt WJ (2004) The spatial and temporal signatures of word production components. Cognition 92:101–144

Ishai A et al. (1999) Distributed representation of objects in the human ventral visual pathway. Proc Natl Acad Sci 96: 9379–9384

Kalafat M et al. (2003) Standardisation et étalonnage français du "Mini Mental State"(MMS) version GRECO. Rev Neuropsychol 13:209–236

Kaplan E et al. (1983) The Boston naming test, 2nd. Lea & Febiger, Philadelphia

Kavé G et al. (2009) The association between age and the frequency of nouns selected for production. Psychol Aging 24:17

Kemper S et al. (2001) Longitudinal change in language production: effects of aging and dementia on grammatical complexity and propositional content. Psychol Aging 16:600–614

Kiyosawa M et al. (1996) Functional neuroanatomy of visual object naming: a PET study. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 234:110–115

Krainik A et al. (2001) Role of the supplementary motor area in motor deficit following medial frontal lobe surgery. Neurology 57:871–878

Krainik A et al. (2003) Postoperative speech disorder after medial frontal surgery role of the supplementary motor area. Neurology 60:587–594

Leech R, Sharp DJ (2014) The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. Brain 137:12–32

Levelt WJ (1992) Accessing words in speech production: stages, processes and representations. Cognition 42:1–22

Li SC (2002) Connecting the many levels and facets of cognitive aging. Curr Dir Psychol Sci 11:38–43

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: Nilsson LG, Markowitsch H (eds) Cognitive neuroscience of memory. Hogrefe, Toronto

MacKay DG, Burke DM (1990) Chapter five cognition and aging: a theory of new learning and the use of old connections. Adv Psychol 71:213–263

Maguire EA et al. (1998) Knowing where and getting there: a human navigation network. Science 280:921–924

Marsolais Y et al. (2015) Marginal neurofunctional changes in high-performing older adults in a verbal fluency task. Brain Lang 140:13–23

Martin A, Chao LL (2001) Semantic memory and the brain: structure and processes. Curr Opin Neurobiol 11:194–201

Martin A et al. (1994) Word retrieval to letter and semantic cues: a double dissociation in normal subjects using interference tasks. Neuropsychologia 32:1487–1494

Mayberg HS et al. (2014) Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. Am J Psychiatry 156:675–682

McNair D, Kahn R (1983) Self-assessment of cognitive defi cits. In: Crook T, Ferris A, Baltus R, (eds). Assessment in clinical psychopharmacology. Mark Powley, New Canaan, CT, p 137–43

Meinzer M et al. (2009) Neural signatures of semantic and phonemic fluency in young and old adults. J Cogn Neurosci 21: 2007–2018

Meinzer M et al. (2012) Impact of changed positive and negative task-related brain activity on word-retrieval in aging. Neurobiol Aging 33:656–669

Metz-Lutz M et al. (1991) Standardisation d'un test de dénomination orale: contrôle des effets de l'âge, du sexe et du niveau de scolarité chez les sujets adultes normaux. Rev Neuropsychol 1:73–95

Meyer AM, Federmeier KD (2010) Event-related potentials reveal the effects of aging on meaning selection and revision. Psychophysiology 47:673–686

Mummery C et al. (1998) Functional neuroanatomy of the semantic system: divisible by what? J Cogn Neurosci 10:766–777

Newman SD et al. (2003) Differential effects of syntactic and semantic processing on the subregions of Broca's area. Cogn Brain Res 16:297–307

Nielson KA et al. (2002) Differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control across the adult life span. Psychol Aging 17:56

Niendam TA et al. (2012) Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. Cogn, Affect, Behav Neurosci 12: 241–268

Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. Neuropsychologia 9:97–113

Pai M-C (1999) Supplementary motor area aphasia: a case report. Clin Neurol Neurosurg 101:29–32

Pasquier F et al. (1995) Verbal fluency in dementia of frontal lobe type and dementia of Alzheimer type. J Neurol Neurosurg Psychiatry 58:81–84

Picard N, Strick PL (1996) Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. Cereb Cortex 6:342–353

Pihlajamaki M et al. (2000) Verbal fluency activates the left medial temporal lobe: a functional magnetic resonance imaging study. Neurobiol Aging 21:106

Price CJ et al. (2005) Meta-analyses of object naming: effect of baseline. Hum Brain Mapp 25:70–82

Raz N et al. (2007) Brain aging and its modifiers. Ann N Y Acad Sci 1097:84–93

Rypma B, D'Esposito M (2000) Isolating the neural mechanisms of age-related changes in human working memory. Nat Neurosci 3:509–515

Salthouse TA (1996) The processing-speed theory of adult age differences in cognition. Psychol Rev 103:403

Salthouse T (2009) Major issues in cognitive aging. Oxford University Press, New York

Sawrie SM et al. (2000) Visual confrontation naming and hippocampal function: a neural network study using quantitative 1 H magnetic resonance spectroscopy. Brain 123:770–780

Seghier ML (2008) Laterality index in functional MRI: methodological issues. Magn Reson Imaging 26:594–601

Seidenberg M et al. (2005) Investigating temporal lobe contribution to confrontation naming using MRI quantitative volumetrics. J Int Neuropsychol Soc 11:358–366

Shadden BB (1997) Discourse behaviors in older adults. Semin Speech Lang 18:143–157

Shafto MA et al. (2010) Word retrieval failures in old age: the relationship between structure and function. J Cogn Neurosci 22:1530–1540

Stine-Morrow E, Shake M (2009) Language in aged persons. Encycl Neurosci 5:337–342

Thompson-Schill SL et al. (1999) Effects of repetition and competition on activity in left prefrontal cortex during word generation. Neuron 23:513–522

Tombaugh TN (2004) Trail making test A and B: normative data stratified by age and education. Arch Clin Neuropsychol 19: 203–214

Townsend J et al. (2006) Changing channels: an fMRI study of aging and cross-modal attention shifts. NeuroImage 31:1682–1692

Tsang H-L, Lee TM (2003) The effect of aging on confrontational naming ability. Arch Clin Neuropsychol 18:81–89

Tzourio-Mazoyer N et al. (2002) Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. NeuroImage 15:273–289

Ullman MT, Pierpont EI (2005) Specific language impairment is not specific to language: the procedural deficit hypothesis. Cortex 41:399–433

Vellas B, Michel B (2002) "Les 5 mots", épreuve simple et sensible pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Presse Med 31:1696–1699

Verhaegen C, Poncelet M (2013) Changes in naming and semantic abilities with aging from 50 to 90 years. J Int Neuropsychol Soc 19:119–126

Vitali P et al. (2005) Generating animal and tool names: an fMRI study of effective connectivity. Brain Lang 93: 32–45

Warrington EK, Shallice T (1984) Category specific semantic impairments. Brain 107:829–853

Weschler D (1997) Weschler adult intelligence scale. Pearson, San Antonio, Texas USA

West R (2000) In defense of the frontal lobe hypothesis of cognitive aging. J Int Neuropsychol Soc 6:727–729

Wierenga CE et al. (2008) Age-related changes in word retrieval: role of bilateral frontal and subcortical networks. Neurobiol Aging 29:436–451

Zigmond AS, Snaith RP (1983) The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand 67:361–370

L'étude précédemment décrite a une fois de plus confirmé que le vieillissement normal ne semblait pas être associé à une perte des représentations conceptuelles, mais plutôt à des difficultés d'accès aux processus et aux étapes nécessaires à la production lexicale. Ces difficultés sont probablement dues à une moindre efficacité des fonctions exécutives et à une diminution de vitesse de traitement cognitif chez les personnes âgées. De plus, nos résultats IRMf ont montré que les participants âgés avaient présenté des patterns d'activations différents de ceux des participants jeunes, aussi bien au niveau intra que inter-hémisphérique. Certaines de ces régions âge-dépendantes ont également présenté des corrélations (positives ou négatives) avec des scores cognitifs spécifiques. De plus, une sur-spécialisation hémisphérique gauche durant la production lexicale semblerait se mettre en place avec l'âge.

Pour résumer, les résultats des deux précédentes études ont montré un effet significatif de l'âge sur la vitesse de traitement cognitif qui semblerait affecter la vitesse de production lexicale, ainsi que sur le traitement sémantique. Sur le plan neuropsychologique, les personnes âgées ont obtenu de meilleurs scores dans le domaine des automatismes verbaux. Au contraire, dans le domaine des fonctions exécutives, les participants âgés ont présenté des capacités moindres que celles des participants jeunes. De plus, leurs plaintes mnésiques étaient significativement plus élevées.

Bien que les scores neuropsychologiques des participants se situaient dans la norme, nous avons pu observer des différences statistiquement significatives entre les participants jeunes et âgés. Ces modifications, même subtiles, ont été associées à des patterns d'activation fonctionnelle spécifiques aux personnes âgées. Nous avions alors émis l'hypothèse que le niveau de plainte mnésique pouvait indiquer des difficultés cognitives à des stades très précoces, comme il a été suggéré par de précédentes études. Nous avons alors décidé de tester cette hypothèse dans l'étude suivante. Nous avons inclus une population âgée qui est actuellement atteinte de pathologies neurodégénératives, mais pour laquelle nous avions des données neuropsychologiques au stade de plaintes mnésiques (c'est à dire avant que la maladie ne soit diagnostiquée chez ces patients). De plus, comme nous avons vu dans la partie introductive de ce manuscrit, le DSC et la VRC peuvent jouer un rôle fondamental dans le développement des maladies neurodégénératives. Par conséquent, nous avons également exploré les modifications de perfusion cérébrale associées aux scores neuropsychologiques de tous les participants. Ainsi, en comparant les données des participants jeunes sains, âgés sains et âgés avec plaintes mnésiques, nous avions pour objectifs d'abord de rechercher un marqueur cognitif et/ou hémodynamique qui permettrait la détection précoce d'un vieillissement pathologique, et ensuite d'étudier le lien entre les scores cognitifs et les propriétés hémodynamiques dans le vieillissement normal.

L'étude 3 est décrite dans l'article présenté dans le chapitre suivant. Cet article est actuellement en voie de soumission dans une revue internationale à comité de lecture.

Chapitre 7 : Effet du vieillissement sur la perfusion cérébrale et sa répercussion sur les fonctions cognitives – Étude en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

Étude 3 : Vasoréactivité cérébrale et déclin cognitif dans le vieillissement sain et au stade précoce du vieillissement pathologique.

1 Résumé

Le débit sanguin cérébral (DSC) et la vasoréactivité cérébrale (VRC) déclinent naturellement avec l'âge. Ce déclin est également connu pour être associé à des déficits cognitifs. De ce fait, le DSC et la VRC représentent d'éventuels marqueurs biologiques dans les pathologies neurodégénératives. Cette étude a pour objectif de caractériser l'association de ces deux paramètres hémodynamiques avec l'âge et avec les capacités cognitives dans le vieillissement sain et au stade précoce d'un vieillissement pathologique. Trente-quatre participants (13 femmes) ont pris part à cette étude : 13 participants sains jeunes (44,08 ± 9,51 ans), 10 participants sains âgés (72,10 ± 5,70 ans); et 11 participants âgés présentant des plaintes mnésiques (73,36 ± 7,94 ans). Nous avons mesuré le DSC et la VRC en utilisant l'imagerie fonctionnelle par marquage de spins artériels en méthode pseudo-continue (pCASL). Les participants ont également bénéficié d'un bilan neuropsychologique visant à évaluer le fonctionnement cognitif global, les fonctions frontales (attention, inhibition, flexibilité mentale, mémoire de travail) ainsi que le langage (dénomination d'images). L'évaluation neuropsychologique a montré des difficultés au niveau de l'attention, l'inhibition et la flexibilité mentale, chez les participants âgés. De plus, comparés aux scores des personnes âgées saines, les patients présentant des plaintes mnésiques avaient des scores significativement différents pour le fonctionnement cognitif global, les fonctions exécutives, la mémoire à court terme et la mémoire de travail. Nous avons retrouvé une diminution significative du DSC et de la VRC entre les participants jeunes et âgés. Cette diminution a été prédominante dans les régions postérieures (lobes occipitaux et pariétaux) chez les patients. Nous avons également retrouvé une corrélation significative entre la VRC et les

scores neuropsychologiques au sein de plusieurs régions cérébrales. Le DSC global a présenté une corrélation significative avec l'âge uniquement.

Le DSC semble décliner naturellement avec l'âge sans affecter les fonctions cognitives. En revanche, La VRC semble être spécifiquement associée aux capacités cognitives, qui déclinent précocement dans le vieillissement pathologique (stade préclinique).

Mots clés : Débit sanguin cérébral, vasoréactivité cérébrale, vieillissement cognitif, IRM-ASL.

Cerebral Vascular Reactivity and Cognitive Decline in Healthy and in Early Stages of Pathological Aging.

2 Abstract

Cerebral blood flow (CBF) and cerebral vascular reactivity (CVR) are known to decrease in normal and pathological aging. This decrease is also known to be associated with cognitive decline. Therefore, they are potential markers for degenerative disease. This study aimed at investigating CBF and CVR changes and their correlation with cognitive abilities during aging. Thirty-four participants (13 females) took part in our study: 13 healthy-young (44.08 ± 9.51 y), 10 healthy-old (72.10 ± 5.70 y) and 11 impaired-old (73.36 ± 7.94 y) who had cognitive complaints. Using Arterial Spin Labeling imaging (pCASL), we measured CBF and CVR during a hypercapnic challenge (7% CO2). We also conducted neuropsychological assessment for global cognitive functioning, frontal functioning and language. Compared to young, neuropsychological testing revealed significant differences in attention, inhibition and mental flexibility for old participants. Furthermore, impaired-old showed significant differences in global cognitive functioning, executive function, short-term and working memory. Significant differences in grey-matter CBF and CVR were found between healthy-young and old participants, with a predominant decrease in posterior regions (parietal and occipital lobes) for the impaired-old. Significant correlations were found between CVR values and cognitive scores, within several brain regions. Global CBF correlated only with age.

CBF reduction seems to be induced by age independently from cognitive impairment, whereas CVR seems to be specifically associated with cognitive abilities. These latter were affected even at early stages of cognitive decline in degenerative disease.

Key words: Cerebral vascular reactivity, Cerebral blood flow, Hypercapnia, ASL-MRI, Cognitive decline, neurodegenerative disease.

Cerebral Vascular Reactivity and Cognitive Decline in Healthy and in Early Stages of Pathological Aging.

Boudiaf, N.[1,2], Warnking, J.[1,5], Moreaud, O.[1,2,7], Pietras, J.[4], Condamine, E. [5], Fournet, N. [2,3,7], Bossant, A.[7], Baciu, M.[1,2], Krainik, A[4,5,6].

[1]Univ. Grenoble Alpes, LPNC, F-38040 Grenoble, France.

[2]CNRS, LPNC UMR 5105, F-38040 Grenoble, France.

[3]Univ. Savoie Montblanc, LPNC, F-73000 Chambéry, France.

[4]UMS "IRMaGe", IRM 3T Recherche, CHU Grenoble, Univ. Grenoble Alpes, F-38043 Grenoble, France.

[5]GIN-Functional neuroimaging and cerebral perfusion, Univ. Grenoble Alpes, F-38043 Grenoble, France.

[6]Department of Neuroradiology and MRI, University Hospital of Grenoble, F-38043 Grenoble, France.

[7] Department of Neurology, CMRR Grenoble Arc Alpin, CHUGA , University Hospital of Grenoble, F-38043 Grenoble, France.

Corresponding Author

Alexandre Krainik, MD, PhD

Department of Neuroradiology and MRI

University Hospital of Grenoble – CS 10217

38043 Grenoble, France

Email:akrainik@chu-grenoble.fr

Abstract

Background and purpose: Cerebral blood flow (CBF) and cerebral vascular reactivity (CVR) are known to decrease in normal and pathological aging. This decrease is also known to be associated with cognitive decline. Therefore, they are potential markers for degenerative disease. This study aimed at investigating CBF and CVR changes and their correlation with cognitive abilities during aging.

Methods: Thirty-four participants (13 females) took part in our study: 13 healthy-young (44.08 ± 9.51 y), 10 healthy-old (72.10 ± 5.70 y) and 11 impaired-old (73.36 ± 7.94 y) who had cognitive complaints. Using Arterial Spin Labeling imaging (pCASL), we measured CBF and CVR during a hypercapnic challenge (7% CO_2). We also conducted neuropsychological assessment for global cognitive functioning, frontal functioning and language.

Results: Compared to young participants, neuropsychological testing revealed significant differences in attention, inhibition and mental flexibility for old participants. Furthermore, impaired-old showed significant differences in global cognitive functioning, executive function, short-term and working memory. Significant differences in grey-matter CBF and CVR were found between healthy-young and old participants, with a predominant decrease in posterior regions (parietal and occipital lobes) for the impaired-old. Significant correlations were found between CVR values and cognitive scores, within several brain regions. Global CBF correlated only with age.

Conclusion: CBF reduction seems to be induced by age independently from cognitive impairment, whereas CVR seems to be specifically associated with cognitive abilities. These latter were affected even at early stages of cognitive decline in degenerative disease.

Key words: Cerebral vascular reactivity, Cerebral blood flow, Hypercapnia, ASL-MRI, Cognitive decline, neurodegenerative diseas

1 Introduction

Aging is associated with vascular changes, which affect both basal perfusion measured as cerebral blood flow (CBF) and functional changes of perfusion such as cerebral vascular reactivity (CVR) (De Vis et al., 2015; Fabiani et al., 2014; Flück et al., 2014; Gauthier et al., 2013; Grady & Garrett, 2014; Krainik et al., 2013; Liu et al., 2013; Riecker et al., 2003; Veldsman, Cumming, & Brodtmann, 2015).

CVR is one of the brain blood-distribution regulating systems, with autoregulation and neurovascular coupling (Girouard & Iadecola, 2006; Hamel, 2006; Krainik et al., 2013). It is measured by eliciting changes in blood capnia or oxygen arterial pressure (Haussen et al., 2012) in order to provoke a change in CBF, which can be detected using functional magnetic resonance imaging (fMRI) (Buxton et al., 1998; Buxton, Uludağ, Dubowitz, & Liu, 2004).

The study of CVR using fMRI, whether with blood oxygen level dependent (BOLD) contrast or arterial spin labeling (ASL), is an emerging technique, which has provided interesting data in several brain diseases, such as strokes, tumors and epilepsy (Ben Bashat et al., 2012; Fierstra et al., 2011; Jiang et al., 2010; Krainik et al., 2013). In clinical practice, CVR mapping has provided reliable data to estimate cerebrovascular reserve and to manage patients referred for arterial steno-occlusive disease and stroke (Attyé et al., 2014; Bouvier et al., 2015; Conklin et al., 2011; Han et al., 2011; Heyn et al., 2010; Krainik, Hund-Georgiadis, Zysset, & von Cramon, 2005; Mandell et al., 2011; Sobczyk et al., 2015). Furthermore, CVR impairment was shown to be associated with brain vascular disease and cognitive decline, such as in vascular dementia or Alzheimer's disease (Cantin et al., 2011; de la Torre, 2013; Iadecola, 2010).

Normal CBF and CVR values are highly dependent on the measurement techniques. For instance, using ASL measurement, normal cortical CBF would be comprised between 40 and 100 mL/100g/min (Alsop et al., 2015) and it would decline naturally with age by about 0.5% a year since the age of 20 (Leenders et al., 1990; de la Torre, 2013a). However, the aging effect on normal CVR values is less obvious to describe and discrepancies exist between studies using different measurement techniques (De Vis et al., 2015). For example, one study using xenon-133 showed that gray-matter CVR was about 3.8%, 2.6% and 2.1% ΔCBF/mmHg in young, middle-aged and older adults,

respectively (Reich & Rusinek, 1989), while another study using ASL showed no significant difference between young and older participants (De Vis et al., 2015). Nevertheless, normal CVR values would be comprised between 2-4% ΔCBF/mmHg (Farkas & Luiten, 2001).

With aging, CBF decline is gender and region specific. For instance, CBF decline appears to be more important for men than for women regarding frontal regions (39% decline for men vs. 17% for women), parietal regions (37% decline for men vs. 12% for women), temporal regions (23% decline for men vs. 15% for women) and occipital regions (22% decline for men vs. 16% for women) (Asllani et al., 2009).

In pathological conditions, important CBF and CVR decline could lead to neurodegenerative disease, such as Alzheimer's disease (AD), vascular dementia, subcortical ischemic vascular dementia and many other neuropathologies (Cantin et al., 2011; Iadecola, 2010; Raz, Knoefel, & Bhaskar, 2015; Richiardi et al., 2015; Kalaria 2010). Furthermore, CVR decrease would be more localized in anterior brain regions including prefrontal, anterior cingulate and insular cortices (Yezhuvath et al., 2012). Similarly, CBF decline appears to be localized in frontal, parietal, temporal and posterior cingulate regions (Benedictus et al., 2016). All these brain regions are required for high-level cognitive processing and are vulnerable to aging (Raz & Rodrigue, 2006). Therefore, the link between brain hemodynamics and cognitive outcome have been widely studied in the last decades (de la Torre, 2013). For example, it has been shown that an important drop of CBF from a physiological value of 65 mL/100g/min to less than 40 mL/100g/min attains a critical threshold of cerebral hypoperfusion, CATCH (de la Torre, 2013), which leads to cognitive dysfunction (de la Torre, 2000) and even to AD (de la Torre, 2004; de la Torre, 2002).

Normal aging is also associated with cerebral modifications, which affect cognitive functioning (Craik & Salthouse, 2011). However, the line separating normal aging dysfunction from pathological aging dysfunction is not clearly defined (Dufouil, Fuhrer, & Alpérovitch, 2005; Head, Raz, Gunning-Dixon, Williamson, & Acker, 2002; Raz et al., 2005; Raz, Rodrigue, & Acker, 2003). Moreover, the mechanisms linking vascular dysfunction to cognitive decline are still under debate, specifically regarding normal aging (Gauthier et al., 2015). Therefore, current studies focus their efforts to explore the possible vascular changes that would lead to cognitive decline at early stages of

neurodegenerative disease. The ultimate goal would be to improve diagnosis, prognosis and medical care.

Actually, cognitive deficits at early stages of neurodegenerative disease are not obvious to detect. Nevertheless, cognitive complaints in patients who progressed to dementia of Alzheimer's type appeared to be indicative of cognitive deficits even before these latter were detected by neuropsychological tests (Estévez-González, Kulisevsky, Boltes, Otermín, & García-Sánchez, 2003). For this reason, we conducted a study that aimed at identifying potential hemodynamical (CBF and CVR) and cognitive markers for pathological aging at very early stages (cognitive complaints' stage). To do so, we used ASL imaging during a hypercapnic challenge at 7% CO_2 to investigate CBF and CVR changes within normal aging as well as at early stages of cognitive decline. We also investigated the correlation between theses hemodynamical parameters and different cognitive domains including general cognitive functioning, executive functioning (visuo-attentional processing speed, mental flexibility, short-term memory, working memory) and language.

2 Methods

2.1 Participants

We included 34 (13 females) French participants who were non-smokers, had no history of alcohol or other drug addiction, and were not under any psychoactive medication. The participants had high socio-cultural level (9-13 years of formal education), as evaluated via the Poitrenaud Questionnaire (Poitrenaud, 1995). They were right-handed according to the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971). We had three groups: (i) 13 young/middle-aged healthy adults (Y), aged between 30 and 59 years old; (ii) 10 older healthy adults (O_h), aged between 65 and 84 years old; (iii) and 11 older adults who were addressed to the hospital for cognitive complaints, aged between 65 and 86 years old. In order to simplify the distinction from the healthy older adults group, we refer to this latter as the "impaired" older adults' group (O_{imp}). All data from O_{imp} were collected before any underlying disease was diagnosed. All patients had cognitive difficulties and 6 of them had a probable neurodegenerative disease (see Table 1 and 2 for details). Given the heterogeneity of the current neurological status of these participants, we decided to consider this group as reflecting early stages of cognitive decline in a general way. Participants were asked to avoid drinking coffee at least 2 hours before the examination, and to stay awake during MRI acquisitions. All participants gave their informed written consent for the study. The local ethics committee approved the study, which was conducted in accordance with the Code of Ethics of the World Medical Association (Helsinki Declaration) for experiments involving humans (registration number: RCB2014-A00569-38, ClinicalTrials.gov ID: NCT02189460.

Groups	Healthy Young (Y)	Healthy Old (O_h)	Impaired Old (O_{imp})
F/M (total)	4/9 (13)	3/7 (10)	6/5 (11)
Age (years)	44.08 ± 9.51	72.10 ± 5.70	73.36 ± 7.94
Educational level (1-4)	4.00 ± .00	3.80 ± .42	3.55 ± .73

Tab.1 Socio-demographic data of participants within the healthy Young (Y), Old healthy (Oh) and Old impaired (Oimp) groups.

Patients	Neurological status at data collection	Current neurological status
Patient-1	Cognitive complaints	AD probable after 42 months)
Patient-2	Cognitive complaints	Lewy Bodies Dementia probable after 24 months
Patient-3	Cognitive difficulties (MCI suspicion)	Confirmed MCI
Patient-4	Cognitive difficulties	Cognitive difficulties (no change)
Patient-5	Cognitive difficulties (MCI suspicion)	AD probable after 6 months
Patient-6	Cognitive complaints	Cognitive complaints (no change)
Patient-7	Cognitive difficulties (MCI suspicion)	Cognitive difficulties (no change)
Patient-8	Cognitive difficulties (MCI suspicion)	AD probable after 6 months
Patient-9	Cognitive complaints	Language disorders
Patient-10	Cognitive complaints	Cognitive difficulties (no change)
Patient-11	Cognitive complaints	Cognitive complaints (no change)

Tab. 2 Neurological status of patients from the impaired older-adults' group (Oimp).

2.2 Neuropsychological testing

Neuropsychological testing was conducted using standardized tests, which are used in clinical practice. The scores were interpreted by a neuropsychologist according to the norms determined for each test. All participants were assessed for: (a) Global cognitive functioning using the Mini Mental State Evaluation, MMSE (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975; Kalafat, Hugonot-Diener, & Poitrenaud, 2003); (b) Executive functions using the Frontal Assessment Battery, FAB (Dartinet & Martinaud, 2005; Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon, 2000); (c) Visuo-attentional processing and psychomotor speed using the Trail Making Test part A (TMT-A) and further mental flexibility using the part B (TMT-B) (Tombaugh, 2004); (d) Short term and working memory using the Digit Span (DS) Forward and Backward Memory Test (Hoppe, Müller, Werheid, Thöne, &Cramon, 2000; Werheid et al., 2002); (e) and finally picture naming (PN) using the French DO80 test (Metz-Lutz, Kremin, & Deloche, 1991).

2.3 Cerebral imaging

Magnetic resonance imaging

MRI acquisitions were performed at 3T (Philips Achieva) at IRMaGe MRI facility (Grenoble, France). All participants had both anatomical and pseudo-continuous ASL (pCASL) CVR imaging using a 32-channel receive-only head coil. We performed a pseudo-continuous ASL (pCASL) sequence (Aslan et al., 2010; Dai et al., 2008; Villien et al., 2013) during a block-design inhalation paradigm to measure CVR to CO_2 and basal CBF maps. pCASL acquisition parameters were: WET pre-saturation, 1650 ms label, 1525 ms post-label delay, multi-slice single-shot EPI readout (3x3x6 mm3, 20 slices, TE 12 ms, sense-factor 2.5), TR of 4 s. A total of 180 control and tag images were acquired in 12 min. Furthermore, we acquired an anatomical 3D T1-weighted volume covering the whole brain (TR/TE/TI/α = 25/15/800ms/15°, FOV = 256x224x175mm3, voxel-size 1.33x1.75x1.37mm3). Additionally, we acquired axial transverse T2 FLAIR-WI (TR/TE= 11000/90, FOV = 240x240x162.5 mm3, voxel-size 1x1x2.5 mm3, 65 parallel slices) in order to check for white matter hyperintensities. These sequences were acquired parallel to the anterior commissure–posterior commissure (AC–PC) plane.

Hypercapnic stimulus

Hypercapnic challenge was conducted according to the following three block-designed paradigm [air (1') – hypercapnia (2') – air (1')]×3, for a total duration of 12 minutes. Each participant was exposed to a gas mixture of CO_2 (7%), O_2 (21%), and N_2 (72%) through a non-rebreathing facemask. We used an automated device to deliver medical and hypercapnic air (VarioCap, SMTEC S.A., http://www.smtec.net/produits/variocap). Expired pressure end-tidal CO2 (PetCO2) was measured through nasal cannula, analyzed and recorded with an MR-compatible physiological monitor in order to build an individual physiological regressor, according to each participant's response to hypercapnia.

2.4 Data processing

Data were analyzed using Matlab (MathWorks Inc., Natick, MA, USA), SPM12 Software (Welcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) and in-house Matlab® programs. Control images and tag images were realigned separately. We removed any systematic bias in realignment parameters between tag and control images. Frames exhibiting strong motion were marked for exclusion from the subsequent analysis. ASL signal amplitude was scaled to express the difference between control and tag images in units of mL/100g/min. We used the following equation for basal CBF quantification (Buxton et al., 1998; Gevers et al., 2012; Nöth et al., 2006; Wang et al., 2002):

$$CBF = \frac{\Delta M.\, \rho CSF}{M0CSF.\, \rho brain.\, \rho blood.\, 2.\, \alpha.\, e^{\frac{-PLD-tt}{T1t}}.\, e^{-\frac{tt}{T1b}}.\, T1t.\, (1 - e^{-\frac{TI1}{T1t}})}$$

Where CBF is the cerebral blood flow in mL/100g/min; ΔM is the difference between control and tag ASL images intensities; ρCSF is the spin density of cerebro-spinal fluid (CSF); M0CSF is the assumed equilibrium magnetization of arterial blood, which was calculated in the CSF; ρbrain is the gravimetric density of brain tissue; ρblood is the spin density of arterial blood (ρbrain. Pblood. ρCSF^-1= 0.83); α is the labeling efficiency (α= 0.85); PLD is the post labeling delay (1650 ms); tt is the transit time for blood to arrive from the label region to the tissue (1000 ms); T1t is the T1 of brain tissue (900 ms); T1b is the T1 of arterial blood (1700 ms); and finally, TI1 is the labeling duration (1525 ms).

We measured the variation in end-tidal CO_2 pressure ($PetCO_2$) for each participant during the hypercapnic challenge ($\Delta PetCO_2$ = $PetCO_{2Hypercapnia}$ - $PetCO_{2Ambiant\ air}$) to control for variability in the physiological response to hypercapnia between subjects. Afterwards, we used it as a physiological regressor to define the hypercapnic and normocapnic conditions in the General Linear Model specification (GLM) for each participant, using SPM12 software. In order to obtain CVR maps, we calculated the ΔCBF between basal (normocapnic) and hypercapnic conditions, therefore expressing CVR in mL/100g/min/mmHg. Hence, CVR expressed in %CVR/mmHg was obtained according to the following formula:

$$CVR = \frac{100.(CBFhypercapnic - CBFnormocapnic)}{CBFnormocapnic.(PetCO2hypercapnic - PetCO2normocapnic)}$$

Structural images were segmented (Ashburner & Friston, 2005) in order to obtain gray-matter (GM) tissue map (threshold set at 90%) for each participant.

Since perfusion measurements in white matter are known to be difficult and to show little consistency (van Gelderen, de Zwart, & Duyn, 2008), we decided to conduct statistical analysis on CBF and CVR (expressed in %CVR/mmHg) values in the GM only. Basal CBF and CVR values were extracted from GM for each participant using the GM tissue probability map as a region of interest (ROI), in order to avoid bias from gray-matter atrophy and normalization within older participants. Furthermore, we conducted a ROI analysis including frontal, parietal, temporal, insular and occipital lobes, as well as cingulate gyrus, striatum and thalamus. Using the MRIcron software (www/mricron.com), an experimented neuroradiologist drew these ROIs on the MINI reference space of SPM12. Afterwards, we applied an inverse normalization, in order to obtain individual ROIs for each subject, and then we retained the intersection with the GM mask for each participant.

2.5 Statistical analysis

We used the SPSS software (IBM® SPSS® Statistics, version 20) to perform statistical analysis, and the statistical threshold significance was set at $p<0.05$. For post-hoc comparisons we considered adjusted p-values.

Because of the modest number of participants in each group, each application condition of the classical ANOVA could not be verified. Hence we performed non-parametric Kruskal-Wallis ANOVA test for independent samples. We tested the effect of the three-level GROUP fixed factor on: 1) neuropsychological scores; 2) CBF; and 3) CVR. In case of significance, we also performed post-hoc group comparisons. Furthermore, we conducted Spearman's rank correlation analysis on AGE, Neuropsychological scores, CBF and CVR values, within the healthy population.

It is worth noting that we tested the effect of gender and laterality in preliminary analysis. Since we found no significant effect, we decided to exclude gender and laterality from the analysis to improve statistical power.

3 Results

Means and standard deviations for each measure and for each group are summarized in Table 3, as well as the differences between groups expressed in percentages. Negative % values reflect a decrease, according to the direction of the subtraction indicated on the table. Means and standard deviations for global perfusion measures are summarized in Figure 1.

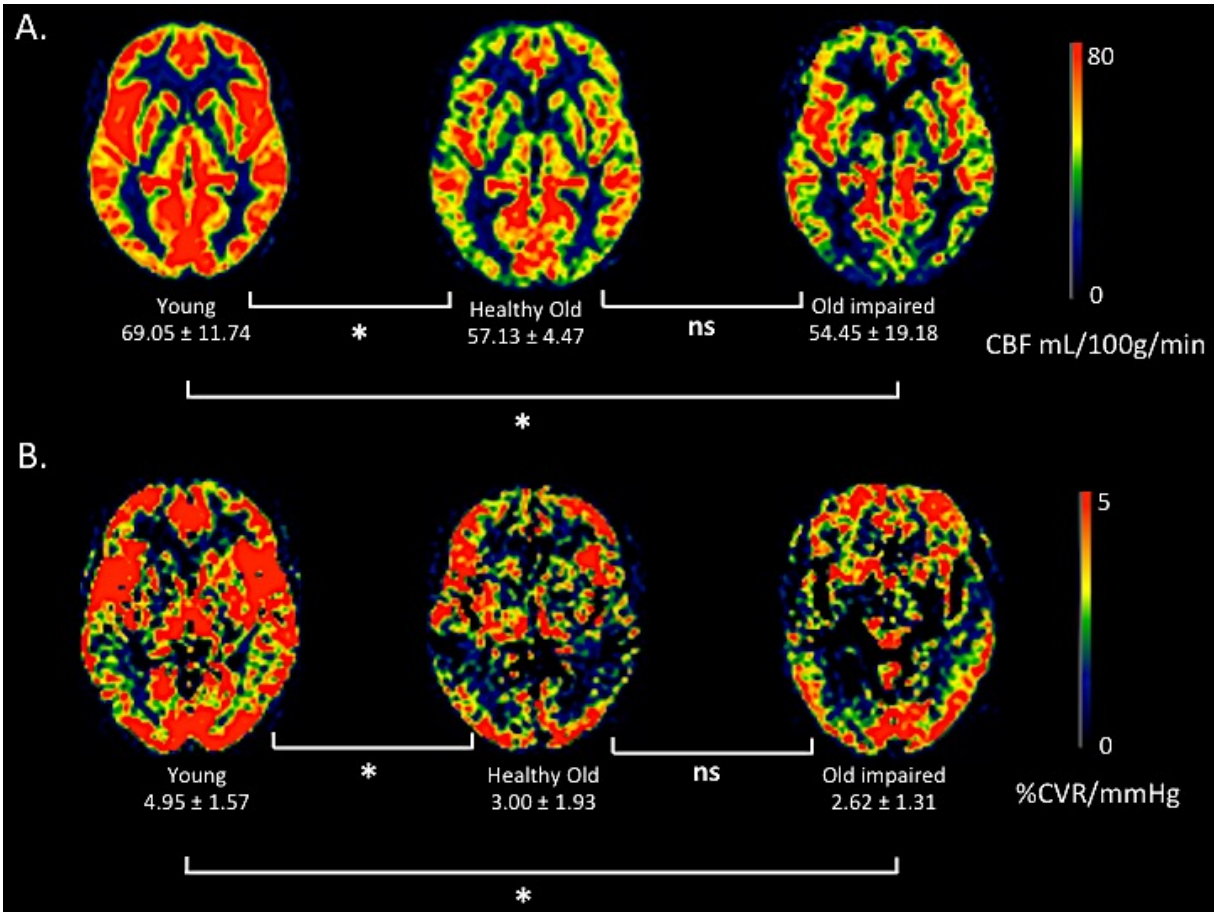


Figure 1. Grey matter Cerebral Blood Flow (CBF, in A) and Cerebral Vascular Reactivity (CVR, in B) comparisons for healthy Young (Y), healthy old (Oh) and impaired old (Oimp) adults.

* Statistical significance set at p< .05; ns: non significant.

Measures mean(±SD)	**Y**	**Oh**	**Oimp**	**% difference Oh vs.Y**	**% difference Oimp vs.Y**	**% difference Oimp vs.Oh**
Neuropsychological scores						
MMSE	29.00(±1.63)	29.30(±0.95)	27.22(±2.28)	1.03	**-6.13***	**-7.09***
FAB	17.38(±0.77)	16.10(±2.28)	15.33(±1.80)	-7.39	**-11.80***	-4.76
TMT-A (s)	32.54(±7.13)	45.60(±11.44)	49.44(±20.37)	**40.14***	**51.96***	8.43
TMT-B (s)	61.08(±19.71)	92.80(±20.98)	122.00(±55.22)	**51.94***	**99.75***	31.47
DS-forward	9.54(±1.81)	9.00(±2.11)	5.00(±0.71)	-5.65	**-47.58***	**-44.44***
DS-backward	8.23(±1.30)	8.90(±2.77)	4.56(±0.88)	8.13	**-44.65***	**-48.81***
PN (n correct responses/80)	78.40(±1.43)	79.56(±0.53)	79.44(±0.88)	1.47	1.33	-0.14
Basal CBF (mL/100g/min)						
Cingulum	68.90(±11.14)	57.41(±10.05)	54.17(±17.97)	-16.67	**-21.37***	-5.65
Frontal	72.47(±10.93)	50.85(±10.55)	56.75(±18.32)	**-29.83***	**-21.70***	11.60
Insula	54.81(±11.97)	37.00(±12.93)	44.36(±13.86)	**-32.49***	-19.06	19.89
Occipital	72.75(±14.47)	59.62(±7.50)	52.01(±18.61)	-18.05	**-28.51***	-12.76
Parietal	68.78(±15.11)	56.23(±8.02)	51.73(±17.97)	-18.26	**-24.80***	-8.00
Striatum	44.50(±7.50)	35.11(±5.37)	36.98(±8.52)	**-21.11***	-16.90	5.34
Temporal	62.86(±14.19)	52.32(±7.05)	52.11(±16.02)	-16.77	-17.09	-0.39
Thalamus	46.49(±12.00)	30.63(±6.79)	34.87(±16.08)	**-34.12***	-25.00	13.84
Global GM-CBF	69.05(±11.74)	57.13(±4.47)	54.45(±19.18)	**-17.27***	**-21.14***	-4.68
CVR (%ΔCBF/mmHg)						
Cingulum	5.47(±2.28)	2.38(±1.72)	2.00(±1.39)	**-56.61***	**-63.49***	-15.87
Frontal	4.59(±1.72)	3.37(±2.38)	2.35(±1.33)	-26.60	**-48.79***	-30.23
Insula	5.67(±2.87)	2.47(±1.75)	2.23(±1.48)	**-56.39***	**-60.56***	-9.57
Occipital	5.53(±2.25)	3.12(±2.25)	2.11(±0.88)	**-43.52***	**-61.73***	-32.25
Parietal	5.05(±2.08)	3.30(±1.94)	2.10(±1.14)	-34.69	**-58.51***	-36.47
Striatum	3.04(±1.19)	1.72(±0.50)	1.83(±0.84)	**-43.57***	**-39.86***	6.57
Temporal	4.61(±1.91)	1.79(±1.31)	1.93(±1.13)	**-61.21***	**-58.07***	8.11
Thalamus	3.86(±1.78)	2.67(±1.54)	2.22(±0.87)	-30.93	**-42.60***	-16.90
Global GM_CVR	4.95(±1.57)	3.00(±1.93)	2.62(±1.31)	**-39.52***	**-47.04***	-12.43

Tab. 3. Neuropsychological and hemodynamical measurements. This table summarizes neuropsychological scores, basal perfusion (CBF) and functional perfusion (CVR) presented as mean (±SD) for all three groups: healthy young (Y), healthy old (Oh) and impaired old (Oimp) adults. Moreover, the differences between groups were calculated in percentages. Negative % values reflect a decrease, according to the direction of the subtraction indicated on top of the Table. MMSE: Mini Mental State Evaluation; FAB: Frontal Assessment Battery; TMTA/B: Trail Making Test; DS: Digit span raw scores; PN: picture naming DO80 test.

* Statistical significance set at p< .05.

1. Aging effect on neuropsychological scores

The Kruskal-Wallis ANOVA revealed a significant group effect on global cognitive functioning as evaluated by the MMSE ($H(2)=8.56$, $p=0.014$) with a mean rank of 19 for Y, 19.90 for O_h and 9.11 for O_{imp}; on executive functions as evaluated by the FAB ($H(2)=9.53$, $p=0.009$) with a mean rank of 21.77 for Y, 15.80 for O_h and 9.67 for O_{imp}; and TMT-B ($H(2)= 15.10$, $p=0.001$) with a mean rank of 8.92 for Y, 19.85 for O_h and 23.72 for O_{imp}; on visual and attentional processes as assessed by the TMT-A ($H(2)=9.60$, $p=0.008$) with a mean rank of 10.31 for Y, 21 for O_h and 20.44 for O_{imp}; on short term memory as assessed by DS-forward ($H(2)= 18.51$, $p<0.001$) with a mean rank of 21.62 for Y, 19.90 for O_h and 5.33 for O_{imp}; and on working memory as assessed by DS-backward ($H(2)= 18.80$, $p<0.001$) with a mean rank of 20.54 for Y, 21.40 for O_h and 5.22 for O_{imp}. However, the GROUP effect on language production as assessed by PN failed to pass the significance threshold ($H(2)=5.98$, $p=0.05$). We also verified that all groups had similar educational level ($H(2)=4.65$, $p=0.98$), and that age was significantly different between young and older participants but similar between O_h and O_{imp} ($H(2)= 23.46$, $p<0.001$) with a mean rank of 7 for Y, 24.05 for O_h and 23.95 for O_{imp}.

Group comparisons results are reported in Figure 2. MMSE was significantly different between O_h and O_{imp} ($p<0.05$) and between O_h and O_{imp} ($p<0.05$). FAB was significantly different between Y and O_{imp} ($p<0.01$). TMT-B was significantly different between Y and O_h ($p<0.05$) and between Y and O_{imp} ($p <0.001$). TMT-A was significantly different between Y and O_h ($p<0.05$) and between Y and O_{imp} ($p<0.05$). DS-forward was significantly different between O_h and O_{imp} ($p< .01$) and between Y and O_{imp} ($p<0.001$). DS-backward was significantly different between O_h and O_{imp} ($p<.001$) and between Y and O_{imp} ($p<0.001$).

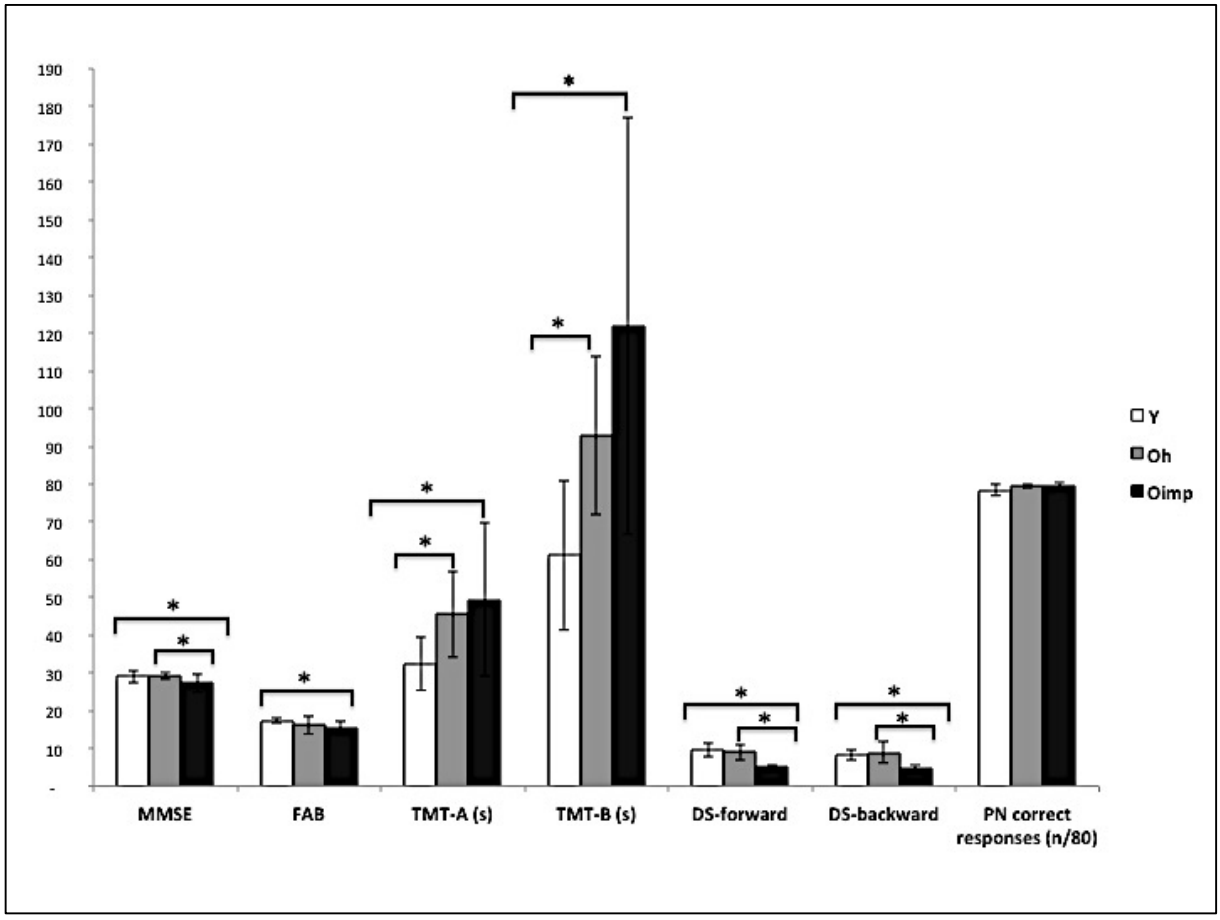


Figure 2. Aging effect on neuropsychological scores. Group comparisons of mean (±SD) for all neuropsychological tests within healthy Young (Y), Old healthy (Oh) and Old impaired (Oimp) groups. MMSE: Mini Mental State Evaluation; FAB: Frontal Assessment Battery; TMT-A/B: Trail Making Test; DS: Digit span raw scores; PN: picture naming DO80 test.

* Statistical significance set at p< .05.

2. Aging effect on basal perfusion

We found a GROUP effect on GM-CBF (H(2)= 8.17, p= 0.017) with a mean rank of 23.69 for Y, 13.30 for O_h and 14.00 for O_{imp}. Indeed, global GM-CBF declined by 0.67% a year within our sample.

We also found a GROUP effect on all ROIs, except for the temporal lobe level (H(2)= 4.90, p=0.086). The Kruskal-Wallis ANOVA revealed a significant group effect on the cingulum (H(2)= 8.49, p=0.014) with a mean rank of 23.69 for Y, 15.00 for O_h and 12.45 for O_{imp}; on the frontal lobe (H(2)= 13.93, p=0.001) with a mean rank of 25.46 for Y, 11.00 for O_h and 14.00 for O_{imp}; on the insula (H(2)= 9.03, p=0.011) with a mean rank of 23.00 for Y, 11.00 for O_h and 14.82 for O_{imp}; on the occipital lobe (H(2)= 8.26, p=0.016) with a mean

rank of 23.62 for Y, 15.00 for O_h and 12.55 for O_{imp}; on the parietal lobe (H(2)= 8.16, p=0.017) with a mean rank of 23.62 for Y, 14.80 for O_h and 12.73 for O_{imp}; on the striatum (H(2)= 8.38, p=0.015) with a mean rank of 22.85 for Y, 11.44 for O_h and 14.64 for O_{imp}; and the thalamus (H(2)= 8.99, p=0.011) with a mean rank of 23.81 for Y, 11.90 for O_h and 15.14 for O_{imp}.

Group comparisons results are reported in Figure 3. We found a significant difference in GM-CBF between Young and Older participants ($p<0.05$), but no significant difference was detected between O_h and O_{imp} ($p= 1.00$). In the cingulum, CBF was significantly lower for O_{imp} compared to Y but was not significantly lower than O_h ($p= 1.00$). Moreover, CBF for O_h was significantly lower than Y when considering the non-adjusted p-value (0.038), but not when considering the adjusted p-value ($p= 0.114$). In the frontal lobe, CBF was significantly lower for older participants compared to Y ($p< 0.05$). Moreover, CBF was slightly higher for O_{imp} compared to O_h, however the difference was not significant ($p = 1.00$). In the insula, CBF was significantly higher for Y compared to O_h ($p< 0.05$). Also, it was significantly higher for Y compared to O_{imp} when considering the non-adjusted p-value ($p= 0.039$), but not when considering the adjusted p-value ($p= 0.117$). Moreover, CBF was slightly higher for O_{imp} compared to O_h, however the difference was not significant ($p = 1.00$). In the occipital lobe, CBF was significantly higher for Y compared to O_{imp} ($p< 0.05$), and O_h when considering the non-adjusted p-value ($p= 0.040$), but not when considering the adjusted p-value ($p= 0.119$). Moreover, CBF was lower for O_{imp} compared to O_h, however the difference was not significant ($p= 1.00$). In the parietal lobe, CBF was significantly higher for Y compared to O_{imp} ($p< 0.05$), and O_h when considering the non-adjusted p-value ($p= 0.035$), but not when considering the adjusted p-value ($p= 0.106$). Moreover, CBF was lower for O_{imp} compared to O_h, however the difference was not significant ($p= 1.00$). In the striatum, CBF was significantly higher for Y compared to O_h ($p< 0.05$). Also, it was significantly higher for Y compared to O_{imp} when considering the non-adjusted p-value ($p= 0.038$), but not when considering the adjusted p-value ($p= 0.115$). Moreover, CBF was slightly higher for O_{imp} compared to O_h, however the difference was not significant ($p = 1.00$). And finally, in the thalamus, CBF was significantly higher for Y compared to O_h ($p< 0.05$). Also, it was significantly higher for Y compared to O_{imp} when considering the non-adjusted p-value ($p= 0.034$), but not when considering the adjusted p-value ($p= 0.101$). Moreover, CBF

was slightly higher for O_{imp} compared to O_h, however the difference was not significant (p = 1.00).

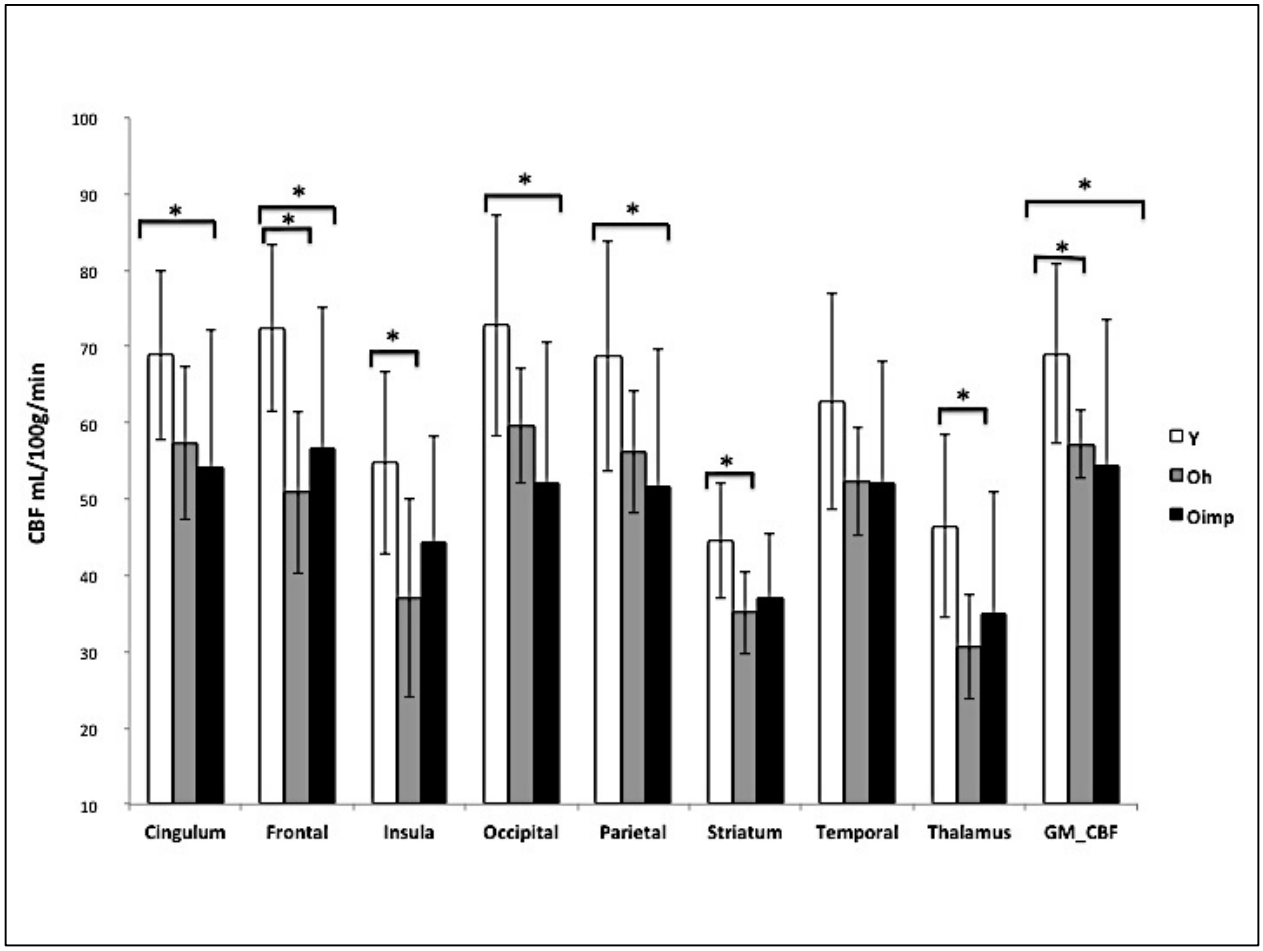


Figure 3. Aging effect on basal perfusion (CBF). Group comparisons of mean (±SD) for all regions of interest (ROIs) within healthy Young (Y), Old healthy (Oh) and Old impaired (Oimp) groups.

* Statistical significance set at p< .05.

3. Aging effect on Cerebral Vascular Reactivity

No adverse effect following hypercapnic gas inhalation was reported. Breathing rate and oxygen saturation were stable throughout the MRI experiment.

We found a GROUP effect on GM-CVR (H(2)= 11.24, p= 0.004) with a mean rank of 24.69 for Y, 14.20 for O_h and 12.00 for O_{imp}. We also found a GROUP effect on all ROIs. The Kruskal-Wallis ANOVA revealed a significant group effect on the cingulum (H(2)= 13.11, p=0.001) with a mean rank of 25.31 for Y, 13.60 for O_h and 11.82 for O_{imp}; on the frontal lobe (H(2)= 8.16, p=0.017) with a mean rank of 22.65 for Y, 15.50 for O_h and 11.55 for

O_{imp}; on the insula (H(2)= 12.81, p=0.002) with a mean rank of 25.33 for Y, 13.50 for O_h and 12.00 for O_{imp}; on the occipital lobe (H(2)= 12.73, p=0.002) with a mean rank of 24.71 for Y, 14.50 for O_h and 10.86 for O_{imp}; on the parietal lobe (H(2)= 10.95, p=0.004) with a mean rank of 23.35 for Y, 16.00 for O_h and 10.32 for O_{imp}; on the striatum (H(2)= 10.67, p=0.005) with a mean rank of 23.81 for Y, 12.17 for O_h and 12.91 for O_{imp}; on the temporal lobe (H(2)= 14.88, p=0.001) with a mean rank of 24.75 for Y, 11.30 for O_h and 11.80 for O_{imp}; and the thalamus (H(2)= 6.96, p=0.031) with a mean rank of 23.08 for Y, 15.40 for O_h and 12.82 for O_{imp}.

Group comparisons results are reported in Figure 4. We found a significant difference in GM-CVR between Young and Older participants ($p<0.05$), but no significant difference was detected between O_h and O_{imp} ($p= 1.00$). In the cingulum, CVR was significantly lower for Older participants compared to Y ($p<0.05$), but no significant difference was detected between O_h and O_{imp} ($p= 1.00$). In the frontal lobe, CVR was significantly higher for Y compared to O_{imp} ($p< 0.05$), but not compared to O_h ($p= 0.264$). Moreover, CVR was not significantly lower for O_{imp} compared to O_h ($p= 1.00$). In the insula, CVR was significantly lower for Older participants compared to Y ($p<0.05$), but no significant difference was detected between O_h and O_{imp} ($p= 1.00$). In the occipital lobe, CVR was significantly lower for Older participants compared to Y ($p<0.05$), but no significant difference was detected between O_h and O_{imp} ($p= 1.00$). In the parietal lobe, CVR was significantly higher for Y compared to O_{imp} ($p< 0.05$), but not compared to O_h ($p= 0.239$). Moreover, CVR was not significantly lower for O_{imp} compared to O_h ($p= 0.573$). In the striatum, CVR was significantly lower for Older participants compared to Y ($p<0.05$). Moreover, CVR was slightly higher for O_{imp} compared to O_h, however the difference was not significant ($p = 1.00$). In the temporal lobe, CVR was significantly lower for Older participants compared to Y ($p<0.05$). Moreover, CVR was slightly higher for O_{imp} compared to O_h, however the difference was not significant ($p = 1.00$). And finally, in the thalamus, CVR was significantly higher for Y compared to O_{imp} ($p< 0.05$), but not compared to O_h ($p= 0.200$). Moreover, CVR was not significantly lower for O_{imp} compared to O_h ($p= 1.00$).

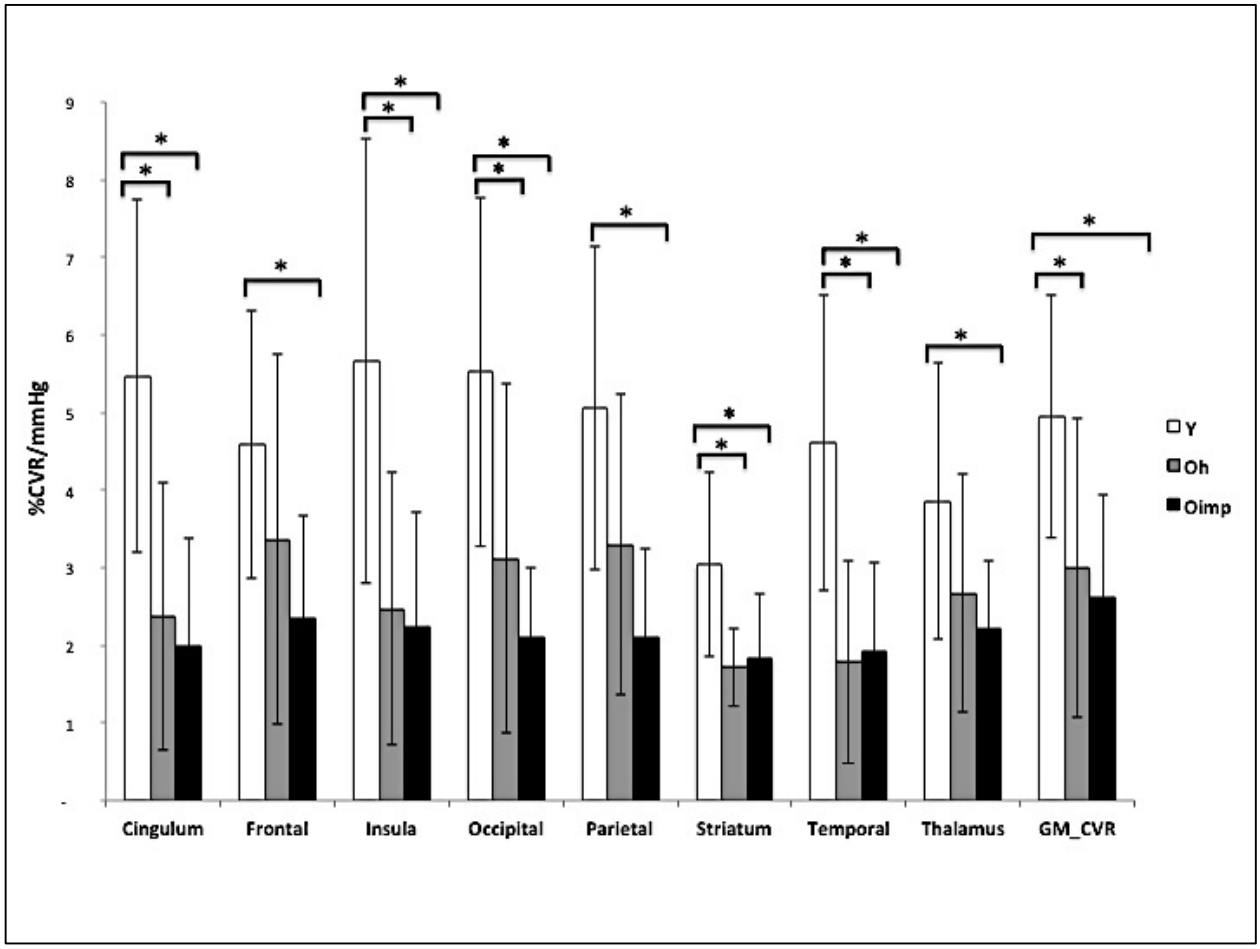


Figure 4. Aging effect on Cerebral Vascular Reactivity (CVR). Group comparisons of mean (±SD) for all regions of interest (ROIs) within healthy Young (Y), Old healthy (Oh) and Old impaired (Oimp) groups.

* Statistical significance set at $p < .05$.

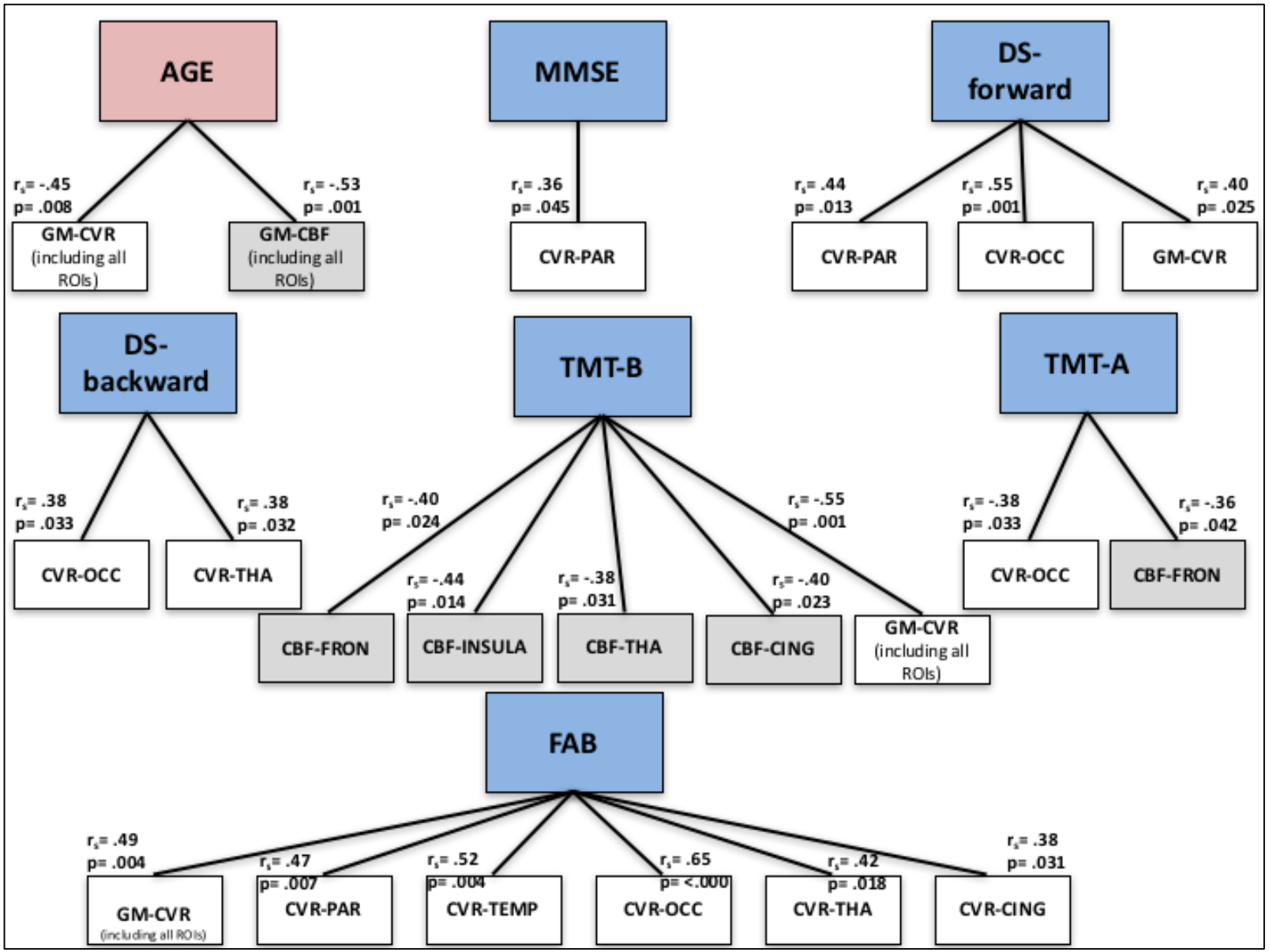
To summarize group comparisons' results of cerebral imaging, no significant difference was found between O_h and O_{imp} groups. Regions that showed significant difference in basal CBF in normal aging were: the global GM, the frontal lobe, the insula, the striatum and the thalamus. Regions that showed significant difference in basal CBF at early stages of pathological aging (i.e. for the O_{imp} group only) were: the cingulum, the occipital and the parietal lobes. Regarding CVR, all regions showed CVR reduction with aging. Regions that showed significant lower CVR in normal aging were: the global GM, the cingulum, the insula, the occipital lobe, the striatum, and the temporal lobe. Regions that showed significant CVR reduction only at early stages of pathological aging were: the frontal and parietal lobes and the thalamus.

4. Correlations between neuropsychological scores and cerebral imaging

Significant correlations between AGE, neuropsychological scores and cerebral imaging are detailed in Figure 4. AGE was negatively correlated with GM-CBF and GM-CVR within all ROIs ($p < .05$). Global GM-CBF values did not show any significant correlation with neuropsychological scores. However, global GM-CVR showed specific correlations with executive functions as assessed by FAB and TMT- B tests, as well as with short-term memory as assessed with the DS-forward test.

Overall, high cognitive outcome was correlated with better CBF and CVR. Global cognitive functioning (MMSE score) was correlated with CVR within the parietal lobe. Short-term memory (DS-forward score) was correlated with CVR within the parietal and the occipital lobes, as well as with the global GM-CVR. Working memory (DS-backward) was correlated with CVR within the occipital lobe and the thalamus. Executive functions, especially mental flexibility and attention, as assed by the TMT-B were correlated with CBF within the frontal lobe, the insula, the thalamus and the cingulate gyrus. Moreover, they were correlated with CVR within all ROIs (as well as the global GM-CVR). Visuo-attentional processing and psychomotor (TMT-A time) were correlated with CBF within the frontal lobe and CVR within the occipital lobe. Executive functions as assessed by the FAB correlated with global GM-CVR and CVR within the parietal, temporal and the occipital lobes, as well as within the thalamus and the cingulate gyrus. No correlation was found with language as assessed with the PN test.

Figure 5. Correlation analysis between Age, Neuropsychological scores and grey-matter Cerebral Blood Flow or Cerebral Vascular Reactivity. This figure summarizes significant correlations' statistics only*. MMSE: Mini Mental State Evaluation; FAB: Frontal Assessment; TMT-A/B: Trail Making Test; DS: raw scores (Hoppe et al, 2000); GM-CBF: grey-matter Cerebral Blood Flow; GM-CVR: grey-matter Cerebral Vascular Reactivity; PAR: Parietal; OCC: Occipital; THA: thalamus; FRON: Frontal; CING: Cingulum; TEMP: Temporal. * Spearman's coefficient rs with statistical significance (threshold set at p< .05)



4 Discussion

We investigated brain perfusion to determine if its characteristics could be markers for cognitive decline at early stages of pathological aging. To answer this question, we examined healthy young, and old adults with and without cognitive complaints using neuropsychological tests and cerebral perfusion MRI. We used pCASL MRI to measure basal cerebral perfusion (CBF) and functional change of perfusion under hypercapnic challenge (CVR).

At the cognitive level, our results indicated that pathological aging was associated with lower cognitive outcome, even at early stages, within all the cognitive domains we investigated, except for language. Compared to O_h, O_{imp} had lower MMSE scores and seemed to be particularly impaired in short-term and working memory. Normal aging, however, was associated with lower performance at the TMT only. At the cerebral level, aging seemed to have a greater effect on CVR than on CBF within the GM. Indeed, this decrease was comprised between 39.52% and 47.04% for CVR, and between 17.27% and 21.14% for CBF. Although we observed further CBF and CVR decrease for O_{imp} compared to O_h, this decrease was not significant. In fact, neither CBF nor CVR imaging allowed distinguishing the O_h from the O_{imp} group. We found regional differences in CBF and CVR between Y, O_h and O_{imp} groups. As a matter of fact, aging seemed to affect significantly CBF in all ROIs, except within the temporal lobe where only a trend was found ($p = .08$). However, some regions showed significant CBF decline for the O_{imp} only, such as the cingulum, the occipital and the parietal lobes. Regarding CVR, aging affected all ROIs, and once again, some regions showed significant decline for the O_{imp} only, such as the thalamus, the frontal and parietal lobes. Finally, correlation analyses revealed a strong relationship between cognitive outcomes and CVR within several ROIs. Furthermore, we also found correlations between CBF and the TMT outcome, within a few ROIs.

Aging effect on neuropsychological scores

Cognitive abilities are known to decline even in normal aging (Birren & Schaie, 2001; Craik & Salthouse, 2011). Especially, high-level cognitive processes so called "frontal functions". Frontal functions are not easy to define because they encompass many complex cognitive processes, which are sustained by the frontal lobes. For instance, executive functions include attention, memory, mental flexibility, inhibition, and planning and they are required in any high-level cognitive tasks (Salthouse, Atkinson, & Berish, 2003). In our study, cognitive scores showed that motor processing and attentional processes involved during visual search, as assessed by the TMT-A, as well as the mental flexibility (switching) and inhibition involved in the TMT-B, were sensitive to aging even in a physiological context (Gauthier et al., 2013; Gauthier et al., 2015). This result was expected as it goes in line with the *General Slowing Theory* (Salthouse, 2000), as well as the decline of executive functions, even within normal aging (Park & Reuter-Lorenz, 2009). Indeed, general slowing of cerebral functioning is a natural process which takes place within normal aging and would affect all cognitive domains (Myerson, Ferraro, Hale, & Lima, 1992; Salthouse, 1996). However, executive functions seem to be particularly affected, beyond the general slowing theory (Gauthier et al., 2015). Nevertheless, we found that older participants who had cognitive complaints (O_{imp}) showed further difficulties in global cognitive functioning (as assessed by MMSE), executive functions (as assessed by the FAB) as well as in short term and working memory (as assessed by the DS test). This result was also expected because it goes in line with the *Frontal Theory* of cognitive aging, which suggests that frontal lobes are very sensitive to aging (Burke & Shafto, 2008). The most interesting result, though, is that older participants with cognitive complaints differed from healthy older participants in short term and working memory only. As a matter of fact, working memory has shown to be particularly affected in mild cognitive impairment, MCI (Cloutier, Chertkow, Kergoat, Gauthier, & Belleville, 2015). Moreover, it is worth noting that our patients were diagnosed with MCI or another type of dementia months later. Therefore, short term and working memory seem to be affected at very early stages of cognitive decline and could represent a cognitive marker of degeneration. As far as picture-naming scores are concerned, we did not find any group effect, consistently with previous studies (E. Bates et al., 2003; Goulet, Ska, & Kahn, 1994; Rami et al., 2008; Welch, Doineau, Johnson, & King, 1996). However, there are other studies, which showed lower picture naming

scores for older participants (Barresi, Nicholas, Connor, Obler, & Albert, 2000; Feyereisen, 1997; Tsang & Lee, 2003; Valente & Laganaro, 2015; Verhaegen & Poncelet, 2013). Therefore, we think that our results may be due to a ceiling effect, explained by the easiness of the task (Barresi et al., 2000). Indeed, the nature of stimuli and the high socio-cultural level of the participants included in this study might have played a facilitating role (Neils et al., 1995; Rami et al., 2008), even for the O_{imp} group.

Finally, our results confirmed that cognitive complaints were, indeed, associated with cognitive difficulties. Using the current neuropsychological tests, we may not consider those difficulties as abnormal. In other words, these tests failed at detecting patients at risk to developing neurodegenerative disease. Therefore the development of more sensitive tools for early detection of cognitive decline should be highly encouraged (Dufouil et al., 2005; Estévez-González et al., 2003).

Aging effect on basal perfusion (CBF)

As expected, CBF values were similar to those reported in previous studies, and were lower for older participants (Farkas & Luiten, 2001; Gauthier et al., 2013; Halani, Kwinta, Golestani, Khatamian, & Chen, 2015; Lee et al., 2009; Nöth et al., 2006; Thomas, Liu, Park, van Osch, & Lu, 2014). In our study, there was a gap of about 28 years between the young and older adult's groups and we estimated the CBF decline at 0.67% a year. Based on the assumption of a CBF decrease comprised between 0.45 and 0.7 % a year (Leenders et al., 1990; Parkes, Rashid, Chard, & Tofts, 2004) we expected a decrease comprised between 12 and 18% within our population. Actually, the O_h group showed a decrease of 17.27%, which is consistent with other studies that showed 15% (Asllani et al., 2009) and 18% (Chen, Rosas, & Salat, 2011; De Vis et al., 2015; Lu et al., 2011) decrease from the twenties to the eighties. This decrease was more important for the older adults who had cognitive complaints (O_{imp}) and was about 21.14%. Hence, this latter group showed 4.68% further decline in CBF than healthy adults. However, this decline was not statistically significant. Actually, previous studies did not show significant difference in basal CBF between healthy older adults and patients with MCI or AD (Cantin et al., 2011; Glodzik et al., 2011). Therefore, we can assume that at early stages of neurodegenerative disease, CBF drop would not be different from the CBF decline due to normal aging.

We also observed regional differences in basal perfusion changes with age, which were reported in previous studies (Asllani et al., 2009; Benedictus et al., 2016; Cantin et al., 2011; Chen, Rosas, & Salat, 2011; Meltzer et al., 2000). Consistently with other studies, normal aging was associated with a CBF decline within the frontal lobes and sub-cortical structures, such as the striatum and the thalamus (Chen, Rosas, & Salat, 2011), as well as the insula (Asllani et al., 2009). However, we found only a trend within the temporal lobes, which is inconsistent with previous studies (Beason-Held, Kraut, & Resnick, 2008; Chen, Rosas, & Salat, 2011). This result should be taken with caution, because of the variability in measurements. Indeed, a large data variance within a small sample can lead to missing a principal effect.

More interestingly, we found a concordance between the regions that showed lower CBF particularly within the O_{imp} group (cingulum, parietal and occipital lobes), and the regions that were described in other studies within MCI or AD patients (Benedictus et al., 2016; Cantin et al., 2011; Johnson et al., 2005; Yezhuvath et al., 2012). For instance, CBF decline was more pronounced in posterior regions (Yezhuvath et al., 2012), parietal lobes and the cingulum (Benedictus et al., 2016).

Unexpectedly, we did not find a significant difference between Y and O_{imp} within the insula, the striatum and the thalamus. We were not expecting this result because these regions have shown a significant decline within normal aging. Therefore, O_{imp} should have been more affected. Instead, this group showed a less CBF decrease compared to O_h. We might interpret this result as the possible establishment of a compensatory mechanism (Dai et al., 2009; Lee et al., 2009). However, since the difference in CBF between O_h and O_{imp} was not significant, this result could be specific to our population and simply reflects a random effect.

Aging effect on functional change of perfusion (CVR)

Globally, CVR values were similar to those reported in previous studies (De Vis et al., 2015; Gauthier et al., 2013; Halani et al., 2015; Kastrup, Kruger, Neumann-Haefelin, & Moseley, 2001; Krainik et al., 2013; Mark et al., 2010). Moreover, CVR showed a more important decline than CBF (39.52 to 47.04% vs. 17.27 to 21.14%, respectively), consistently with Lu et al., 2010 who found a CVR decrease of 54% vs. a CBF decrese of 18%. The authors suggest that aging affects more the dynamics of brain perfusion than the basal perfusion at rest. Thus, older people may still have a preserved basal

perfusion, but suffer from a lack of brain perfusion during effortful situations, such as demanding cognitive tasks (Lu et al., 2011).

Moreover, CVR was significantly reduced for all ROIs (Cantin et al., 2011). However, CVR reduction within the frontal and parietal lobes, as well as the thalamus, was significant for the O_{imp} only. Indeed, these regions are known to be specifically impaired within MCI or AD patients (Vlček & Laczó, 2014). More interestingly, previous studies showed a reduction in thalamofrontal and thalamoparietal connections with age (Fama & Sullivan, 2015), which could be related to vascular disturbance.

To sum up, patterns of CBF and CVR decline in healthy aging and at early stages of pathological aging are heterogeneous, which means that aging has distinctive effects on those two hemodynamical properties. Furthermore, it confirms that CVR impairment is independent from CBF decline with aging, consistently with previous findings (Yezhuvath et al., 2012). The O_{imp} group showed CBF and CVR decline predominantly in posterior regions (occipital and parietal lobes), which could induce cognitive decline (Benedictus et al., 2016). However, CVR decline was 30.23% more important within the frontal lobes, for the O_{imp} compared to O_h (Yezhuvath et al., 2012). Although, CVR imaging was able to distinguish patients with confirmed MCI or AD from healthy older adults (Cantin et al., 2011), in our study, neither CVR nor CBF can be considered as biomarkers, at early stages of pathological aging. However, we should keep in mind that the modest number of participants within our groups and the heterogeneity of the O_{imp} group could have affected statistical inferences.

Relationship between Age, CBF, CVR and neuropsychological scores

The most interesting finding in our study is the specific correlation between cognitive scores and CVR. As a matter of fact, CBF correlated negatively only with the TMT and within a limited set of regions (frontal, insula, thalamus and cingulum). This means that CBF-decline seems to take place naturally with age, which could affect motor processing, attentional processes, inhibition and mental flexibility in normal aging (Gauthier et al., 2013; Gauthier et al., 2015). However, the mean GM-CBF was still above the CATCH (de la Torre, 2013) for both O_h and O_{imp} (57.13 and 54.45 mL/100g/min, respectively). Hence, the decline in CBF within our population did not seem to have dramatic impact on cognitive functioning.

However, CVR values were negatively correlated with age, but also with all cognitive abilities, except for language. For instance, CVR within the parietal lobes correlated significantly with the MMSE, DS-forward, TMT-B, and FAB scores, which means that CVR reduction within this region is associated with the decline in executive functions with age (Niendam et al., 2012). Moreover, CVR within the occipital lobes was significantly correlated with the DS-forward and backward, TMT-A and B, and FAB scores. This result was expected for the DS and TMT because they require imagery abilities and visual research, respectively, which are degraded with aging (De Simone, Tomasino, Marusic, Eleopra, & Rumiati, 2013; Piefke, Onur, & Fink, 2012). However, CVR within the occipital lobe was also correlated with the executive functions as assessed with the FAB and TMT-B, confirming the possible implication of the occipital lobe in executive functioning, as well (Bettcher et al., 2016). Within the frontal lobes, both CVR and CBF were associated with attention, inhibition and mental flexibility (TMT) abilities, consistently with previous findings (Gauthier et al., 2013; Lu et al., 2011). The thalamus showed significant correlations between CVR and the DS-backward, the FAB, and the TMT-B scores. Furthermore, it also showed significant correlation between CBF and TMT-B. This result corroborates the cognitive role of the thalamus (including attention and working memory), and its sensitivity to aging (Fama & Sullivan, 2015). Similarly, the cingulate gyrus is a highly connected cerebral region, however, its precise role in cognitive functioning is still unclear. Nevertheless, its role in focusing attention (such as required in TMT-B) and its impairment in neurological disorders such as AD, or aging was suggested (Leech & Sharp, 2014). More specifically, the anterior cingulate gyrus impairment in brain trauma was associated with a decline in executive functions (Merkley, Larson, Bigler, Good, & Perlstein, 2013). Moreover, the anterior cingulate gyrus is connected to the insula, which has also showed significant correlation between CVR, CBF and the TMT-B scores, supporting the hypothesis of its activation in conjunction with the anterior cingulate gyrus (Gasquoine, 2014). CVR within the temporal lobe showed association with FAB only, which could be specific to the lexical search component of this neuropsychological test, since temporal lobes are highly involved in lexical processing (Cibelli, Leonard, Johnson, & Chang, 2015). Finally, global GM-CVR was able to predict cognitive scores for short-term memory and executive functions, whereas global GM-CBF correlated negatively only with age.

Unexpectedly, we found no correlation between frontal CVR and the FAB scores. Actually, other authors failed to find a significant correlation between frontal CVR and executive functions, as well (Gauthier et al., 2015). The authors explained this result by the low signal-to-noise-ration of pCASL and the high educational level of their participants, which could make subtle perfusion changes more difficult to detect.

Overall, our results show that CBF reduction takes place naturally with age and it is associated with cognitive functions that are known to decline in normal aging. However, CVR decline is more likely to be associated with cognitive difficulties, especially in pathological aging (Richiardi et al., 2015). Furthermore, there was a consistency between regional CVR reductions and the neurofunctional hypotheses for each ROI. Although we need to take our results with caution, they corroborate the hypothesis according to which vascular dysfunction could be at the origin of cognitive deficits in neurodegenerative disease (Bell & Zlokovic, 2009; Montagne et al., 2016; Montagne, Pa, & Zlokovic, 2015; Nelson, Sweeney, Sagare, & Zlokovic, 2016; Zlokovic, 2005). More specifically, Yezhuvath et al. (2012) found that CBF reduction coincided with glucose hypometabolism, while CVR dysfunction coincided with amyloid deposition in early AD patients, supporting the idea that CVR would be a more relevant vascular health indicator than CBF (De Vis et al., 2015; Lu et al., 2011; Thomas, Liu, Park, van Osch, & Lu, 2014; Yezhuvath et al., 2012). Moreover, a review of 113 articles published during this last decade highlighted the evidence of brain-vessels contractility dysfunction in AD, and claimed that despite the variability between studies, CVR impairment is clearly compromised in neurodegenerative disease and should definitely be considered as a diagnosis tool and/or as a preventive therapeutic target (Glodzik, Randall, Rusinek, & de Leon, 2013).

In conclusion, our main findings are: i) cognitive decline seems to take place at very early stages of pathological aging, especially regarding working memory; ii) CBF declines with age but does not affect cognitive functioning; iii) and finally, CVR is more sensitive to aging and seems to affect cognitive functioning, specifically frontal functions, even at early stages of pathological aging.

Acknowledgments

IRMaGe MRI/Neurophysiology facility was partly funded by the French program “Investissement d’Avenir” run by the "Agence Nationale pour la Recherche"; grant "Infrastructure d’avenir en Biologie Santé" - ANR-11-INBS-0006.

This work was funded by Région Rhône-Alpes.

References

1. Alsop, D. C., Detre, J. A., Golay, X., Günther, M., Hendrikse, J., Hernandez-Garcia, L., … Zaharchuk, G. (2015). Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. Magnetic Resonance in Medicine, 73(1), 102–116. http://doi.org/10.1002/mrm.25197

2. Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. NeuroImage, 26(3), 839–851. http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.018

3. Aslan, S., Xu, F., Wang, P. L., Uh, J., Yezhuvath, U. S., van Osch, M., & Lu, H. (2010). Estimation of labeling efficiency in pseudocontinuous arterial spin labeling. Magnetic Resonance in Medicine, 63(3), 765–771. http://doi.org/10.1002/mrm.22245

4. Asllani, I., Habeck, C., Borogovac, A., Brown, T. R., Brickman, A. M., & Stern, Y. (2009). Separating function from structure in perfusion imaging of the aging brain. Human Brain Mapping, 30(9), 2927–2935. http://doi.org/10.1002/hbm.20719

5. Attyé, A., Villien, M., Tahon, F., Warnking, J., Detante, O., & Krainik, A. (2014). Normalization of cerebral vasoreactivity using BOLD MRI after intravascular stenting. Human Brain Mapping, 35(4), 1320–1324. http://doi.org/10.1002/hbm.22255

6. Barresi, B. A., Nicholas, M., Connor, L. T., Obler, L. K., & Albert, M. L. (2000). Semantic Degradation and Lexical Access in Age-Related Naming Failures. Aging, Neuropsychology, and Cognition, 7(3), 169–178. http://doi.org/10.1076/1382-5585(200009)7:3;1-Q;FT169

7. Bates, E., D'Amico, S., Jacobsen, T., Székely, A., Andonova, E., Devescovi, A., … Tzeng, O. (2003). Timed picture naming in seven languages. Psychonomic Bulletin & Review, 10(2), 344–380. http://doi.org/10.3758/BF03196494

8. Beason-Held, L. L., Kraut, M. A., & Resnick, S. M. (2008). I. Longitudinal changes in aging brain function. Neurobiology of Aging, 29(4), 483–496. http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.10.031

9. Bell, R. D., & Zlokovic, B. V. (2009). Neurovascular mechanisms and blood–brain barrier disorder in Alzheimer's disease. Acta Neuropathologica, 118(1), 103–113. http://doi.org/10.1007/s00401-009-0522-3

10. Ben Bashat, D., Artzi, M., Ben Ami, H., Aizenstein, O., Blumenthal, D. T., Bokstein, F., … Abramovitch, R. (2012). Hemodynamic response imaging: a potential tool for the assessment of angiogenesis in brain tumors. PloS One, 7(11), e49416. http://doi.org/10.1371/journal.pone.0049416

11. Benedictus, M. R., Leeuwis, A. E., Binnewijzend, M. A. A., Kuijer, J. P. A., Scheltens, P., Barkhof, F., … Prins, N. D. (2016). Lower cerebral blood flow is associated with faster cognitive decline in Alzheimer's disease. European Radiology, 1–7. http://doi.org/10.1007/s00330-016-4450-z

12. Bettcher, B. M., Mungas, D., Patel, N., Elofson, J., Dutt, S., Wynn, M., … Kramer, J. H. (2016). Neuroanatomical substrates of executive functions: Beyond prefrontal structures. Neuropsychologia, 85, 100–109. http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.03.001

13. Birren, J. E., & Schaie, K. W. (2001). Handbook of the Psychology of Aging. Gulf Professional Publishing.

14. Bouvier, J., Detante, O., Tahon, F., Attye, A., Perret, T., Chechin, D., … Krainik, A. (2015). Reduced $CMRO_2$ and cerebrovascular reserve in patients with severe intracranial arterial stenosis: a combined multiparametric qBOLD oxygenation and BOLD fMRI study. Human Brain Mapping, 36(2), 695–706. http://doi.org/10.1002/hbm.22657

15. Burke, D. M., & Shafto, M. A. (2008). Language and aging. In The handbook of aging and cognition, 3, 373–443.

16. Buxton, R. B., Frank, L. R., Wong, E. C., Siewert, B., Warach, S., & Edelman, R. R. (1998). A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labeling. Magnetic Resonance in Medicine, 40(3), 383–396. http://doi.org/10.1002/mrm.1910400308

17. Buxton, R. B., Uludağ, K., Dubowitz, D. J., & Liu, T. T. (2004). Modeling the hemodynamic response to brain activation. NeuroImage, 23, Supplement 1, S220–S233. http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.013

18. Cantin, S., Villien, M., Moreaud, O., Tropres, I., Keignart, S., Chipon, E., … Krainik, A. (2011). Impaired cerebral vasoreactivity to CO2 in Alzheimer's disease using BOLD fMRI. NeuroImage, 58(2), 579–587. http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.070

19. Chen, J. J., Rosas, H. D., & Salat, D. H. (2011). Age-associated reductions in cerebral blood flow are independent from regional atrophy. NeuroImage, 55(2), 468–478. http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.032

20. Cibelli, E. S., Leonard, M. K., Johnson, K., & Chang, E. F. (2015). The influence of lexical statistics on temporal lobe cortical dynamics during spoken word listening. Brain and Language, 147, 66–75. http://doi.org/10.1016/j.bandl.2015.05.005

21. Cloutier, S., Chertkow, H., Kergoat, M.-J., Gauthier, S., & Belleville, S. (2015). Patterns of Cognitive Decline Prior to Dementia in Persons with Mild Cognitive Impairment. Journal of Alzheimer's Disease: JAD, 47(4), 901–913. http://doi.org/10.3233/JAD-142910

22. Conklin, J., Fierstra, J., Crawley, A. P., Han, J. S., Poublanc, J., Silver, F. L., … Mikulis, D. J. (2011). Mapping white matter diffusion and cerebrovascular reactivity in carotid occlusive disease. Neurology, 77(5), 431–438. http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318227b1e7

23. Craik, F. I. M., & Salthouse, T. A. (2011). The Handbook of Aging and Cognition: Third Edition. Psychology Press.

24. Dai, W., Garcia, D., de Bazelaire, C., & Alsop, D. C. (2008). Continuous flow-driven inversion for arterial spin labeling using pulsed radio frequency and gradient fields. *Magnetic Resonance in Medicine*, 60(6), 1488–1497. https://doi.org/10.1002/mrm.21790

25. Dai, W., Lopez, O. L., Carmichael, O. T., Becker, J. T., Kuller, L. H., & Gach, H. M. (2009). Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease: Patterns of Altered Cerebral Blood Flow at MR Imaging. Radiology, 250(3), 856–866. http://doi.org/10.1148/radiol.2503080751

26. Dartinet, V., &Martinaud, O. (2005). La BREF, une batterie rapide d'évaluation frontale. NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie, 5(29), 43–46. http://doi.org/10.1016/S1627-4830(05)82606-6

27. de la Torre, J. C. (2000). Critically attained threshold of cerebral hypoperfusion: the CATCH hypothesis of Alzheimer's pathogenesis. Neurobiology of Aging, 21(2), 331–342. http://doi.org/10.1016/S0197-4580(00)00111-1

28. de la Torre, J. C. (2002). Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological evidence. Stroke; a Journal of Cerebral Circulation, 33(4), 1152–1162.

29. de la Torre, J. C. (2004). Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. The Lancet Neurology, 3(3), 184–190. http://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00683-0

30. de la Torre, J. C. (2013). Vascular Risk Factors A Ticking Time Bomb to Alzheimer's Disease. American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias, 28(6), 551–559. http://doi.org/10.1177/1533317513494457

31. De Simone, L., Tomasino, B., Marusic, N., Eleopra, R., & Rumiati, R. I. (2013). The effects of healthy aging on mental imagery as revealed by egocentric and allocentric mental spatial transformations. Acta Psychologica, 143(1), 146–156. http://doi.org/10.1016/j.actpsy.2013.02.014

32. De Vis, J. b., Hendrikse, J., Bhogal, A., Adams, A., Kappelle, L. j., & Petersen, E. t. (2015). Age-related changes in brain hemodynamics; A calibrated MRI study. Human Brain Mapping, 36(10), 3973–3987. http://doi.org/10.1002/hbm.22891

33. Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., &Pillon, B. (2000). The FAB A frontal assessment battery at bedside. Neurology, 55(11), 1621–1626. http://doi.org/10.1212/WNL.55.11.1621

34. Dufouil, C., Fuhrer, R., & Alpérovitch, A. (2005). Subjective Cognitive Complaints and Cognitive Decline: Consequence or Predictor? The Epidemiology of Vascular Aging Study. Journal of the American Geriatrics Society, 53(4), 616–621. http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53209.x

35. Estévez-González, A., Kulisevsky, J., Boltes, A., Otermín, P., & García-Sánchez, C. (2003). Rey verbal learning test is a useful tool for differential diagnosis in the preclinical phase of Alzheimer's disease: comparison with mild cognitive impairment and normal aging. International Journal of Geriatric Psychiatry, 18(11), 1021–1028. http://doi.org/10.1002/gps.1010

36. Fabiani, M., Gordon, B. A., Maclin, E. L., Pearson, M. A., Brumback-Peltz, C. R., Low, K. A., … Gratton, G. (2014). Neurovascular coupling in normal aging: a combined optical, ERP and fMRI study. NeuroImage, 85 Pt 1, 592–607. http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.113

37. Fama, R., & Sullivan, E. V. (2015). Thalamic structures and associated cognitive functions: Relations with age and aging. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 54, 29–37. http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.03.008

38. Farkas, E., & Luiten, P. G. (2001). Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. Progress in Neurobiology, 64(6), 575–611.

39. Feyereisen, P. (1997). A meta-analytic procedure shows an age-related decline in picture naming: Comments on Goulet, Ska... Journal of Speech, Language & Hearing Research, 40(6), 1328.

40. Fierstra, J., Conklin, J., Krings, T., Slessarev, M., Han, J. S., Fisher, J. A., … Mikulis, D. J. (2011). Impaired peri-nidal cerebrovascular reserve in seizure patients with brain arteriovenous malformations. Brain: A Journal of Neurology, 134(Pt 1), 100–109. http://doi.org/10.1093/brain/awq286

41. Flück, D., Beaudin, A. E., Steinback, C. D., Kumarpillai, G., Shobha, N., McCreary, C. R., … Poulin, M. J. (2014). Effects of aging on the association between cerebrovascular responses to visual stimulation, hypercapnia and arterial stiffness. Frontiers in Physiology, 5, 49. http://doi.org/10.3389/fphys.2014.00049

42. 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(3), 189–198. http://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6

43. Gasquoine, P. G. (2014). Contributions of the Insula to Cognition and Emotion. Neuropsychology Review, 24(2), 77–87. http://doi.org/10.1007/s11065-014-9246-9

44. Gauthier, C. J., Lefort, M., Mekary, S., Desjardins-Crépeau, L., Skimminge, A., Iversen, P., … Hoge, R. D. (2015). Hearts and minds: linking vascular rigidity and aerobic fitness with cognitive aging. Neurobiology of Aging, 36(1), 304–314. http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.08.018

45. Gauthier, C. J., Madjar, C., Desjardins-Crépeau, L., Bellec, P., Bherer, L., & Hoge, R. D. (2013). Age dependence of hemodynamic response characteristics in human functional magnetic resonance imaging. Neurobiology of Aging, 34(5), 1469–1485. http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.11.002

46. Gevers, S., Nederveen, A. J., Fijnvandraat, K., van den Berg, S. M., van Ooij, P., Heijtel, D. F., … Majoie, C. B. (2012). Arterial spin labeling measurement of cerebral perfusion in children with sickle cell disease. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 35(4), 779–787. http://doi.org/10.1002/jmri.23505

47. Girouard, H., & Iadecola, C. (2006). Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985), 100(1), 328–335. http://doi.org/10.1152/japplphysiol.00966.2005

48. Glodzik, L., Randall, C., Rusinek, H., & de Leon, M. J. (2013). Cerebrovascular reactivity to carbon dioxide in Alzheimer's disease. A review. Journal of Alzheimer's Disease : JAD, 35(3), 427–440. http://doi.org/10.3233/JAD-122011

49. Glodzik, L., Rusinek, H., Brys, M., Tsui, W. H., Switalski, R., Mosconi, L., … de Leon, M. J. (2011). Framingham cardiovascular risk profile correlates with impaired hippocampal and cortical vasoreactivity to hypercapnia. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 31(2), 671–679. http://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.145

50. Goulet, P., Ska, B., & Kahn, H. J. (1994). Is there a decline in picture naming with advancing age? Journal of Speech and Hearing Research, 37(3), 629–644.

51. Grady, C. L., & Garrett, D. D. (2014). Understanding variability in the BOLD signal and why it matters for aging. Brain Imaging and Behavior, 8(2), 274–283. http://doi.org/10.1007/s11682-013-9253-0

52. Halani, S., Kwinta, J. B., Golestani, A. M., Khatamian, Y. B., & Chen, J. J. (2015). Comparing cerebrovascular reactivity measured using BOLD and cerebral blood flow MRI: The effect of basal vascular tension on vasodilatory and vasoconstrictive reactivity. NeuroImage, 110, 110–123. http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.050

53. Hamel, E. (2006). Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985), 100(3), 1059–1064. http://doi.org/10.1152/japplphysiol.00954.2005

54. Han, J. S., Mikulis, D. J., Mardimae, A., Kassner, A., Poublanc, J., Crawley, A. P., … Logan, W. J. (2011). Measurement of cerebrovascular reactivity in pediatric patients with cerebral vasculopathy using blood oxygen level-dependent MRI. Stroke; a Journal of Cerebral Circulation, 42(5), 1261–1269. http://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.603225

55. Haussen, D. C., Katsnelson, M., Rodriguez, A., Campo, N., Campo-Bustillo, I., Romano, J. G., & Koch, S. (2012). Moderate correlation between breath-holding and CO(2) inhalation/hyperventilation methods for transcranial doppler evaluation of cerebral vasoreactivity. Journal of Clinical Ultrasound: JCU, 40(9), 554–558. http://doi.org/10.1002/jcu.21944

56. Head, D., Raz, N., Gunning-Dixon, F., Williamson, A., & Acker, J. D. (2002). Age-related differences in the course of cognitive skill acquisition: the role of regional cortical shrinkage and cognitive resources. Psychology and Aging, 17(1), 72–84.

57. Heyn, C., Poublanc, J., Crawley, A., Mandell, D., Han, J. S., Tymianski, M., … Mikulis, D. J. (2010). Quantification of cerebrovascular reactivity by blood oxygen level-dependent MR imaging and correlation with conventional angiography in patients with Moyamoya disease. AJNR. American Journal of Neuroradiology, 31(5), 862–867. http://doi.org/10.3174/ajnr.A1922

58. Hoppe, C., Müller, U., Werheid, K., Thöne, A., &Cramon, Y. D. von. (2000). Digit Ordering Test: Clinical, Psychometric, and Experimental Evaluation of a Verbal Working Memory Test. The Clinical Neuropsychologist, 14(1), 38–55. http://doi.org/10.1076/1385-4046(200002)14:1;1-8;FT038

59. Iadecola, C. (2010). The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. Acta Neuropathologica, 120(3), 287–296. http://doi.org/10.1007/s00401-010-0718-6

60. Jiang, Z., Krainik, A., David, O., Salon, C., Troprès, I., Hoffmann, D., … Le Bas, J.-F. (2010). Impaired fMRI activation in patients with primary brain tumors. NeuroImage, 52(2), 538–548. http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.194

61. Johnson, N. A., Jahng, G.-H., Weiner, M. W., Miller, B. L., Chui, H. C., Jagust, W. J., … Schuff, N. (2005). Pattern of Cerebral Hypoperfusion in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment Measured with Arterial Spin-labeling MR Imaging: Initial Experience. Radiology, 234(3), 851–859. http://doi.org/10.1148/radiol.2343040197

62. Kalafat, M., Hugonot-Diener, L., &Poitrenaud, J. (2003). Standardisation et étalonnage français du "Mini Mental State"(MMS) version GRECO. Revue de neuropsychologie, 13(2), 209-236.

63. Kastrup, A., Kruger, G., Neumann-Haefelin, T., & Moseley, M. e. (2001). Assessment of cerebrovascular reactivity with functional magnetic resonance imaging: comparison of CO2 and breath holding. Magnetic Resonance Imaging, 19(1), 13–20.

64. Krainik, A., Hund-Georgiadis, M., Zysset, S., & von Cramon, D. Y. (2005). Regional impairment of cerebrovascular reactivity and BOLD signal in adults after stroke. Stroke; a Journal of Cerebral Circulation, 36(6), 1146–1152. http://doi.org/10.1161/01.STR.0000166178.40973.a7

65. Krainik, A., Villien, M., Troprès, I., Attyé, A., Lamalle, L., Bouvier, J., … Warnking, J. (2013). Functional imaging of cerebral perfusion. Diagnostic and Interventional Imaging, 94(12), 1259–1278. http://doi.org/10.1016/j.diii.2013.08.004

66. Leech, R., & Sharp, D. J. (2014). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. Brain, 137(1), 12–32. http://doi.org/10.1093/brain/awt162

67. Lee, C., Lopez, O. L., Becker, J. T., Raji, C., Dai, W., Kuller, L. H., & Gach, H. M. (2009). Imaging Cerebral Blood Flow in the Cognitively Normal Aging Brain with Arterial Spin Labeling: Implications for Imaging of Neurodegenerative Disease. Journal of Neuroimaging, 19(4), 344–352. http://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2008.00277.x

68. Leenders, K. L., Perani, D., Lammertsma, A. A., Heather, J. D., Buckingham, P., Jones, T., … Frackowiak, R. S. J. (1990). Cerebral Blood Flow, Blood Volume and Oxygen Utilization. Brain, 113(1), 27–47. http://doi.org/10.1093/brain/113.1.27

69. Liu, P., Hebrank, A. C., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Section, J., Park, D. C., & Lu, H. (2013). Age-related differences in memory-encoding fMRI responses after accounting for decline in vascular reactivity. NeuroImage, 78, 415–425. http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.053

70. Lu, H., Xu, F., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Cheng, Y., Flicker, B., … Park, D. C. (2011). Alterations in Cerebral Metabolic Rate and Blood Supply across the Adult Lifespan. Cerebral Cortex, bhq224. http://doi.org/10.1093/cercor/bhq224

71. Mandell, D. M., Han, J. S., Poublanc, J., Crawley, A. P., Fierstra, J., Tymianski, M., … Mikulis, D. J. (2011). Quantitative measurement of cerebrovascular reactivity by blood oxygen level-dependent MR imaging in patients with intracranial stenosis: preoperative cerebrovascular reactivity predicts the effect of extracranial-intracranial bypass surgery.

AJNR. American Journal of Neuroradiology, 32(4), 721–727. http://doi.org/10.3174/ajnr.A2365

72. Mark, C. I., Slessarev, M., Ito, S., Han, J., Fisher, J. A., & Pike, G. B. (2010). Precise control of end-tidal carbon dioxide and oxygen improves BOLD and ASL cerebrovascular reactivity measures. Magnetic Resonance in Medicine, 64(3), 749–756. http://doi.org/10.1002/mrm.22405

73. Meltzer, C. C., Cantwell, M. N., Greer, P. J., Ben-Eliezer, D., Smith, G., Frank, G., … Price, J. C. (2000). Does Cerebral Blood Flow Decline in Healthy Aging? A PET Study with Partial-Volume Correction. Journal of Nuclear Medicine, 41(11), 1842–1848.

74. Merkley, T. L., Larson, M. J., Bigler, E. D., Good, D. A., & Perlstein, W. M. (2013). Structural and Functional Changes of the Cingulate Gyrus following Traumatic Brain Injury: Relation to Attention and Executive Skills. Journal of the International Neuropsychological Society, 19(08), 899–910. http://doi.org/10.1017/S135561771300074X

75. Metz-Lutz, M., Kremin, H., &Deloche, G. (1991). Standardisation d'un test de dénomination orale: contrôle des effets de l'âge, du sexe et du niveau de scolarité chez les sujets adultes normaux. Rev Neuropsychol, 1, 73– 95.

76. Montagne, A., Nation, D. A., Pa, J., Sweeney, M. D., Toga, A. W., & Zlokovic, B. V. (2016). Brain imaging of neurovascular dysfunction in Alzheimer's disease. Acta Neuropathologica, 131(5), 687–707. http://doi.org/10.1007/s00401-016-1570-0

77. Montagne A, Pa J, & Zlokovic BV. (2015). VAscular plasticity and cognition during normal aging and dementia. JAMA Neurology, 72(5), 495–496. http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.4636

78. Myerson, J., Ferraro, F. R., Hale, S., & Lima, S. D. (1992). General slowing in semantic priming and word recognition. Psychology and Aging, 7(2), 257–270.

79. Neils, J., Baris, J. M., Carter, C., Dell'aira, A. L., Nordloh, S. J., Weiler, E., & Weisiger, B. (1995). Effects of age, education, and living environment on Boston Naming Test performance. Journal of Speech and Hearing Research, 38(5), 1143–1149.

80. Nelson, A. R., Sweeney, M. D., Sagare, A. P., & Zlokovic, B. V. (2016). Neurovascular dysfunction and neurodegeneration in dementia and Alzheimer's disease. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, 1862(5), 887–900. http://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.12.016

81. Niendam, T. A., Laird, A. R., Ray, K. L., Dean, Y. M., Glahn, D. C., & Carter, C. S. (2012). Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, 12(2), 241–268. http://doi.org/10.3758/s13415-011-0083-5

82. Nöth, U., Meadows, G. E., Kotajima, F., Deichmann, R., Corfield, D. R., & Turner, R. (2006). Cerebral vascular response to hypercapnia: Determination with perfusion MRI at 1.5 and 3.0 Tesla using a pulsed arterial spin labeling technique. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 24(6), 1229–1235. http://doi.org/10.1002/jmri.20761

83. Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. Neuropsychologia, 9(1), 97–113. http://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4

84. Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The Adaptive Brain: Aging and Neurocognitive Scaffolding. Annual Review of Psychology, 60, 173–196. http://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093656

85. Parkes, L. M., Rashid, W., Chard, D. T., & Tofts, P. S. (2004). Normal cerebral perfusion measurements using arterial spin labeling: Reproducibility, stability, and age and gender

effects. Magnetic Resonance in Medicine, 51(4), 736–743. http://doi.org/10.1002/mrm.20023

86. Piefke, M., Onur, Ö. A., & Fink, G. R. (2012). Aging-related changes of neural mechanisms underlying visual-spatial working memory. Neurobiology of Aging, 33(7), 1284–1297. http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.014

87. Poitrenaud, J. (1995). In HUGONOT-DIENER L. La consultation de gériatrie. Masson, 8–9.

88. Rami, L., Serradell, M., Bosch, B., Caprile, C., Sekler, A., Villar, A., … Molinuevo, J. L. (2008). Normative data for the Boston Naming Test and the Pyramids and Palm Trees Test in the elderly Spanish population. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 30(1), 1–6. http://doi.org/10.1080/13803390701743954

89. Raz, L., Knoefel, J., & Bhaskar, K. (2015). The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. http://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.164

90. Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., … Acker, J. D. (2005). Regional Brain Changes in Aging Healthy Adults: General Trends, Individual Differences and Modifiers. Cerebral Cortex, 15(11), 1676–1689. http://doi.org/10.1093/cercor/bhi044

91. Raz, N., & Rodrigue, K. M. (2006). Differential aging of the brain: Patterns, cognitive correlates and modifiers. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 30(6), 730–748. http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.07.001

92. Raz, N., Rodrigue, K. M., & Acker, J. D. (2003). Hypertension and the brain: vulnerability of the prefrontal regions and executive functions. Behavioral Neuroscience, 117(6), 1169–1180. http://doi.org/10.1037/0735-7044.117.6.1169

93. Reich, T., & Rusinek, H. (1989). Cerebral cortical and white matter reactivity to carbon dioxide. Stroke, 20(4), 453–457. http://doi.org/10.1161/01.STR.20.4.453

94. Richiardi, J., Monsch, A. U., Haas, T., Barkhof, F., Van de Ville, D., Radü, E. W., … Haller, S. (2015). Altered cerebrovascular reactivity velocity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Neurobiology of Aging, 36(1), 33–41.

95. Riecker, A., Grodd, W., Klose, U., Schulz, J. B., Gröschel, K., Erb, M., … Kastrup, A. (2003). Relation between regional functional MRI activation and vascular reactivity to carbon dioxide during normal aging. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 23(5), 565–573. http://doi.org/10.1097/01.WCB.0000056063.25434.04

96. Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. Psychological Review, 103(3), 403–428. http://doi.org/10.1037/0033-295X.103.3.403

97. Salthouse, T. A. (2000). Aging and measures of processing speed. Biological Psychology, 54(1–3), 35–54. http://doi.org/10.1016/S0301-0511(00)00052-1

98. Salthouse, T. A., Atkinson, T. M., & Berish, D. E. (2003). Executive functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults (English). J. Exp. Psychol., Gen., 132(4), 566–594.

99. Sobczyk, O., Battisti-Charbonney, A., Poublanc, J., Crawley, A. P., Sam, K., Fierstra, J., … Fisher, J. A. (2015). Assessing Cerebrovascular Reactivity Abnormality by Comparison to a Reference Atlas. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 35(2), 213–220. http://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.184

100. Thomas, B. P., Liu, P., Park, D. C., van Osch, M. J. P., & Lu, H. (2014). Cerebrovascular reactivity in the brain white matter: magnitude, temporal characteristics, and age effects. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International

Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 34(2), 242–247. http://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.194

101. Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. Archives of Clinical Neuropsychology, 19(2), 203–214. http://doi.org/10.1016/S0887-6177(03)00039-8

102. Tsang, H.-L., & Lee, T. M. C. (2003). The effect of ageing on confrontational naming ability. Archives of Clinical Neuropsychology, 18(1), 81–89. http://doi.org/10.1016/S0887-6177(01)00184-6

103. Valente, A., & Laganaro, M. (2015). Ageing effects on word production processes: an ERP topographic analysis. Language, Cognition & Neuroscience, 30(10), 1259–1272. http://doi.org/10.1080/23273798.2015.1059950

104. van Gelderen, P., de Zwart, J. a., & Duyn, J. h. (2008). Pittfalls of MRI measurement of white matter perfusion based on arterial spin labeling. Magnetic Resonance in Medicine, 59(4), 788–795. http://doi.org/10.1002/mrm.21515

105. Veldsman, M., Cumming, T., & Brodtmann, A. (2015). Beyond BOLD: optimizing functional imaging in stroke populations. Human Brain Mapping, 36(4), 1620–1636. http://doi.org/10.1002/hbm.22711

106. Verhaegen, C., & Poncelet, M. (2013). Changes in Naming and Semantic Abilities With Aging From 50 to 90 years. Journal of the International Neuropsychological Society, 19(02), 119–126. http://doi.org/10.1017/S1355617712001178

107. Villien, M., Bouzat, P., Rupp, T., Robach, P., Lamalle, L., Troprès, I., … Verges, S. (2013). Changes in cerebral blood flow and vasoreactivity to CO2 measured by arterial spin labeling after 6days at 4350m. NeuroImage, 72, 272–279. http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.01.066

108. Vlček, K., & Laczó, J. (2014). Neural correlates of spatial navigation changes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Frontiers in Behavioral Neuroscience, 8, 89. http://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00089

109. Wang, J., Alsop, D. C., Li, L., Listerud, J., Gonzalez-At, J. B., Schnall, M. D., & Detre, J. A. (2002). Comparison of quantitative perfusion imaging using arterial spin labeling at 1.5 and 4.0 Tesla. Magnetic Resonance in Medicine, 48(2), 242–254. http://doi.org/10.1002/mrm.10211

110. Welch, L. W., Doineau, D., Johnson, S., & King, D. (1996). Educational and Gender Normative Data for the Boston Naming Test in a Group of Older Adults. Brain and Language, 53(2), 260–266. http://doi.org/10.1006/brln.1996.0047

111. Werheid, K., Hoppe, C., Thöne, A., Müller, U., Müngersdorf, M., & von Cramon, D. Y. (2002). The Adaptive Digit Ordering Test: Clinical application, reliability, and validity of a verbal working memory test. Archives of Clinical Neuropsychology, 17(6), 547–565. http://doi.org/10.1016/S0887-6177(01)00134-2

112. Yezhuvath, U. S., Uh, J., Cheng, Y., Martin-Cook, K., Weiner, M., Diaz-Arrastia, R., … Lu, H. (2012). Forebrain-dominant deficit in cerebrovascular reactivity in Alzheimer's Disease. Neurobiology of Aging, 33(1), 75–82. http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.02.005

113. Zlokovic, B. V. (2005). Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. Trends in Neurosciences, 28(4), 202–208. http://doi.org/10.1016/j.tins.2005.02.001

L'étude précédemment décrite corrobore l'hypothèse selon laquelle les plaintes mnésiques subjectives pourraient en fait refléter de véritables difficultés cognitives. En effet, les scores neuropsychologiques dans le domaine de la mémoire de travail et la mémoire à court terme, qui sont des domaines spécifiquement décrits dans la littérature du vieillissement pathologique, ont été significativement plus faibles chez les patients avec plaintes mnésiques avant même que la maladie n'ait été diagnostiquée. De même, le domaine des fonctions exécutives en général était significativement plus faible pour les patients en comparaison avec les participants jeunes, alors que cette baisse de scores n'était pas significative pour les participants âgés sains. Par contre, la vitesse de traitement cognitif perceptif et moteur, l'inhibition et la flexibilité mentale ont été affectées par l'âge indépendamment de la pathologie. Nos résultats ont également montré une diminution de perfusion cérébrale, qu'elle soit basale (DSC) ou fonctionnelle (VRC), qui a été prédominante dans les régions postérieures chez les patients. L'analyse de corrélation entre ces paramètres hémodynamiques et les scores cognitifs suggère que la diminution globale du DSC semble se mettre en place naturellement avec l'âge sans avoir d'impact conséquent sur les capacités cognitives. En fait, concernant le DSC, nous avons retrouvé des corrélations uniquement au niveau régional et avec les scores cognitifs connus pour être affectés dans le vieillissement normal (c'est à dire la vitesse de traitement cognitif, l'inhibition et la flexibilité mentale). Cependant, la diminution globale de la VRC corrélait avec les fonctions exécutives incluant l'attention, l'inhibition, la flexibilité mentale et la mémoire à court terme. De plus, des corrélations régionales ont également été retrouvées avec des scores cognitifs cohérents avec les hypothèses neurofonctionnelles qui sous-tendent ces régions. Finalement, la diminution de la VRC semble davantage affecter les fonctions cognitives et son implication dans le vieillissement pathologique parait très probable.

Chapitre 8 : Discussion générale et perspectives de travail

1 Rappel du rationnel de l'étude et des problématiques

L'état de santé d'une personne âgée résulte généralement des effets du vieillissement et des effets additifs d'antécédents médicaux et/ou de maladies actuelles, chroniques ou aiguës. Le vieillissement est un processus qui atteint chaque individu et qui s'accompagne de changements fonctionnels et structuraux. Il est la résultante des effets intriqués de facteurs génétiques et environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie (voir Deary et al., 2009). En effet, au cours du vieillissement, de nombreuses modifications neuropathologiques et neurobiologiques du système nerveux central ont été décrites chez les personnes âgées (Cabeza, Anderson, Locantore, & McIntosh, 2002). Ces modifications sont souvent associées à un déclin cognitif qui concerne principalement la vitesse de traitement cognitif, l'attention, le contrôle cognitif et la mémoire. Cependant, ce déclin n'est pas toujours considéré comme pathologique : ce qui signifie que ces personnes âgées se situent, du point de vue des scores neuropsychologiques, dans les limites définies comme « vieillissement normal ». Une bonne connaissance du vieillissement normal est indispensable afin de distinguer ses effets de ceux du vieillissement pathologique. En effet, attribuer à tort certains symptômes aux effets du vieillissement normal conduit à méconnaître des problèmes de santé et à négliger leur prise en charge et leur traitement. Ainsi, la connaissance des mécanismes du vieillissement permet d'envisager des stratégies susceptibles de prévenir le déclin cognitif, en sachant que les démences augmentent avec l'âge.

La raison pour laquelle seules certaines personnes âgées développent des déficits cognitifs qui définissent le vieillissement pathologique (comme dans la MA) n'est pas encore claire. En effet, bien que les troubles de la mémoire épisodique demeurent le symptôme le plus important de la MA, le déclin mnésique caractérise également certains individus âgés normaux, sans que ces derniers ne développent nécessairement la MA. En outre, la spécificité du déclin de la mémoire épisodique en tant que marqueur cognitif du déclin neurodégénératif est faible. Pour améliorer la spécificité, les récentes recherches neuropsychologiques de la MA ont mis l'accent sur l'analyse de la mémoire sémantique et la recherche d'un indicateur utile au début du vieillissement pathologique (Adlam et al., 2006; Forbes-McKay & Venneri, 2005; Garrard & Carroll, 2005; Venneri et al., 2008).

En effet, il a été montré que les modifications neuropathologiques précoces des structures appartenant au lobe temporal médial (voir Figure 15) seraient responsables non seulement des symptômes d'ordre mnésique mais aussi de nature sémantique langagière (Giovagnoli, Erbetta, Villani, & Avanzini, 2005; Guo et al., 2013; Messas, Mansur, & Castro, 2008; Peelle, Chandrasekaran, Powers, Smith, & Grossman, 2013; Rogers & Friedman, 2008; Venneri et al., 2008).

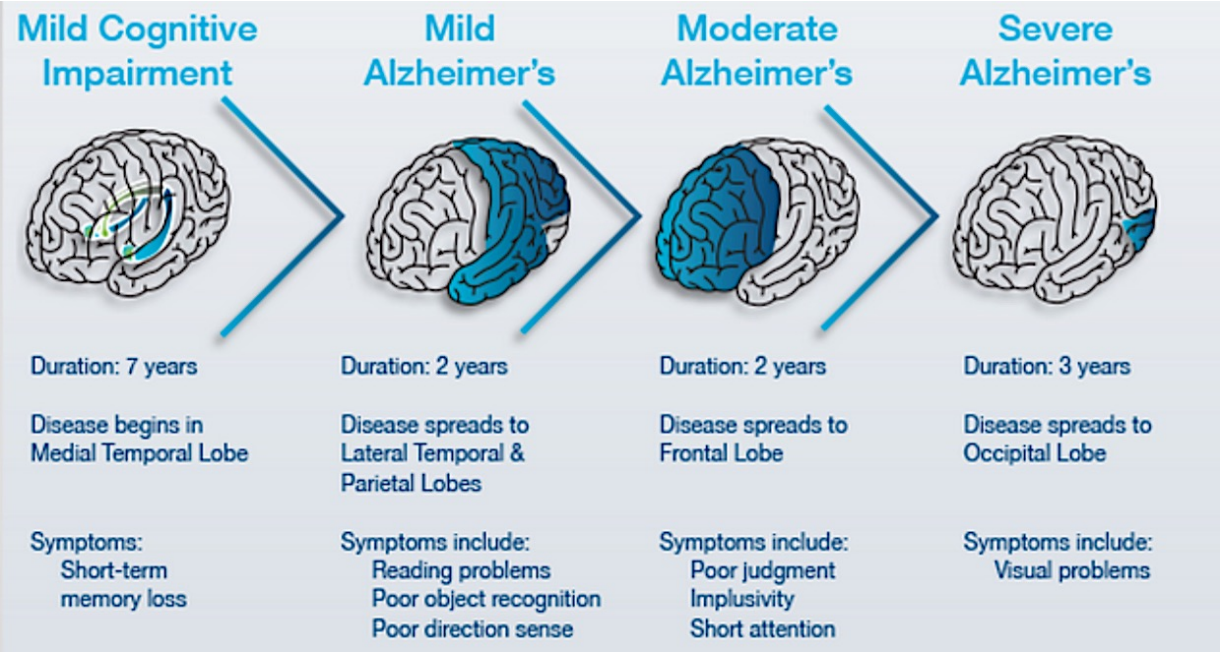


Figure 15. Signes cliniques et atteintes anatomiques associés aux étapes de la maladie d'Alzheimer (Becker, 2015)

Il a été montré par exemple que des années avant les premiers signes de la MA, les patients présentaient des altérations de nature langagière sémantique (Adlam et al., 2006; Garrard & Carroll, 2005; Östberg, Fernaeus, Hellström, Bogdanović, & Wahlund, 2005; Vandenbulcke, Peeters, Dupont, Van Hecke, & Vandenberghe, 2007). Ainsi, on retrouve systématiquement des déficits de nature langagière tels que la simplification de la structure grammaticale, des difficultés d'identifier les images et les objets, ainsi qu'une perte progressive du vocabulaire chez des patients qui présentent la MA au stade précoce (Forbes-McKay & Venneri, 2005). La Figure 15 montre les étapes de l'évolution de la MA avec les altérations cérébrales et les déficits cognitifs associés (Becker, 2015).

Toutes ces observations justifient notre intérêt pour les processus cognitifs langagiers et leurs corrélats cérébraux dans le vieillissement normal. L'objectif de ce

travail de thèse a été de comprendre les modifications neurocognitives du vieillissement normal qui sont disctinctes de celles des pathologies, en particulier dans le domaine de la production lexicale. Nos participants ont été soumis à des tests neuropsychologiques qui visaient à évaluer, de manière globale ou spécifique, les fonctions cognitives liées au langage. La prise en considération de ces performances a été un aspect essentiel de notre recherche, car sans être considéré comme pathologique, le niveau de performance cognitive pourrait moduler de manière subtile les réseaux cérébraux et fournir des informations précieuses pour le diagnostic précoce des maladies neurodégénératives.

Ainsi dans le cadre de ce travail, nous avons abordé plusieurs questions centrées autour de la production lexicale : i) existe-t-il un déclin de production lexicale dans le vieillissement sain ? ii) Si oui, serait-il majoritairement causé par des déficits de nature linguistique ou plutôt par des déficits non-linguistiques comme la vitesse de traitement cognitif ou les fonctions exécutives ? iii) La composante sémantique jouerait-elle un rôle dans ce déclin ?

Ensuite, nous avons abordé cette problématique du point de vue de la neuroimagerie cérébrale afin de caractériser les modifications des patterns d'activation fonctionnelle impliqués dans les processus de traitements lexico-sémantiques et d'émettre des hypothèses neurofonctionnelles concernant les éventuels mécanismes de compensation mis en place chez les personnes âgées. Enfin, notre dernière problématique a été de tester si les modifications de perfusion cérébrale permettaient d'expliquer les modifications cognitives observées chez les personnes âgées saines et les personnes âgées atteintes de pathologies neurodégénératives à des stades très précoces.

2 Synthèse et implications de nos résultats de recherche

Globalement, les résultats principaux de ce travail sur le plan comportemental ont révélé un ralentissement de la vitesse de production lexicale dû essentiellement à un ralentissement de la vitesse de traitement cognitif. Nos résultats ont également révélé un ralentissement plus spécifique au traitement sémantique, mais qui n'a pas affecté la production lexicale. Nous avons alors émis l'hypothèse que la production lexicale devenait plus automatique avec l'âge. Cette dernière a été appuyée par les données d'IRMf puisque les personnes âgées recrutaient des régions supplémentaires de l'hémisphère droit impliquées dans les processus langagiers automatiques. Ces régions corrélaient significativement avec les scores des automatismes verbaux. Ces deux études

vont donc en faveur d'une automatisation de la production lexicale dans le vieillissement sain. L'étude en IRMf, notamment les corrélations de l'activité BOLD avec les scores neuropsychologiques, suggère également que le ralentissement du traitement sémantique serait expliqué par un déclin des fonctions exécutives. En guise de compensation, les personnes âgées ont recruté davantage de régions cérébrales impliquées dans le langage et les fonctions exécutives, avec un renforcement de la spécialisation hémisphérique gauche. Ce résultat est confirmé l'Étude 3, puisqu'elle n'a pas révélé d'asymétrie dans la modification de la perfusion basale (DSC) et fonctionnelle (VRC). De ce fait, elle exclut l'hypothèse d'une asymétrie d'activation neuronale due à une asymétrie de perfusion cérébrale. Enfin, l'Étude 3 fournit des données supplémentaires à la littérature actuelle concernant le lien entre le DSC, la VRC et les capacités cognitives dans le vieillissement sain et pathologique. Elle suggère ainsi l'existence d'un lien étroit entre la VRC et les capacités cognitives dans le vieillissement, sachant que les difficultés cognitives associées au vieillissement pathologique se mettent en place à des stades très précoces.

3 Discussion générale des résultats

Avant d'aborder cette discussion il est important de souligner que les tâches cognitives que nous avons utilisées dans nos études sont des versions adaptées de tests neuropsychologiques. Plus précisément, les tests de dénomination d'images DO80, de jugement sémantique PPTT et de fluence catégorielle sont des tests neuropsychologiques dont l'objectif primaire est de conclure sur le statut pathologique du sujet en se basant sur des normes établies sur une population saine. Dans nos études, nous avons simplement utilisé ce matériel afin d'effectuer des mesures comportementales. De ce fait, les limites méthodologiques liées aux stimuli utilisés et à la nature de la tâche seront valables indépendamment du fait que l'épreuve soit présentée comme une tâche cognitive ou comme un test neuropsychologique.

Dans les sections suivantes, nous allons discuter les résultats en fonction des tâches utilisées avec quelques considérations sur les limites des tâches utilisées.

3.1 Tâches cognitives

3.1.1 Tâches de vitesse de traitement cognitif

Afin d'évaluer la vitesse de traitement cognitif généralisé, il est important d'utiliser des tâches qui ne font pas appel à un processus cognitif particulier. Il est donc recommandé d'utiliser des tâches de bas niveau cognitif, qui sont réalisées de façon automatique et qui ne nécessitent pas de contrôle cognitif (c'est à dire l'action des fonctions exécutives). Dans l'Étude 1, nous avions utilisé deux tâches cognitives de bas niveau. La première tâche de jugement numérique a été choisie pour son utilisation dans de précédents protocoles (Verhaegen & Poncelet, 2013). La tâche de jugement numérique pair/impair est connue pour être plus facile qu'une tâche langagière (Hosoda, Hanakawa, Nariai, Ohno, & Honda, 2012), car c'est une tâche apprise tôt dans l'enfance et qui, à l'âge adulte, devient automatique et ne nécessite pas de grandes ressources cognitives (Dehaene & Cohen, 1995). Cependant, avec l'âge, le traitement numérique, qui est pourtant automatique chez les jeunes adultes peut nécessiter davantage de ressources cognitives comme les fonctions exécutives. Par conséquent, cette tâche pourrait ne pas refléter uniquement les processus de bas niveau cognitif chez les personnes âgées (DiGirolamo et al., 2001). Pour cette raison, nous avons utilisé une tâche supplémentaire de jugement de couleur qui est supposée être encore plus automatique que le jugement numérique, car la capacité de distinguer les couleurs est acquise encore plus tôt dans l'enfance (Clifford, Holmes, Davies, & Franklin, 2010). La principale limite de ces tâches est que nous ne savons pas avec certitude si elles sont totalement automatiques ou si elles recrutent des processus cognitifs spécifiques. Les utiliser comme tâches contrôles aurait introduit des biais d'interprétation. Cependant, nous avions observé un effet de l'âge similaire sur les deux tâches (courbes parallèles dans le panneau de droite de la Figure 3, Étude 1), avec des temps de réponse plus importants pour la tâche de jugement numérique, témoignant de sa complexité en comparaison avec la tâche de jugement de couleur. Pour cette raison, nous avons choisi la tâche de jugement numérique comme ligne de base, mais tout en étant conscient du fait qu'elle n'était pas purement limitée à un traitement cognitif généralisé. Une autre limite est que la réponse à ces tâches de jugement est manuelle. Cette modalité de réponse est convenable pour contrôler la vitesse de traitement cognitif pour la tâche PPTT, mais elle est moins adaptée pour la tâche de dénomination d'images qui nécessite une réponse orale, donc un traitement moteur différent.

3.1.2 Tâche de dénomination d'images

La dénomination d'images est un test neuropsychologique qui est très utilisé en pratique clinique et dans les études portant sur le langage (Goulet, Ska, & Kahn, 1994; Moritz-Gasser, 2012; Soble et al., 2016; Verhaegen & Poncelet, 2013). En fait, le mot est l'unité fondamentale du langage et sa production nécessite plusieurs niveaux de traitement, comme nous l'avons vu dans le chapitre 1 (Bonin, 2003). Bien que la dénomination d'images puisse révéler des troubles de production langagière chez les patients cérébro-lésés, cette tâche est accomplie avec une grande aisance par les sujets sains. En effet, cette tâche cognitive est connue pour être exécutée rapidement et correctement dans différentes langues (E. Bates et al., 2003). En outre, elle est d'autant plus facile si le mot recherché est un mot de haute fréquence (Almeida, Knobel, Finkbeiner, & Caramazza, 2007) et si le participant est de haut niveau socio-culturel et éducationnel (Neils et al., 1995 ; Rami et al.,2008). Par conséquent, nous nous attendions à avoir un effet plafond concernant les taux de bonnes réponses dans notre étude (Barresi, Nicholas, Connor, Obler, & Albert, 2000). Par contre, nous nous attendions bien à un rallongement des temps de réponse et c'est la raison pour laquelle nous nous sommes focalisées sur leur mesure pour mettre en évidence un éventuel effet de l'âge, comme cela a été montré dans plusieurs études précédentes (McKenna & Warrington, 1980; Tsang & Lee, 2003; Verhaegen & Poncelet, 2013). Nos résultats suggèrent que ce rallongement de temps est la conséquence d'un ralentissement de vitesse de traitement cognitif général, conformément à la théorie du ralentissement généralisé de Salthouse (Salthouse, 1985, 1996, 2000). En réalité, d'autres auteurs ont également montré l'effet de la vitesse de traitement cognitif sur les capacités langagières (Belke & Meyer, 2007; Chiaravalloti, Christodoulou, Demaree, & DeLuca, 2003; Rogalski, Peelle, & Reilly, 2011; Sherman, Strauss, & Spellacy, 1997). Par exemple, une récente étude a montré que la vitesse de traitement cognitif pouvait expliquer jusqu'à 26% de la variance sur les scores obtenus dans 6 tâches différentes de dénomination d'images (Soble et al., 2016). Il est à noter que dans notre tâche de dénomination d'images nous avions contraint les participants à répondre le plus précisément possible et le plus rapidement possible. De ce fait, nous avons augmenté la charge cognitive de cette tâche, comme dans le Rapid Picture Naming test, un peu plus que dans le cas d'une dénomination classique comme le Boston Naming Test ou l'application classique du DO80 en clinique (Goulet et al., 1994). Par conséquent, nous pouvons supposer que les performances à cette tâche dépendaient

en grande partie de la vitesse de traitement cognitif, mais nous ne pouvons pas exclure la possible implication des fonctions exécutives dans une moindre mesure (Davis, Zhuang, Wright, & Tyler, 2014; Soble et al., 2016). Cela étant dit, nous avions également supposé que la tâche de jugement numérique pouvait contenir une légère composante exécutive, et comme nous l'avions considérée comme ligne de base cet effet est hypothétiquement contrôlé. Finalement, la facilité de la tâche DO80 est un avantage pour mieux isoler l'effet du ralentissement généralisé, mais elle présente des limites si l'on s'intéresse à l'analyse d'erreur, qui permettrait de mieux caractériser les composantes cognitives déficitaires (Astell & Harley, 1996; Belke & Meyer, 2007).

3.1.3 Tâche de jugement sémantique

Le PPTT est également très utilisé en pratique clinique pour évaluer le déficit sémantique. Nous avons choisi d'utiliser la version non verbale de ce test (association d'images) afin d'évaluer les traitements sémantiques indépendamment des traitements lexico-phonologiques, articulatoires ou encore orthographiques. Cependant, ce traitement sémantique est plus complexe qu'une simple tâche de dénomination d'images. En effet, il s'agit ici de distinguer deux concepts sémantiquement reliés pour ensuite juger lequel des deux se rapproche le plus du concept de référence. Par conséquent, cette tâche demande un traitement cognitif plus élaboré que l'identification et la sélection d'un seul concept (Britt, Ferrara, & Mirman, 2016; Chiaravalloti et al., 2003). De plus, même si cette tâche ne nécessite pas explicitement la récupération des étiquettes lexicales des items, le participant peut tout à fait effectuer une dénomination d'images implicite simplement par automatisme. Par exemple dans notre Étude 2, la tâche PPTT avait révélé l'activation de régions cérébrales impliquées dans toutes les étapes de la production lexicale (Baciu et al., 2016). De ce fait, le temps de réponse pour cette tâche peut englober des facteurs confondants comme le ralentissement au niveau lexico-phonologique. De plus, ce test repose sur des notions culturelles importantes qui ne sont pas connues de toutes les cultures (Callahan et al., 2010). Par exemple, l'item n°16 de ce test représente un moulin à vent comme image de référence, et comme propositions de réponse : une tulipe et une jonquille. La réponse correcte est la tulipe, car le concept permettant l'association avec le moulin à vent est la Hollande. Or, cette association n'est pas connue de tous. On pourrait imaginer aussi que le moulin à vent évoque le concept de *Don Quichotte* (célèbre personnage issu d'un roman espagnol et qui se bat contre des moulins à vent). Ainsi, l'Espagne devient le concept d'association et

va suggérer le choix de la jonquille (fleur d'origine espagnole dont le nom est le diminutif de *junco*, jonc), au lieu de la tulipe. Ce cas de figure est peu probable, mais il illustre bien la nécessité d'adapter ce test à la culture locale, ou bien d'utiliser des associations sémantiques universelles et culturellement neutres (Callahan et al., 2010). Toujours est-il que nous avons réalisé une analyse de variance par items (qui n'a pas été décrite dans les articles 1 et 2 par souci de simplification) et nous n'avons pas trouvé d'effet significatif, ce qui veut dire que nous n'avons pas eu de biais liés à des items particuliers.

A l'instar de la tâche de dénomination d'images, nous nous attendions à ce que les participants âgés aient des performances similaires à celles des participants jeunes en termes de taux de bonnes réponses, mais avec des temps de réponse plus importants. Effectivement, outre le ralentissement cognitif généralisé, les personnes âgées étaient significativement plus ralenties dans le traitement sémantique. Finalement, nos résultats sont en accord avec une étude récente qui montre que l'âge a plus d'effet sur le niveau sémantique que sur le niveau lexical (Britt, Ferrara, & Mirman, 2016). Pour montrer cet effet les auteurs ont utilisé trois conditions expérimentales dans une tâche de dénomination d'images : 1) une condition où l'accord sur le nom des images présentées était élevé ; 2) une condition ou des synonymes stricts étaient présentés (par exemple colonne et pilier) pour refléter la sélection lexicale pour le même concept ; 3) et enfin une condition avec des équivalents sémantiques mais non identiques (par exemple gelée et confiture) qui nécessite donc une sélection sémantique en plus d'une sélection lexicale, puisque ni les deux concepts ni les deux étiquettes lexicales ne sont identiques. Les auteurs ont ainsi réussi à dissocier les deux niveaux de traitement, sémantique et lexical, grâce à une tâche de dénomination d'images. Si nous faisons le parallèle avec notre protocole nous notons que notre tâche DO80 correspond à la condition « haut accord sur le nom ». En effet, les auteurs ont retrouvé un effet de l'âge plus important dans la troisième condition, c'est à dire au niveau de la sélection sémantique. Une fois de plus, il semblerait que le ralentissement à la tâche DO80 soit plutôt expliqué par un ralentissement généralisé et ne permet pas de voir les difficultés qui apparaissent au niveau du traitement sémantique. Néanmoins, comme nous l'avons discuté dans l'Étude 1, l'automatisation de la tâche de dénomination d'images n'exclut pas nécessairement l'étape d'association sémantique (cf. voie directe et indirecte du modèle de Ferrand, Chapitre 1, section 3. Modèles théoriques cognitifs de la production

lexicale). En effet, dans notre Étude 2 en IRMf nous avons trouvé une activation plus importante des régions cérébrales impliquées dans les processus d'association lexico-sémantiques, dont l'hippocampe chez les participants âgés (Baciu et al., 2016 ; Hamamé, Alario, Llorens, Liégeois-Chauvel, & Trébuchon-Da Fonseca, 2014). Par conséquent, la tâche PPTT ne semble pas refléter au mieux le niveau de traitement sémantique impliqué dans la tâche de dénomination d'images DO80 et devrait être considérée comme un processus d'associations sémantiques de haut niveau cognitif.

3.1.4 Tâche de fluence catégorielle

La tâche de fluence catégorielle est l'une des premières tâches sensibles aux effets du vieillissement pathologique (Beber, da Cruz, & Chaves, 2015) car elle nécessite un contrôle cognitif de haut niveau pour permettre la sélection lexico-sémantique, l'inhibition des items non-pertinents ou des items déjà produits, ainsi qu'une flexibilité mentale importante pour permettre la sélection d'un grand nombre d'items dans différentes catégories. Sa complexité peut être une limite méthodologique, car le fait de dépendre de plusieurs composantes cognitives la rend plus sensible aux variabilités interindividuelles et les scores bruts obtenus à cette tâche sont difficilement interprétables. En effet, les scores sont interprétés au vu des normes établies selon la catégorie choisie (animaux, fruits ou meubles), le sexe du participant, sa tranche d'âge ainsi que son niveau socio-culturel. Par conséquent, ce test n'a pas été intégré dans l'analyse de données de l'Étude 1, mais il a servi de critère d'exclusion pour les participants déficitaires en fluence catégorielle. Par contre, dans l'Étude 2 en IRMf, l'utilisation de cette tâche était tout à fait pertinente pour explorer les modifications neurofonctionnelles dans une tâche de production lexicale de plus haut niveau cognitif que la dénomination d'images, faisant particulièrement appel à la mémoire sémantique et qui pourrait être un marqueur précoce d'un vieillissement pathologique. Cependant, il existe une variabilité de résultats assez importante entre les différentes études à cause de la nécessité d'adapter ce test neuropsychologique en tâche comportementale (Rodríguez-Aranda et al., 2016). De plus, la condition contrôle à ce type de tâche est une simple croix de fixation, par conséquent il est difficile de contrôler les variables liées à la charge cognitive de cette tâche (Davis et al., 2014). Une autre limite réside dans le fait que cette tâche n'est analysée que sur la base du nombre de mots correctement générés alors que des études ont proposé une analyse plus fine de ce test en prenant en compte, par exemple, l'intervalle de temps entre les mots générés (Sailor, Antoine, Diaz,

Kuslansky, & Kluger, 2004). Cependant, dans l'Étude 2, la qualité de nos enregistrements audio était fortement altérée par le bruit IRM et permettait uniquement une reconnaissance des mots générés. Toujours est-il que les patterns d'activations des participants âgés sont bien en accord avec de récentes études en IRMf et confirment la pertinence de l'utilisation de cette tâche dans la détection d'un vieillissement pathologique comme les démences (Rodríguez-Aranda et al., 2016).

3.2 Considérations concernant la population explorée dans cette étude

Notre population était constituée des participants ayant un haut niveau socio-culturel. L'avantage est que nos populations jeunes et âgées étaient homogènes, mais ceci implique que nos résultats concernent surtout les personnes qui ont un statut cognitif privilégié et ne représentent pas la population générale.

Par ailleurs, moins de la moitié des participants à la première étude ont pu poursuivre l'expérimentation en neuroimagerie cérébrale. Par conséquent, nous avons été amenés à comparer des groupes d'âge, plutôt que de considérer l'âge comme variable continue. De plus, l'effectif dans chaque groupe était assez modéré, ce qui a diminué la puissance statistique de nos analyses.

Ensuite, nous avons limité nos critères de recrutement aux sujets droitiers, monolingues et de langue maternelle française pour que l'on puisse comparer les cartes d'activations fonctionnelles aux données de la littérature qui ont été acquises dans les mêmes conditions. Cependant, la population européenne comptant plus de 56% de personnes bilingues (Rossi & Diaz, 2016), il serait intéressant d'étudier l'évolution de l'organisation du réseau langagier dans les populations bilingues ou polyglottes. De même, il est important d'étudier le langage chez les personnes gauchères et ambidextres (Tzourio-Mazoyer, Joliot, Marie, & Mazoyer, 2016).

Concernant la dernière étude, nous retrouvons les mêmes limites méthodologiques que dans la deuxième étude avec une limite supplémentaire liée au groupe de patients avec plaintes mnésiques. En effet, la plupart de ces patients ont développé des pathologies neurodégénératives mais nous ne pouvons être plus spécifiques. En réalité, cette population est hétérogène du point de vue de la nature des pathologies ainsi que du point de vue de leur évolution. Cette limite est malheureusement inévitable puisque l'évolution d'une maladie n'est jamais identique entre les différents patients.

Enfin, dans des conditions idéales, une étude longitudinale est toujours préférable à une étude transversale pour étudier l'effet de l'âge sur les modifications anatomo-fonctionnelles du cerveau (Verny, Moyse, & Krantic, 2015). Cependant, ces études longitudinales demandent beaucoup de temps, puisqu'il s'agirait d'assurer le suivi d'un nombre important de participants dès l'âge de 20 ou 30 ans et pour une période de 50 ans en moyenne. Réaliser des examens d'imagerie cérébrale, faire des évaluations neuropsychologiques et comportementales à intervalles réguliers, nécessitent également des moyens importants.

3.3 Considérations concernant les méthodes de neuroimagerie fonctionnelle

Dans l'Étude 2, nous avons identifié des réseaux d'aires cérébrales impliqués dans divers processus cognitifs. Cependant, il aurait été intéressant de s'intéresser à d'autres approches d'analyse des réponses BOLD comme l'analyse de la connectivité fonctionnelle à l'état de repos ou encore la connectivité effective comme l'analyse *dynamic causal modelling* (DCM, Friston, Harrison, & Penny, 2003). En effet, lorsque le participant n'est pas impliqué activement dans une tâche cognitive, l'activité de certaines régions cérébrales serait temporellement corrélée, suggérant l'émergence de réseaux fonctionnels (Fox et al., 2005 ; Raichle et al., 2001). Le réseau par défaut a ainsi été mis en évidence, dont les régions clefs sont le gyrus médial préfrontal, le gyrus cingulaire postérieur, et les lobules pariétaux inférieurs bilatéraux (Greicius, Krasnow, Reiss, & Menon, 2003). Au cours du vieillissement, de nombreux auteurs ont observé une diminution de la connectivité fonctionnelle au sein du réseau par défaut en corrélation avec une diminution des performances cognitives (Andrews-Hanna et al., 2007). Par ailleurs, le réseau par défaut aurait également un rôle dans le traitement de l'information sémantique (Binder et al., 1999; Wirth et al., 2011). Par exemple, Wirth et collaborateurs (2011) ont observé une désactivation de ce réseau lors d'une tâche de décision sémantique en comparaison avec une tâche de décision phonologique ou encore perceptuelle. Enfin, un lien entre les déficits de mémoire sémantique et de la connectivité fonctionnelle a été mis en évidence chez des patients présentant un déficit cognitif léger (Gardini et al., 2015). Ainsi, ces différents éléments permettent de penser qu'il existerait un lien entre le fonctionnement sémantique et la connectivité fonctionnelle à l'état de repos, à la fois lors du vieillissement sain et lors du vieillissement pathologique. Dans le cadre de mes objectifs de recherche, l'étude de la

connectivité fonctionnelle du réseau par défaut aurait permis d'aller plus en avant sur la recherche de corrélats neuro-fonctionnels de la production lexicale.

Par ailleurs, il existe une autre forme de connectivité, à savoir la connectivité effective. A l'inverse de la connectivité fonctionnelle qui prend en compte seulement la corrélation temporelle entre deux régions cérébrales, la connectivité effective permet également de tester la force de la connexion entre deux régions cérébrales et la direction des leur interaction. Ainsi, en faisant l'hypothèse que la tâche de dénomination orale serait plus automatique au cours du vieillissement (Études 1 et 2), nous suggérons qu'il existerait des modifications de connectivité entre des régions plus impliquées dans le traitement contrôlé de l'information lexico-sémantique (régions préfrontales) et des régions plus impliquées dans le traitement automatique de l'information lexico-sémantique (régions temporo-pariétales). Ces deux approches de connectivité auraient apporté à mon travail de thèse un approfondissement des mécanismes sous-jacents au vieillissement lors de la production lexicale et de la recherche lexico-sémantique. Des analyses sont actuellement en cours pour répondre à ces questions. De plus, notre Étude 2 est à considérer comme une étude complémentaire à l'Étude 1. Effectivement, elle renforce l'hypothèse de l'automatisation de la dénomination d'images, elle montre l'implication des fonctions exécutives dans les processus d'associations sémantiques élaborées, et confirme la mise en place de mécanismes compensatoires soit à travers une surspécialisation hémisphérique, soit à travers une bilatéralisation spécifique à chaque réseau fonctionnel (Agcaoglu, Miller, Mayer, Hugdahl, & Calhoun, 2015). Les mécanismes compensatoires au travers d'une bilatéralisation ou d'une surspécialisation hémisphérique appartiennent à un champ de la littérature qui s'intéresse aux mécanismes de réorganisation fonctionnelle au cours du vieillissement. Ce champ de recherche est notamment porté par le modèle de réduction de l'asymétrie hémisphérique chez les personnes âgées : *hemispheric asymmetry reduction in older adults*, HAROLD (Cabeza, 2002). D'après le modèle HAROLD, le recrutement de l'hémisphère droit chez les personnes âgées serait bénéfique pour les performances langagières (Cabeza, Anderson, Locantore, & McIntosh, 2002). Très souvent, le modèle HAROLD a été opposé au modèle du déclin de l'hémisphère droit (J. W. Brown and Jaffe, 1975) qui suggère que les fonctions sous-tendues par l'hémisphère droit sont plus sensibles au vieillissement que les fonctions sous-tendues par l'hémisphère gauche. Récemment, Hoyau et collaborateurs (2015) ont observé un déclin de l'hémisphère droit

lors d'une tâche de catégorisation sémantique au niveau comportemental, suggérant ainsi un renforcement de la spécialisation hémisphérique gauche du langage au cours du vieillissement. Ces résultats sont en accord avec ceux de Baciu et collaborateurs (2016) et interrogent sur de possibles mécanismes de réorganisation au niveau de l'hémisphère gauche au cours du vieillissement. Dans la littérature, il n'existe pas de consensus strict sur l'effet de l'âge sur la réorganisation fonctionnelle lors de tâches de production lexicale. Certains auteurs observent une augmentation de l'activation frontale avec réduction de l'asymétrie hémisphérique (Wierenga et al., 2008), tandis que d'autres observent plutôt une réorganisation temporo-pariétale (Obler et al., 2010). Comprendre comment le cerveau se réorganise d'un point de vue dynamique en tenant compte de des asymétries cérébrales permettrait alors de mieux comprendre l'effet de l'âge sur les mécanismes de production lexicale.

Comme toute autre méthode expérimentale, l'IRM connaît des limites. En effet, l'utilisation d'outils non invasifs pour étudier le cerveau sain chez l'homme est une condition *sine qua none*. L'IRM fonctionnelle nous permet une exploration cérébrale qui repose sur des modèles généraux et sur des analyses statistiques (Handwerker, Ollinger, & D'Esposito, 2004). Elle doit donc être interprétée avec précaution (Bennett, Baird, Miller, & Wolford, 2011; Bennett & Miller, 2010; Eklund, Nichols, & Knutsson, 2016). Les biais d'interprétation en IRMf BOLD ou en ASL sont d'autant plus importants chez les sujets âgés et constituent notre principale limite méthodologique. Comme nous l'avons vu dans le chapitre 4, le signal BOLD dépend de plusieurs paramètres physiologiques qui sont affectés par l'âge comme le DSC, le VSC, le $CMRO_2$ (De Vis et al., 2015; Hutchison, Lu, & Rypma, 2012; Iadecola, 2010; Lu et al., 2011; Meltzer et al., 2000), ainsi que la FEO (De Vis et al., 2015; Lu et al., 2011), l'oxygénation veineuse (Lu et al., 2011) et le temps de relaxation T2* nécessaire au calcul du changement de %BOLD (Bhogal et al., 2016). Le DSC influence de manière très importante le signal BOLD (E. R. Cohen, Ugurbil, & Kim, 2002; Ito, Kanno, Ibaraki, Suhara, & Miura, 2008) : par exemple il a été montré dans une tâche fonctionnelle motrice (opposition pouce-doigts) que la réponse BOLD diminuait de 35% dans le cortex sensori-moteur gauche quand le DSC basale augmentait de 20% (G. G. Brown et al., 2003). En effet, quand les propriétés fonctionnelles de la perfusion cérébrale sont conservées, la modification de réponse BOLD augmente quand le DSC basal diminue, et inversement, elle diminue quand il augmente. Or, dans le vieillissement ou en présence de troubles cérébrovasculaires, la baisse prolongée de la perfusion

basale (DSC) peut s'accompagner d'une baisse de VRC et d'une modification du CNV (Bouvier et al., 2015; Cantin et al., 2011; Krainik, Hund-Georgiadis, Zysset, & von Cramon, 2005; P. Liu et al., 2013; Lu et al., 2011; Raut, Nair, Sattin, & Prabhakaran, 2016; Riecker et al., 2003; Veldsman, Cumming, & Brodtmann, 2015). Par ailleurs, l'altération de la VRC peut conduire à des lésions vasculaires responsables d'une baisse de la perfusion basale et d'un dysfonctionnement neuronale (de la Torre, 2013). D'ailleurs, ce mécanisme physiopathologique a été avancé dans la MA (Bell & Zlokovic, 2009; Cantin et al., 2011 ; Corriveau et al., 2016; Gorelick et al., 2011; Jellinger & Attems, 2015; Sinka et al., 2010; Vemuri et al., 2015). Finalement, cette modification de CNV peut empêcher la réponse hémodynamique d'atteindre le seuil de détection de l'activation fonctionnelle par les logiciels de traitement et ainsi obtenir des résultats faux négatifs (Krainik, Hund-Georgiadis, Zysset, & von Cramon, 2005 ; Krainik et al., 2013a ; Jiang et al., 2010 ; P. Liu et al., 2013; Raut et al., 2016; Riecker et al., 2003). Bien que le CNV et la VRC reposent sur des mécanismes physiologiques propres, cette dernière contribue à l'altération de la réponse BOLD lors de tâches cognitives chez les personnes âgées saines (D'Esposito, Deouell, & Gazzaley, 2003; Gauthier et al., 2013; P. Liu et al., 2013) et atteintes de la MA (Cantin et al., 2011; Rombouts, Goekoop, Stam, Barkhof, & Scheltens, 2005). Il est donc important d'évaluer la perfusion basale et la vasomotricité pour interpréter les cartographies d'activation BOLD et émettre des hypothèses sur les dysfonctionnements neuronaux.

Concernant la mesure de DSC en ASL (Étude 3), outre le faible SNR, un certain nombre de limites méthodologiques a été soulevé par de précédentes études. Une des premières limites est la tortuosité des vaisseaux sanguins chez les personnes âgées qui, d'une part, aboutit à une baisse d'efficacité de marquage artériel et qui, d'autre part, induit un TTA plus long et donc conduit à une sous-estimation du DSC (Ambarki et al., 2015). Pour cela, l'utilisation de plusieurs temps d'inversion ou de durée de marquage aurait permis de mieux déterminer le TTA et donc d'optimiser le PLD à l'échelle individuelle (Gevers et al., 2012) ou pour le groupe de participants âgés (Chen, Rosas, & Salat, 2011). Mais, cette procédure est complexe et n'était pas envisageable dans notre expérimentation IRM. Il peut également exister une différence dans les temps de relaxation longitudinale du sang artériel (T1b) entre les sujets jeunes et âgés. Cependant, cette différence ne semble pas expliquer substantiellement la différence de DSC (Piechnik et al., 2013). Dans le cas particulier de l'hypercapnie, l'augmentation de

DSC peut également conduire à une baisse d'efficacité de marquage et encore une fois à une sous-estimation du DSC (Aslan et al., 2010). De plus, il existe une hétérogénéité dans la composition des voxels en substance grise, blanche et LCR qui est due à l'atrophie corticale dans le vieillissement et qui contribue aux « effets de volumes partiels » (PVE). La correction des PVE est très importante, puisque des études ont montré que le DSC pouvait être sous-estimé de façon non négligeable (Asllani et al., 2009; Benedictus et al., 2016). Cette sous-estimation peut atteindre 13% chez les sujets jeunes et 16% chez les sujets âgés (Asllani et al., 2009). Les auteurs ont également montré que la diminution de DSC avec l'âge était de 18% sans correction PVE et de 30% avec correction. Bien que des algorithmes de correction des PVE aient été proposés (Asllani, Borogovac, & Brown, 2008), à l'heure actuelle il n'existe pas de consensus sur la manière de procéder à cette correction (Benedictus et al., 2016). Néanmoins, des alternatives existent comme la régression du volume de substance grise pour soustraire sa contribution dans l'association entre le DSC et l'âge (Chen, Rosas, & Salat, 2011). L'autre alternative est la segmentation stricte associée à une érosion de masque de substance grise afin de maximiser les chances d'extraire le signal ASL de la substance grise uniquement (Thomas, Liu, Park, van Osch, & Lu, 2014) comme nous l'avons fait dans l'Étude 3. Enfin, le genre est un facteur très important à prendre en compte car il compterait pour 30% de la variabilité observée dans les mesures de perfusion (Asllani et al., 2009). De plus, il existe une interaction significative entre l'âge et le genre (Meltzer et al., 2000). Or, dans notre Étude 3 nous n'avions pas trouvé d'effet significatif du genre. Nous attribuons cette absence d'effet au faible effectif global et au faible nombre de femmes au sein de chaque groupe. Cependant, le nombre de femmes était à peu près équivalent entre les différents groupes et n'a pas contribué aux différences de perfusion observées.

4 Perspectives de recherche

Au vu des limites méthodologiques soulevées plus haut, notre première perspective de recherche est d'étudier une population de niveaux socio-culturels plus variés, avec un effectif plus important, mieux équilibré en genre, et qui n'exclut pas les participants qui ne sont ni monolingues ni droitiers. En outre, une étude longitudinale reste préférable à une étude transversale quand le choix est possible.

Il est important de conduire des études qui ciblent plus spécifiquement les niveaux de traitement de la production lexicale, c'est à dire le niveau sémantique, lexical et

phonologique en utilisant des paradigmes d'interférence, par exemple, ou en contrôlant les distances sémantiques, lexicales et phonologiques entre les items afin d'identifier d'éventuelles difficultés de sélection (Britt, Ferrara, & Mirman, 2016). De même, l'aspect articulatoire est important à prendre en compte (Sullivan, 2016).

Plus important encore, la production langagière et la compréhension langagière sont souvent étudiées séparément alors que ces deux processus s'influencent mutuellement (Rossi & Diaz, 2016). Nous avons vu cette interaction dans le modèle d'Hickok & Poeppel (voir Chapitre 1) mais il existe également des corrélats neuronaux communs aux deux processus (Bilodeau-Mercure, Lortie, Sato, Guitton, & Tremblay, 2014), il serait donc important de prendre en compte ces deux aspects du langage. Une autre perspective intéressante serait d'étudier la production lexicale dans un contexte de production langagière spontanée et non contrainte, car elle se rapproche plus des conditions écologiques et engage des traitements linguistiques spécifiques (Christensen, Fusaroli, & Tylén, 2016).

La question sémantique est tout aussi délicate à étudier puisque les processus sémantiques engagés dépendent de la nature de la tâche. Ainsi, comme nous souhaitons étudier la composante sémantique sans nécessiter un accès lexical nous pourrions utiliser une tâche de catégorisation sémantique (vivant vs. non-vivant, par exemple) ou nous présenterons un seul stimulus, à l'instar de la dénomination d'images, afin que le niveau de complexité soit moindre que dans l'association sémantique entre les trois stimuli du PPTT. Cependant, il restera toujours des limites méthodologiques puisque nous ne pourrons jamais nous affranchir des effets des caractéristiques sémantiques des items comme la catégorie (Duarte & Robert, 2014) ou encore la valeur (M. S. Cohen, Rissman, Suthana, Castel, & Knowlton, 2016). En outre, l'implication des fonctions exécutives dans cette tâche encourage la conduction d'études spécifiques aux différentes composantes des fonctions exécutives (Salthouse, Atkinson, & Berish, 2003) ainsi qu'une vision qui va au-delà des structures frontales (Bettcher et al., 2016).

D'un point de vue clinique, les performances d'une personne âgée en dénomination d'images ou en jugement sémantique non-verbal sont comparées à une norme établie sur le nombre de bonnes réponses mais ne tiennent pas compte des temps de réponses. Or dans nos études, nous avons pu voir que les temps de réponses étaient des indicateurs tout aussi pertinents des difficultés cognitives dans le vieillissement normal.

Par conséquent, ces mesures aideraient à la détection des troubles cognitifs à des stades précoces. D'ailleurs, cette problématique avait déjà été soulevée il y a plus de 20 ans (Goulet, Ska, & Kahn, 1994). De même, la plainte mnésique devrait être prise plus au sérieux avec une mise à jour des tests neuropsychologiques utilisés actuellement (Dufouil, Fuhrer, & Alpérovitch, 2005; Verny et al., 2015). Le développement de tests neuropsychologiques plus sensibles et adaptés aux nouvelles caractéristiques sociodémographiques de la population actuelle est également fondamentale (Anderson, Saleemi, & Bialystok, 2016; Callahan et al., 2010; Estévez-González, Kulisevsky, Boltes, Otermín, & García-Sánchez, 2003; Geerlings, Jonker, Bouter, Adèr, & Schmand, 1999; McCloskey & Caramazza, 1988).

Ces perspectives de recherche sont valables dans le domaine de la psychologie expérimentale comme dans le domaine de l'IRMf. Cependant, afin de prévenir d'éventuels biais d'interprétation dans les cartes d'activation fonctionnelle, les améliorations méthodologiques citées plus haut pourraient être combinées à des améliorations de mesure du signal IRM. De même pour la mesure de VRC, des améliorations méthodologiques peuvent être apportées notamment par un meilleur contrôle de l'$EtCO_2$ (Bhogal et al., 2016; Blockley, Driver, Francis, Fisher, & Gowland, 2011; De Vis et al., 2015; Gauthier et al., 2015) ou de la tension vasculaire par des stimulations hypo et hypercapnique alternées (Halani, Kwinta, Golestani, Khatamian, & Chen, 2015; Kassner, Winter, Poublanc, Mikulis, & Crawley, 2010). L'établissement de consensus sur les méthodes de stimulation et de mesure de la VRC est également nécessaire pour permettre une exploitation quantitative des données, et une utilisation standardisée en clinique (Sobczyk et al., 2015).

Enfin, les résultats obtenus dans l'Étude 3 ouvrent de larges perspectives de recherche. En effet, malgré la variabilité importante entre les études menées sur la VRC, sa diminution dans la MA reste un résultat reproductible (Gao et al., 2013 ; Cantin et al., 2011; Richiardi et al., 2015 ; Yezhuvath et al., 2012), contrairement à la maladie de Parkinson qui ne montre pas d'altération de VRC (Krainik et al., 2013b). Elle pourrait donc être un marqueur radiologique spécifique de certaines maladies du vieillissement pathologique. De plus, sa diminution précède la mise en place des déficits cognitifs et pourrait donc en être l'origine (Richiardi et al., 2015). En plus de son intérêt diagnostic, la VRC pourrait constituer une cible de prévention thérapeutique (Gidday, 2015;

Glodzik, Randall, Rusinek, & de Leon, 2013; Gorelick et al., 2011). Toujours est-il qu'une meilleure connaissance de son évolution dans le vieillissement normal et pathologique ainsi que de ses effets sur les différents domaines cognitifs est fondamentale pour les futures recherches sur le vieillissement cérébral (Cloutier, Chertkow, Kergoat, Gauthier, & Belleville, 2015).

Dans ce travail de thèse, nous avons adopté une approche multi-modale pour comprendre les effets de l'âge sur la production lexicale et apporter une vision différente à la problématique de l'effet du vieillissement sur la fonction langagière. Il constitue une première étape dans un plus large projet de recherche mené actuellement sur ce sujet. Malgré les limites inhérentes à nos études, la complémentarité des différents champs disciplinaires dans lesquels s'est inscrit ce travail a permis de montrer qu'au sein d'une population âgée et de haut niveau socio-culturel : i) les représentations lexico-sémantiques étaient bien préservées ; ii) le ralentissement de production lexicale en contexte d'association lexico-sémantique simple était probablement dû à un ralentissement cognitif généralisé ; iii) les processus d'associations sémantiques dépendaient plus largement des fonctions exécutives et connaissaient plus de difficultés. Nous avons également établi un lien entre les capacités fonctionnelles vasculaires et les capacités cognitives aussi bien dans le vieillissement sain qu'aux stades précoces du vieillissement pathologique. Ainsi, nous avons pu mettre en avant des domaines cognitifs spécifiques, comme la mémoire de travail et des modifications neurofonctionnelles et vasculaires qui pourraient nous aider *in fine* à identifier les personnes âgées atteintes de troubles cognitifs discrets pour engager une prise en charge thérapeutique précocement.

References

1. Adlam, A.-L. R., Patterson, K., Rogers, T. T., Nestor, P. J., Salmond, C. H., Acosta-Cabronero, J., & Hodges, J. R. (2006). Semantic dementia and fluent primary progressive aphasia: two sides of the same coin?. *Brain: A Journal of Neurology*, 129(11), 3066–3080. https://doi.org/10.1093/brain/awl285

2. Agcaoglu, O., Miller, R., Mayer, A. R., Hugdahl, K., & Calhoun, V. D. (2015). Lateralization of Resting State Networks and Relationship to Age and Gender. *NeuroImage*, 0, 310–325. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.09.001

3. Aine CJ, Woodruff CC, Knoefel JE, Adair JC, Hudson D, Qualls C, Bockholt J, Best E, Kovacevic S and Cobb W (2006). Aging: compensation or maturation? *NeuroImage*, 32(4), 1891-1904.

4. Alario F-X, Chainay H, Lehericy S and Cohen L (2006). The role of the supplementary motor area (SMA) in word production. *Brain research*, 1076(1), 129-143.

5. Albert, M. L., Spiro, A., Sayers, K. J., Cohen, J. A., Brady, C. B., Goral, M., &Obler, L. K. (2009). Effects of health status on word finding in aging. *Journal of the American Geriatrics Society*, *57*(12), 2300–2305. http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02559.x

6. Albert, M. S., Heller, H. S., & Milberg, W. (1988). Changes in naming ability with age. *Psychology and Aging*, 3 (2), 173–178.

7. Almeida, J., Knobel, M., Finkbeiner, M., & Caramazza, A. (2007). The locus of the frequency effect in picture naming: When recognizing is not enough. *Psychonomic Bulletin & Review*, 14(6), 1177–1182. https://doi.org/10.3758/BF03193109

8. Alsop, D. C., Detre, J. A., Golay, X., Günther, M., Hendrikse, J., Hernandez-Garcia, L., … Zaharchuk, G. (2015). Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. *Magnetic Resonance in Medicine*, 73(1), 102–116. https://doi.org/10.1002/mrm.25197

9. Ambarki, K., Wåhlin, A., Zarrinkoob, L., Wirestam, R., Petr, J., Malm, J., & Eklund, A. (2015). Accuracy of Parenchymal Cerebral Blood Flow Measurements Using Pseudocontinuous Arterial Spin-Labeling in Healthy Volunteers. *American Journal Of Neuroradiology*, 36(10), 1816–1821. https://doi.org/10.3174/ajnr.A4367

10. Anderson, J. A. E., Saleemi, S., & Bialystok, E. (2016). Neuropsychological assessments of cognitive aging in monolingual and bilingual older adults. *Journal of Neurolinguistics*. https://doi.org/10.1016/j.jneuroling.2016.08.001

11. Andrews-Hanna, J. R., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M. E., & Buckner, R. L. (2007). Disruption of Large-Scale Brain Systems in Advanced Aging. *Neuron*, 56(5), 924–935. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.038

12. Ansado J, Marsolais Y, Methqal I, Alary F and Joanette Y (2013) The adaptive aging brain: evidence from the preservation of communication abilities with age. *European Journal of Neuroscience*, 37(12), 1887-1895.

13. Arbuckle, T. Y., Nohara-LeClair, M., & Pushkar, D. (2000). Effect of off-target verbosity on communication efficiency in a referential communication task. *Psychology and Aging*, *15*(1), 65.

14. Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *NeuroImage*, 26(3), 839–851. http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.018

15. Aslan, S., Xu, F., Wang, P. L., Uh, J., Yezhuvath, U. S., van Osch, M., & Lu, H. (2010). Estimation of labeling efficiency in pseudocontinuous arterial spin labeling. *Magnetic Resonance in Medicine*, 63(3), 765–771. https://doi.org/10.1002/mrm.22245

16. Asllani, I., Borogovac, A., & Brown, T. R. (2008). Regression algorithm correcting for partial volume effects in arterial spin labeling MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 60(6), 1362–1371. https://doi.org/10.1002/mrm.21670

17. Asllani, I., Habeck, C., Borogovac, A., Brown, T. R., Brickman, A. M., & Stern, Y. (2009). Separating function from structure in perfusion imaging of the aging brain. *Human Brain Mapping*, 30(9), 2927–2935. https://doi.org/10.1002/hbm.20719

18. Astell, A. J., & Harley, T. A. (1996). Tip-of-the-Tongue States and Lexical Access in Dementia. *Brain and Language*, 54(2), 196–215. https://doi.org/10.1006/brln.1996.0071

19. Attyé, A., Villien, M., Tahon, F., Warnking, J., Detante, O., & Krainik, A. (2014). Normalization of cerebral vasoreactivity using BOLD MRI after intravascular stenting. *Human Brain Mapping*, 35(4), 1320–1324. http://doi.org/10.1002/hbm.22255

20. Baciu, M. (2011). Introduction à la Neuroanatomie Fonctionnelle (Louvain la Neuve: De Boeck: Université).

21. Baciu, M., Boudiaf, N., Cousin, E., Perrone-Bertolotti, M., Pichat, C., Fournet, N., … Krainik, A. (2016). Functional MRI evidence for the decline of word retrieval and generation during normal aging. *AGE*, 38(1), 1–22. https://doi.org/10.1007/s11357-015-9857-y

22. Bäckman, L., Small, B. J., & Fratiglioni, L. (2001). Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, *124*(1), 96–102.

23. Barbier, E. L., Lamalle, L., & Décorps, M. (2001). Methodology of brain perfusion imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 13(4), 496–520. https://doi.org/10.1002/jmri.1073

24. Barresi, B. A., Nicholas, M., Connor, L. T., Obler, L. K., & Albert, M. L. (2000). Semantic Degradation and Lexical Access in Age-Related Naming Failures. *Aging, Neuropsychology, and Cognition,* 7(3), 169–178. https://doi.org/10.1076/1382-5585(200009)7:3;1-Q;FT169

25. Bates, E., D'Amico, S., Jacobsen, T., Székely, A., Andonova, E., Devescovi, A., … Tzeng, O. (2003). Timed picture naming in seven languages. *Psychonomic Bulletin & Review*, 10(2), 344–380. https://doi.org/10.3758/BF03196494

26. Bates, D., Mächler, M., Bolker, B., & Walker, S. (2015). Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. Journal of Statistical Software, 67(1), 1–48. http://doi.org/10.18637/jss.v067.i01

27. Bear, M. F., Connore, B. W., & Paradisco, M. A. (2002). Langage et Attention. In Neurosciences à la découverte du cerveau (Pradel, pp. 668–708).

28. Beason-Held, L. L., Kraut, M. A., & Resnick, S. M. (2008). I. Longitudinal changes in aging brain function. *Neurobiology of Aging*, 29(4), 483–496. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.10.031

29. Beauregard, D. (1971). File test des automatismes verbaux. *Editions Scientifiques et Polytechniques, Issy Les Moulineaux*.

30. Beber, B. C., da Cruz, A. N., & Chaves, M. L. (2015). A behavioral study of the nature of verb production deficits in Alzheimer's disease. *Brain and Language*, 149, 128–134. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2015.07.010

31. Becker, M. (2015). Degradation of the Mental Lexicon? A Study of Object Naming Impairment in Alzheimer's Patients.

32. Belke, E., & Meyer, A. S. (2007). Single and multiple object naming in healthy ageing. *Language and Cognitive Processes*, 22(8), 1178–1211. https://doi.org/10.1080/01690960701461541

33. Bell, R. D., & Zlokovic, B. V. (2009). Neurovascular mechanisms and blood–brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, 118(1), 103–113. https://doi.org/10.1007/s00401-009-0522-3

34. Ben Bashat, D., Artzi, M., Ben Ami, H., Aizenstein, O., Blumenthal, D. T., Bokstein, F., … Abramovitch, R. (2012). Hemodynamic response imaging: a potential tool for the assessment of angiogenesis in brain tumors. *PloS One*, 7(11), e49416. http://doi.org/10.1371/journal.pone.0049416

35. Benedictus, M. R., Leeuwis, A. E., Binnewijzend, M. A. A., Kuijer, J. P. A., Scheltens, P., Barkhof, F., … Prins, N. D. (2016). Lower cerebral blood flow is associated with faster cognitive decline in Alzheimer's disease. *European Radiology*, 1–7. https://doi.org/10.1007/s00330-016-4450-z

36. Bennett, C. M., Baird, A. A., Miller, M. B., & Wolford, G. L. (2011). Neural correlates of interspecies perspective taking in the post-mortem atlantic salmon: an argument for proper multiple comparisons correction. *Journal of Serendipitous and Unexpected Results*, 1, 1–5.

37. Bennett, C. M., & Miller, M. B. (2010). How reliable are the results from functional magnetic resonance imaging? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1191(1), 133–155. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05446.x

38. Benton, A. L. (1965). JOHANN A. P. GESNER ON APHASIA. *Medical History*, 9(1), 54–60.

39. Benton A. L. (1968) Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia*:53-60.

40. Bettcher, B. M., Mungas, D., Patel, N., Elofson, J., Dutt, S., Wynn, M., … Kramer, J. H. (2016). Neuroanatomical substrates of executive functions: Beyond prefrontal structures. *Neuropsychologia*, 85, 100–109. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.03.001

41. Bherer, L., Belleville, S., & Hudon, C. (2004). Le déclin des fonctions exécutives au cours du vieillissement normal, dans la maladie d'Alzheimer et dans la démence fronto-temporale. *Psychologie & NeuroPsychiatrie Du Vieillissement*, *2*(3), 181–189.

42. Bhogal, A. A., De Vis, J. B., Siero, J. C. W., Petersen, E. T., Luijten, P. R., Hendrikse, J., … Hoogduin, H. (2016). The BOLD cerebrovascular reactivity response to progressive hypercapnia in young and elderly. *NeuroImage*, 139, 94–102. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.06.010

43. Bhogal, A. A., Siero, J. C. W., Fisher, J. A., Froeling, M., Luijten, P., Philippens, M., & Hoogduin, H. (2014). Investigating the non-linearity of the BOLD cerebrovascular reactivity response to targeted hypo/hypercapnia at 7 T. NeuroImage, 98, 296–305. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.006

44. Bilodeau-Mercure, M., Lortie, C. L., Sato, M., Guitton, M. J., & Tremblay, P. (2014). The neurobiology of speech perception decline in aging. *Brain Structure and Function*, 220(2), 979–997. https://doi.org/10.1007/s00429-013-0695-3

45. Binder, J. R., Frost, J. A., Hammeke, T. A., Bellgowan, P. S. F., Rao, S. M., & Cox, R. W. (1999). Conceptual Processing during the Conscious Resting State: A Functional MRI Study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *11*(1), 80–93. https://doi.org/10.1162/089892999563265

46. Binder, J. R., Desai, R. H., Graves, W. W., & Conant, L. L. (2009). Where Is the Semantic System? A Critical Review and Meta-Analysis of 120 Functional Neuroimaging Studies. Cerebral Cortex, 19(12), 2767–2796. https://doi.org/10.1093/cercor/bhp055

47. Binder J. R., Westbury C, McKiernan K, Possing E and Medler D (2005) Distinct brain systems for processing concrete and abstract concepts. *Journal of Cognitive Neuroscience,* 905-917.

48. Birn, R. M., Kenworthy, L., Case, L., Caravella, R., Jones, T. B., Bandettini, P. A., & Martin, A. (2010). Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: A self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *NeuroImage*, *49*(1), 1099–1107. http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.07.036

49. Birren, J. E. (1965). Age changes in speed of behavior: Its central nature and physiological correlates. *Behavior, aging, and the nervous system*, 191-216.

50. Birren, J. E., & Schaie, K. W. (2001). Handbook of the Psychology of Aging (Vol.3). Gulf Professional Publishing.

51. Blockley, N. P., Driver, I. D., Francis, S. T., Fisher, J. A., & Gowland, P. A. (2011). An improved method for acquiring cerebrovascular reactivity maps. *Magnetic Resonance in Medicine*, 65(5), 1278–1286. https://doi.org/10.1002/mrm.22719

52. Bolla KI, Gray S, Resnick SM, Galante R and Kawas C (1998) Category and letter fluency in highly educated older adults. *The Clinical Neuropsychologist*, (12), 330-338.

53. Bolla KI, Lindgren KN, Bonaccorsy C and Bleecker ML (1990) Predictors of verbal fluency (FAS) in the healthy elderly. *Journal of clinical psychology*, (46), 623-628.

54. Bonin, P. (2002). Les niveaux de traitement dans la production verbale orale et écrite de mots isolés à partir d'images. In Production du langage. *Traité des sciences cognitives* (pp. 89–105).

55. Bonin, P. (2003). Production verbale de mots: Approche cognitive (De Boeck Supérieur).

56. Botvinick MM, Braver TS, Barch DM, Carter CS and Cohen JD (2001) Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological review, 108(3), 624.*

57. Boudiaf, N., Attyé, A., Warnking, J. M., Troprès, I., Lamalle, L., Pietras, J., & Krainik, A. (2015). BOLD fMRI of cerebrovascular reactivity in the middle cerebral artery territory: A 100 volunteers' study. *Journal of Neuroradiology*, *42*(6), 338-344.

58. Bouvier, J., Detante, O., Tahon, F., Attye, A., Perret, T., Chechin, D., … Krainik, A. (2015). Reduced $CMRO_2$ and cerebrovascular reserve in patients with severe intracranial arterial stenosis: a combined multiparametric qBOLD oxygenation and BOLD fMRI study. *Human Brain Mapping*, 36(2), 695–706. https://doi.org/10.1002/hbm.22657

59. Bowles NL (1993) Semantic processes that serve picture naming. *In: Cerella J, Rybash J, Hoyer W, Commons ML (eds). Adult information processing: limits on loss*. American press, San Diego, CA, p 303–326

60. Braver TS and Barch DM (2002) A theory of cognitive control, aging cognition, and neuromodulation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, (26), 809-817.

61. Brickman AM, Paul RH, Cohen RA, Williams LM, MacGregor KL, Jefferson AL, Tate DF, Gunstad J and Gordon E (2005) Category and letter verbal fluency across the adult lifespan: relationship to EEG theta power. *Archives of Clinical Neuropsychology*, (20), 561-573.

62. Britt, A. E., Ferrara, C., & Mirman, D. (2016). Distinct effects of lexical and semantic competition during picture naming in younger adults, older adults, and people with aphasia. *Frontiers in Psychology*, 7, 813.

63. Brown, J. W., & Jaffe, J. (1975). Hypothesis on cerebral dominance. *Neuropsychologia*, *13*(1), 107–110. https://doi.org/10.1016/0028-3932(75)90054-8

64. Brown, A. S. (analytic). (1991). A review of the tip-of-the-tongue experience. *Psychological bulletin*, 109(2), 204–223.

65. Brown, G. G., Zorrilla, L. T. E., Georgy, B., Kindermann, S. S., Wong, E. C., & Buxton, R. B. (2003). BOLD and Perfusion Response to Finger-Thumb Apposition after Acetazolamide Administration: Differential Relationship to Global Perfusion. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 23(7), 829–837. https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000071887.63724.B2

66. Brown, R., & McNeill, D. (1966). The "tip of the tongue" phenomenon. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 5(4), 325–337. https://doi.org/10.1016/S0022-5371(66)80040-3

67. Bryan, J., & Luszcz, M. A. (1996). Speed of information processing as a mediator between age and free-recall performance. *Psychology and Aging*, 11(1), 3–9. https://doi.org/10.1037/0882-7974.11.1.3

68. Burke, D. M., & Mackay, D. G. (1997). Memory, language, and ageing. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *352*(1363), 1845–1856.

69. Burke, D. M.& Shafto, M. A. (2004) Aging and language production. *Current directions in psychological science*, 13 (1), 21-24.

70. Burke, D. M., & Shafto, M. A. (2008). Language and aging. In *The handbook of aging and cognition*, 3, 373–443.

71. Burke, D. M., MacKay, D. G., Worthley, J. S., & Wade, E. (1991). On the tip of the tongue: What causes word finding failures in young and older adults? *Journal of Memory and Language*, *30*(5), 542–579. http://doi.org/10.1016/0749-596X(91)90026-G

72. Burke, D. M., & Yee, P. L. (1984). Semantic priming during sentence processing by young and older adults. *Developmental Psychology*, *20*(5), 903–910. http://doi.org/10.1037/0012-1649.20.5.903

73. Buxton, R. B. (2002). Introduction to functional Magnetic Resonance Imaging. Cambridge University Press.

74. Buxton, R. B. (2005). Quantifying CBF with arterial spin labeling. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 22(6), 723–726. https://doi.org/10.1002/jmri.20462

75. Buxton, R. B., Frank, L. R., Wong, E. C., Siewert, B., Warach, S., & Edelman, R. R. (1998). A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labeling. *Magnetic Resonance in Medicine*, 40(3), 383–396. http://doi.org/10.1002/mrm.1910400308

76. Buxton, R. B., Uludağ, K., Dubowitz, D. J., & Liu, T. T. (2004). Modeling the hemodynamic response to brain activation. *NeuroImage*, 23, S220–S233. http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.013

77. Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: The HAROLD model. *Psychology and Aging*, *17*(1), 85–100. https://doi.org/10.1037/0882-7974.17.1.85

78. Cabeza, R., Anderson, N. D., Locantore, J. K., & McIntosh, A. R. (2002). Aging Gracefully: Compensatory Brain Activity in High-Performing Older Adults. *NeuroImage*, 17(3), 1394–1402. https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1280

79. 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*(4), 364–375. http://doi.org/10.1093/cercor/bhg133

80. Cabeza, R., & Dennis, N. A. (2012). Frontal lobes and aging. *Principles of frontal lobe function. 2d ed. New York: Oxford University Press. p*, 628-652.

81. Callahan, B. L., Macoir, J., Hudon, C., Bier, N., Chouinard, N., Cossette-Harvey, M., … Potvin, O. (2010). Normative Data for the Pyramids and Palm Trees Test in the Quebec-French Population. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 25(3), 212–217. https://doi.org/10.1093/arclin/acq013

82. Cantin, S., Mendoza, C., Grand, S., Bessou, P., Lefournier, V., Eker, O., ... & Le Bas, J. F. (2014). Imagerie par résonance magnétique cranioencéphalique normale: étude en coupes frontales, sagittales et axiales. *Feuillets de Radiologie*, *54*(3), 147-167.

83. Cantin, S., Villien, M., Moreaud, O., Tropres, I., Keignart, S., Chipon, E., … Krainik, A. (2011). Impaired cerebral vasoreactivity to CO2 in Alzheimer's disease using BOLD fMRI. *NeuroImage*, 58(2), 579–587. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.070

84. Caramazza, A. (1997). How Many Levels of Processing Are There in Lexical Access?. *Cognitive Neuropsychology*, 14(1), 177–208. https://doi.org/10.1080/026432997381664

85. Caramazza, A., & Miozzo, M. (1997). The relation between syntactic and phonological knowledge in lexical access: evidence from the `tip-of-the-tongue' phenomenon. *Cognition*, 64(3), 309–343. https://doi.org/10.1016/S0010-0277(97)00031-0

86. Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., & Joanette, Y. (1989). Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level. *Acta neurologica Belgica*, *90*(4), 207–217.

87. Cerella, J. (1985). Information processing rates in the elderly. *Psychological Bulletin*, *98*(1), 67–83. http://doi.org/10.1037/0033-2909.98.1.67

88. Chainay, H. (2005). Déficit de la mémoire sémantique dans la démence de type Alzheimer. *Les troubles de la mémoire dans la maladie d'alzheimer*, 147-171.

89. Chao L and Martin A (1999) Cortical regions associated with perceiving, naming, and knowing about colors. *Journal of Cognitive Neuroscience*, (11) 25-35.

90. Charlton, R. A., Schiavone, F., Barrick, T. R., Morris, R. G., & Markus, H. S. (2010). Diffusion tensor imaging detects age related white matter change over a 2 year follow-up which is associated with working memory decline. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *81*(1), 13–19. http://doi.org/10.1136/jnnp.2008.167288

91. Chen, J. J., Rosas, H. D., & Salat, D. H. (2011). Age-associated reductions in cerebral blood flow are independent from regional atrophy. *NeuroImage*, 55(2), 468–478. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.032

92. Chiaravalloti, N. D., Christodoulou, C., Demaree, H. A., & DeLuca, J. (2003). Differentiating Simple Versus Complex Processing Speed: Influence on New Learning and Memory Performance. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(4), 489–501. https://doi.org/10.1076/jcen.25.4.489.13878

93. Christensen, P., Fusaroli, R., & Tylén, K. (2016). Environmental constraints shaping constituent order in emerging communication systems: Structural iconicity, interactive alignment and conventionalization. *Cognition*, 146, 67–80. https://doi.org/10.1016/j.cognition.2015.09.004

94. Cibelli, E. S., Leonard, M. K., Johnson, K., & Chang, E. F. (2015). The influence of lexical statistics on temporal lobe cortical dynamics during spoken word listening. *Brain and Language*, 147, 66–75. http://doi.org/10.1016/j.bandl.2015.05.005

95. Clark LJ, Gatz M, Zheng L, Chen Y-L, McCleary C and Mack WJ (2009) Longitudinal verbal fluency in normal aging, preclinical, and prevalent Alzheimer's disease. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, (24), 461-468.

96. Clifford, A., Holmes, A., Davies, I. R. L., & Franklin, A. (2010). Color categories affect pre-attentive color perception. *Biological Psychology*, 85(2), 275–282. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.07.014

97. Cloutier, S., Chertkow, H., Kergoat, M.-J., Gauthier, S., & Belleville, S. (2015). Patterns of Cognitive Decline Prior to Dementia in Persons with Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*: JAD, 47(4), 901–913. https://doi.org/10.3233/JAD-142910

98. Cohen, E. R., Ugurbil, K., & Kim, S.-G. (2002). Effect of basal conditions on the magnitude and dynamics of the blood oxygenation level-dependent fMRI response. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 22(9), 1042–1053. https://doi.org/10.1097/00004647-200209000-00002

99. Cohen, M. S., Rissman, J., Suthana, N. A., Castel, A. D., & Knowlton, B. J. (2016). Effects of aging on value-directed modulation of semantic network activity during verbal learning. *NeuroImage*, 125, 1046–1062. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.079

100. Colman, K. S. F., Koerts, J., van Beilen, M., Leenders, K. L., Post, W. J., & Bastiaanse, R. (2009). The impact of executive functions on verb production in patients with Parkinson's disease. *Cortex*, 45(8), 930–942. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.12.010

101. Conklin, J., Fierstra, J., Crawley, A. P., Han, J. S., Poublanc, J., Silver, F. L., … Mikulis, D. J. (2011). Mapping white matter diffusion and cerebrovascular reactivity in carotid occlusive disease. *Neurology*, 77(5), 431–438. http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318227b1e7

102. Connor, L. T., Spiro, A., Obler, L. K., & Albert, M. L. (2004). Change in Object Naming Ability During Adulthood. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 59(5), P203–P209. https://doi.org/10.1093/geronb/59.5.P203

103. Corbett, F., Jefferies, E., &Lambon Ralph, M. A. (2011). Deregulated Semantic Cognition Follows Prefrontal and Temporo-parietal Damage: Evidence from the Impact of Task Constraint on Nonverbal Object Use. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *23*(5), 1125–1135. http://doi.org/10.1162/jocn.2010.21539

104. Corriveau, R. A., Bosetti, F., Emr, M., Gladman, J. T., Koenig, J. I., Moy, C. S., … Koroshetz, W. (2016). The Science of Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia (VCID): A Framework for Advancing Research Priorities in the Cerebrovascular Biology of Cognitive Decline. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 36(2), 281–288. https://doi.org/10.1007/s10571-016-0334-7

105. Cotelli M et al. (2012) Naming ability changes in physiological and pathological aging. *Frontiers in Neurosciences*, (6), 1–1.3

106. Coverdale, N. S., Badrov, M. B., & Shoemaker, J. K. (2016). Impact of age on cerebrovascular dilation versus reactivity to hypercapnia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 0271678X15626156. https://doi.org/10.1177/0271678X15626156

107. Craik, F. I. M., & Byrd, M. (1982). Aging and Cognitive Deficits. In F. I. M. Craik& S. Trehub (Eds.), *Aging and Cognitive Processes* (pp. 191–211). Springer US. Retrieved from http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4684-4178-9_11

108. Craik, F. I. M., & Salthouse, T. A. (2011). *The Handbook of Aging and Cognition*(3e éd.). Psychology Press.

109. Crossley M, D'arcy C and Rawson NS (1997) Letter and category fluency in community-dwelling Canadian seniors: A comparison of normal participants to those with dementia of the Alzheimer or vascular type. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, (19), 52-62.

110. Dai, W., Garcia, D., de Bazelaire, C., & Alsop, D. C. (2008). Continuous flow-driven inversion for arterial spin labeling using pulsed radio frequency and gradient fields. *Magnetic Resonance in Medicine*, 60(6), 1488–1497. https://doi.org/10.1002/mrm.21790

111. Dai, W., Lopez, O. L., Carmichael, O. T., Becker, J. T., Kuller, L. H., & Gach, H. M. (2009). Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease: Patterns of Altered Cerebral Blood Flow at MR Imaging. *Radiology*, 250(3), 856–866. http://doi.org/10.1148/radiol.2503080751

112. Damasio AR, Damasio H, Tranel D and Brandt J (1990) Neural regionalization of knowledge access: Preliminary evidence. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Woodbury*, pp 1039-1047.

113. Dartinet, V., & Martinaud, O. (2005). La BREF, une batterie rapide d'évaluation frontale. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*, *5*(29), 43–46. http://doi.org/10.1016/S1627-4830(05)82606-6

114. Davenport, M. H., Hogan, D. B., Eskes, G. A., Longman, R. S., & Poulin, M. J. (2012). Cerebrovascular reserve: the link between fitness and cognitive function?. *Exercise and sport sciences reviews*, *40*(3), 153-158.

115. Davis, S. W., Zhuang, J., Wright, P., & Tyler, L. K. (2014). Age-related sensitivity to task-related modulation of language-processing networks. *Neuropsychologia*, 63, 107–115. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.08.017

116. de la Torre, J. C. (2000). Critically attained threshold of cerebral hypoperfusion: the CATCH hypothesis of Alzheimer's pathogenesis. *Neurobiology of Aging*, 21(2), 331–342. http://doi.org/10.1016/S0197-4580(00)00111-1

117. de la Torre, J. C. (2002). Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological evidence. Stroke; *a Journal of Cerebral Circulation*, 33(4), 1152–1162.

118. de la Torre, J. C. (2004). Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *The Lancet Neurology*, 3(3), 184–190. http://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00683-0

119. de la Torre, J. C. de la. (2013). Vascular Risk Factors A Ticking Time Bomb to Alzheimer's Disease. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 28(6), 551–559. https://doi.org/10.1177/1533317513494457

120. De Simone, L., Tomasino, B., Marusic, N., Eleopra, R., & Rumiati, R. I. (2013). The effects of healthy aging on mental imagery as revealed by egocentric and allocentric mental spatial transformations. *Acta Psychologica*, 143(1), 146–156. http://doi.org/10.1016/j.actpsy.2013.02.014

121. De Vis, J. b., Hendrikse, J., Bhogal, A., Adams, A., Kappelle, L. j., & Petersen, E. t. (2015). Age-related changes in brain hemodynamics; A calibrated MRI study. *Human Brain Mapping*, 36(10), 3973–3987. http://doi.org/10.1002/hbm.22891

122. Deary, I. J., Corley, J., Gow, A. J., Harris, S. E., Houlihan, L. M., Marioni, R. E., ... & Starr, J. M. (2009). Age-associated cognitive decline. *British medical bulletin,* 92(1), 135-152.

123. Dehaene, S., & Cohen, L. (1995). Towards an anatomical and functional model of number processing. *In Mathematical Cognition* (Vol. 1, pp. 83–120). Psychology Press.

124. Dehaene, S., Bossini, S., & Giraux, P. (1993). The mental representation of parity and number magnitude. *Journal of Experimental Psychology: General*, 122(3), 371.

125. Dell, G. S. (1986). A spreading-activation theory of retrieval in sentence production. *Psychological review*, *93*(3), 283.

126. Dell, GS. and O'Seaghdha, PG. (1992). Stages of lexical access in language production. *Cognition,* 42(1), 287-314.

127. Deltour, J. J. (1993). Echelle de vocabulaire de Mill Hill de JC Raven. Adaptation française et normes européennes du Mill Hill et du Standard Progressive Matrices de Raven (PM38). *Braine-Le-Château: Editions L'application Des Techniques Modernes.*

128. Dennis, N. A., & Cabeza, R. (2008). Neuroimaging of healthy cognitive aging. *The handbook of aging and cognition*, *3*, 1-54.

129. D'Esposito, M., Deouell, L. Y., & Gazzaley, A. (2003). Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: a challenge for neuroimaging. *Nature Reviews. Neuroscience*, 4(11), 863–872. https://doi.org/10.1038/nrn1246

130. Dick, A. S., Bernal, B., & Tremblay, P. (2014). The Language Connectome New Pathways, New Concepts. *The Neuroscientist*, 20(5), 453–467. https://doi.org/10.1177/1073858413513502

131. DiGirolamo, G. J., Kramer, A. F., Barad, V., Cepeda, N. J., Weissman, D. H., Milham, M. P., … McAuley, E. (2001). General and task-specific frontal lobe recruitment in older adults during executive processes: a fMRI investigation of task-switching. *Neuroreport*, 12(9), 2065–2071.

132. Dixon, R. A., & Frias, C. M. de. (2004). The Victoria Longitudinal Study: From Characterizing Cognitive Aging to Illustrating Changes in Memory Compensation. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *11*(2-3), 346–376. http://doi.org/10.1080/13825580490511161

133. Donahue, M. J., Dethrage, L. M., Faraco, C. C., Jordan, L. C., Clemmons, P., Singer, R., … Strother, M. K. (2014). Routine Clinical Evaluation of Cerebrovascular Reserve Capacity Using Carbogen in Patients With Intracranial Stenosis. *Stroke*, 45(8), 2335–2341. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005975

134. Duarte, L. r., & Robert, C. (2014). Semantic richness influences naming pictures in old age and in Alzheimer's disease. *Journal of Neurolinguistics*, 31, 55–68. https://doi.org/10.1016/j.jneuroling.2014.06.004

135. Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, *55*(11), 1621–1626. http://doi.org/10.1212/WNL.55.11.1621

136. Dubois, B., Touchon, J., Portet, F., Ousset, P., Vellas, B., & Michel, B. (2002). ["The 5 words": a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease]. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*, *31*(36), 1696–1699.

137. Duffau H, Lopes M, Denvil D and Capelle L (2000) Delayed onset of the supplementary motor area syndrome after surgical resection of the mesial frontal lobe: a time course study using intraoperative mapping in an awake patient. *Stereotactic and functional neurosurgery*, (76), 74-82.

138. Dufouil, C., Fuhrer, R., & Alpérovitch, A. (2005). Subjective Cognitive Complaints and Cognitive Decline: Consequence or Predictor? The Epidemiology of Vascular Aging Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 616–621. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53209.x

139. Duong, T. Q., Kim, D. S., Uğurbil, K., & Kim, S. G. (2000). Spatiotemporal dynamics of the BOLD fMRI signals: toward mapping submillimeter cortical columns using the early negative response. *Magnetic resonance in medicine*, *44*(2), 231-242.

140. Eckert, M. A. (2011). Slowing down: age-related neurobiological predictors of processing speed. *Frontiers in Neuroscience*, 5, 25. https://doi.org/10.3389/fnins.2011.00025

141. Eklund, A., Nichols, T. E., & Knutsson, H. (2016). Cluster failure: Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(28), 7900–7905. https://doi.org/10.1073/pnas.1602413113

142. Esiri, M., & Englund, E. (2014). Pathologic aspects of the ischemic consequences of small vessel disease on brain parenchyma. *Cerebral Small Vessel Disease*, 16.

143. Estévez-González, A., Kulisevsky, J., Boltes, A., Otermín, P., & García-Sánchez, C. (2003). Rey verbal learning test is a useful tool for differential diagnosis in the preclinical phase of Alzheimer's disease: comparison with mild cognitive impairment and normal aging. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(11), 1021–1028. https://doi.org/10.1002/gps.1010

144. Evrard M (2002) Aging and lexical access to common and proper names in picture naming. *Brain and Language,* 81(1), 174-179.

145. Fabiani, M., Gordon, B. A., Maclin, E. L., Pearson, M. A., Brumback-Peltz, C. R., Low, K. A., … Gratton, G. (2014). Neurovascular coupling in normal aging: a combined optical, ERP and fMRI study. *NeuroImage*, 85, 592–607. http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.113

146. Fama, R., & Sullivan, E. V. (2015). Thalamic structures and associated cognitive functions: Relations with age and aging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 54, 29–37. http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.03.008

147. Farkas, E., & Luiten, P. G. (2001). Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology*, 64(6), 575–611.

148. Farrall, A. J., & Wardlaw, J. M. (2009). Blood–brain barrier: Ageing and microvascular disease – systematic review and meta-analysis. *Neurobiology of Aging*, 30(3), 337–352. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.07.015

149. Ferrand, L. (1997). La dénomination d'objets : théories et données. *L'année Psychologique,* 97(1), 113–146. http://doi.org/10.3406/psy.1997.28939

150. Feyereisen, P. (1997). A meta-analytic procedure shows an age-related decline in picture naming: Comments on Goulet, Ska... *Journal of Speech, Language & Hearing Research*, 40(6), 1328.

151. Fierstra, J., Conklin, J., Krings, T., Slessarev, M., Han, J. S., Fisher, J. A., … Mikulis, D. J. (2011). Impaired peri-nidal cerebrovascular reserve in seizure patients with brain arteriovenous malformations. *Brain: A Journal of Neurology*, 134(1), 100–109. https://doi.org/10.1093/brain/awq286

152. Flück, D., Beaudin, A. E., Steinback, C. D., Kumarpillai, G., Shobha, N., McCreary, C. R., … Poulin, M. J. (2014). Effects of aging on the association between cerebrovascular responses to visual stimulation, hypercapnia and arterial stiffness. *Frontiers In Physiology*, 5, 49–49. https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00049

153. 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*(3), 189–198. http://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6

154. Fontaine D, Capelle L and Duffau H (2002) Somatotopy of the supplementary motor area: evidence from correlation of the extent of surgical resection with the clinical patterns of deficit. *Neurosurgery,* (50), 297-305.

155. Forbes-McKay, K. E., & Venneri, A. (2005). Detecting subtle spontaneous language decline in early Alzheimer's disease with a picture description task. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 26(4), 243–254. https://doi.org/10.1007/s10072-005-0467-9

156. Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Essen, D. C. V., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(27), 9673–9678. https://doi.org/10.1073/pnas.0504136102

157. Friston, K. J., Frith, C. D., Turner, R., & Frackowiak, R. S. J. (1995). Characterizing Evoked Hemodynamics with fMRI. *NeuroImage*, (2), 157–165. https://doi.org/10.1006/nimg.1995.1018

158. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD and Frackowiak RS (1994) Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human brain mapping,* (2),189-210.

159. Friston, K. J., Harrison, L., & Penny, W. (2003). Dynamic causal modelling. *NeuroImage*, 19(4), 1273–1302. https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00202-7

160. Fu CH, Morgan K, Suckling J, Williams SC, Andrew C, Vythelingum GN and McGuire PK (2002) A functional magnetic resonance imaging study of overt letter verbal fluency using a clustered acquisition sequence: greater anterior cingulate activation with increased task demand. *Neuroimage* (17), 871-879.

161. Gamboz, N., Coluccia, E., Iavarone, A., &Brandimonte, M. A. (2009). Normative data for the Pyramids and Palm Trees Test in the elderly Italian population. *Neurological Sciences*, *30*(6), 453–458. http://doi.org/10.1007/s10072-009-0130-y

162. Gao, Y.-Z., Zhang, J.-J., Liu, H., Wu, G.-Y., Xiong, L., & Shu, M. (2013). Regional cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity in Alzheimer's disease and vascular dementia assessed by arterial spinlabeling magnetic resonance imaging. *Current Neurovascular Research*, 10(1), 49–53.

163. Gardini, S., Venneri, A., Sambataro, F., Cuetos, F., Fasano, F., Marchi, M., … Caffarra, P. (2015). Increased functional connectivity in the default mode network in mild cognitive impairment: A

maladaptive compensatory mechanism associated with poor semantic memory performance. *Journal of Alzheimer's Disease*, *45*(2), 457–470.

164. Garrard, P., & Carroll, E. (2005). Presymptomatic semantic impairment in a case of fronto-temporal lobar degeneration associated with the +16 mutation in MAPT. *Neurocase*, 11(5), 371–383. https://doi.org/10.1080/13554790500205421

165. Gasquoine, P. G. (2014). Contributions of the Insula to Cognition and Emotion. *Neuropsychology Review*, 24(2), 77–87. http://doi.org/10.1007/s11065-014-9246-9

166. Gauthier, C. J., Lefort, M., Mekary, S., Desjardins-Crépeau, L., Skimminge, A., Iversen, P., … Hoge, R. D. (2015). Hearts and minds: linking vascular rigidity and aerobic fitness with cognitive aging. *Neurobiology of Aging*, 36(1), 304–314. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.08.018

167. Gauthier, C. J., Madjar, C., Desjardins-Crépeau, L., Bellec, P., Bherer, L., & Hoge, R. D. (2013). Age dependence of hemodynamic response characteristics in human functional magnetic resonance imaging. *Neurobiology of Aging*, 34(5), 1469–1485. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.11.002

168. Gauthier, C. J., Lefort, M., Mekary, S., Desjardins-Crépeau, L., Skimminge, A., Iversen, P., … Hoge, R. D. (2015). Hearts and minds: linking vascular rigidity and aerobic fitness with cognitive aging. *Neurobiology of Aging*, 36(1), 304–314. http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.08.018

169. Geerlings, M. I., Jonker, C., Bouter, L. M., Adèr, H. J., & Schmand, B. (1999). Association Between Memory Complaints and Incident Alzheimer's Disease in Elderly People With Normal Baseline Cognition. *American Journal of Psychiatry*, 156(4), 531–537. https://doi.org/10.1176/ajp.156.4.531

170. Geschwind, N. (1979). Specializations of the human brain. *Scientific American*.

171. Gevers, S., Nederveen, A. J., Fijnvandraat, K., van den Berg, S. M., van Ooij, P., Heijtel, D. F., … Majoie, C. B. (2012). Arterial spin labeling measurement of cerebral perfusion in children with sickle cell disease. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 35(4), 779–787. https://doi.org/10.1002/jmri.23505

172. Gidday, J. M. (2105). Cerebrovascular ischemic protection by pre-and post-conditioning. *Brain Circulation*, 1(1), 97.

173. Giffard, B., Desgranges, B., Nore-Mary, F., Lalevée, C., Sayette, V. de la, Pasquier, F., & Eustache, F. (2001). The nature of semantic memory deficits in Alzheimer's disease. *Brain*, *124*(8), 1522–1532.http://doi.org/10.1093/brain/124.8.1522

174. Gilboa A, Winocur G, Grady CL, Hevenor SJ and Moscovitch M (2004) Remembering our past: functional neuroanatomy of recollection of recent and very remote personal events. *Cerebral Cortex*, (14),1214-1225.

175. Girouard, H., & Iadecola, C. (2006). Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *Journal of Applied Physiology*, 100(1), 328–335. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00966.2005

176. Gleissner U and Elger CE (2001) The hippocampal contribution to verbal fluency in patients with temporal lobe epilepsy. *Cortex*, (37), 55-63.

177. Glisky, E. L. (2007). Changes in cognitive function in human aging. In D. R. Riddle, D. R. Riddle (Eds.), *Brain aging: Models, methods, and mechanisms*, 3-20. Boca Raton, FL, US: CRC Press. doi:10.1201/9781420005523.sec1.

178. Glodzik, L., Rusinek, H., Brys, M., Tsui, W. H., Switalski, R., Mosconi, L., … de Leon, M. J. (2011). Framingham cardiovascular risk profile correlates with impaired hippocampal and cortical vasoreactivity to hypercapnia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 31(2), 671–679. http://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.145

179. Glodzik, L., Randall, C., Rusinek, H., & de Leon, M. J. (2013). Cerebrovascular reactivity to carbon dioxide in Alzheimer's disease. A review. *Journal of Alzheimer's Disease* : JAD, 35(3), 427–440. https://doi.org/10.3233/JAD-122011

180. Gold, G., Giannakopoulos, P., Herrmann, F. R., Bouras, C., & Kövari, E. (2007). Identification of Alzheimer and vascular lesion thresholds for mixed dementia. *Brain*, *130*(11), 2830-2836.

181. Gollan TH and Brown AS (2006) From tip-of-the-tongue (TOT) data to theoretical implications in two steps: when more TOTs means better retrieval. *Journal of Experimental Psychology: General* 135: 462

182. Gorelick, P. B., Scuteri, A., Black, S. E., DeCarli, C., Greenberg, S. M., Iadecola, C., … Seshadri, S. (2011). Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 42(9), 2672–2713. https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182299496

183. Gotts, S. J., &Plaut, D. C. (2002). The impact of synaptic depression following brain damage: A connectionist account of "access/refractory" and "degraded-store" semantic impairments. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *2*(3), 187–213. http://doi.org/10.3758/CABN.2.3.187

184. Goulet, P., Ska, B., & Kahn, H. J. (1994). Is there a decline in picture naming with advancing age?. *Journal of Speech and Hearing Research*, 37(3), 629–644.

185. Grade, M., Tamames, J. A. H., Pizzini, F. B., Achten, E., Golay, X., & Smits, M. (2015). A neuroradiologist's guide to arterial spin labeling MRI in clinical practice. *Neuroradiology*, 57(12), 1181–1202. https://doi.org/10.1007/s00234-015-1571-z

186. Grady CL (2008) Cognitive neuroscience of aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*(1124), 127-144.

187. Grady, C. L., & Garrett, D. D. (2014). Understanding variability in the BOLD signal and why it matters for aging. *Brain Imaging and Behavior*, 8(2), 274–283. https://doi.org/10.1007/s11682-013-9253-0

188. Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis*. Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(1), 253–258. https://doi.org/10.1073/pnas.0135058100

189. Halani, S., Kwinta, J. B., Golestani, A. M., Khatamian, Y. B., & Chen, J. J. (2015). Comparing cerebrovascular reactivity measured using BOLD and cerebral blood flow MRI: The effect of basal vascular tension on vasodilatory and vasoconstrictive reactivity. *NeuroImage*, 110, 110–123. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.050

190. Hamamé, C. M., Alario, F.-X., Llorens, A., Liégeois-Chauvel, C., & Trébuchon-Da Fonseca, A. (2014). High frequency gamma activity in the left hippocampus predicts visual object naming performance. *Brain and Language*, 135, 104–114. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2014.05.007

191. Hamel, E. (2006). Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *Journal of Applied Physiology*, 100(3), 1059–1064. http://doi.org/10.1152/japplphysiol.00954.2005

192. Han, J. S., Mikulis, D. J., Mardimae, A., Kassner, A., Poublanc, J., Crawley, A. P., … Logan, W. J. (2011). Measurement of cerebrovascular reactivity in pediatric patients with cerebral vasculopathy using blood oxygen level-dependent MRI. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 42(5), 1261–1269. http://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.603225

193. Handwerker, D. A., Ollinger, J. M., & D'Esposito, M. (2004). Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses. *NeuroImage*, 21(4), 1639–1651. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.11.029

194. Hasher, L., Lustig, C., &Zacks, R. T. (2007). Inhibitory mechanisms and the control of attention. In *Variation in working memory* (pp. 227–249).

195. Hastie, T. J., & Pregibon, D. (1992). Generalized linear models. In J. M. Chambers & T. J. Hastie (Eds.), *Statistical Models in S. Wadsworth & Brooks/Cole.*

196. Haussen, D. C., Katsnelson, M., Rodriguez, A., Campo, N., Campo-Bustillo, I., Romano, J. G., & Koch, S. (2012). Moderate correlation between breath-holding and CO(2) inhalation/hyperventilation methods for transcranial doppler evaluation of cerebral vasoreactivity. *Journal of Clinical Ultrasound*, 40(9), 554–558. http://doi.org/10.1002/jcu.21944

197. Head, D., Raz, N., Gunning-Dixon, F., Williamson, A., & Acker, J. D. (2002). Age-related differences in the course of cognitive skill acquisition: the role of regional cortical shrinkage and cognitive resources. *Psychology and Aging*, 17(1), 72–84.

198. Heim S, Eickhoff SB and Amunts K (2008) Specialisation in Broca's region for semantic, phonological, and syntactic fluency? *Neuroimage*(40), 1362-1368.

199. Heyn, C., Poublanc, J., Crawley, A., Mandell, D., Han, J. S., Tymianski, M., … Mikulis, D. J. (2010). Quantification of cerebrovascular reactivity by blood oxygen level-dependent MR imaging and correlation with conventional angiography in patients with Moyamoya disease. *American Journal of Neuroradiology*, 31(5), 862–867. http://doi.org/10.3174/ajnr.A1922

200. Hickok, G. (2012). The Cortical Organization of Speech Processing: Feedback Control and Predictive Coding the Context of a Dual-Stream Model. *Journal of Communication Disorders*, 45(6-), 393–402.

201. Hickok, G., & Poeppel, D. (2004). Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition*, 92(1–2), 67–99. https://doi.org/10.1016/j.cognition.2003.10.011

202. Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(5), 393–402. https://doi.org/10.1038/nrn2113

203. Hirshorn EA and Thompson-Schill SL (2006) Role of the left inferior frontal gyrus in covert word retrieval: neural correlates of switching during verbal fluency. *Neuropsychologia* (44), 2547-2557.

204. Hodges, J. R., Patterson, K., Oxbury, S., &Funnell, E. (1992). Semantic Dementia. *Brain*, *115*(6), 1783–1806. http://doi.org/10.1093/brain/115.6.1783

205. Hodges J. R. and Patterson K (2007) Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *The Lancet Neurology* (6), 1004-1014.

206. Hoenig, K., & Scheef, L. (2005). Mediotemporal contributions to semantic processing: fMRI evidence from ambiguity processing during semantic context verification. *Hippocampus*, *15*(5), 597-609.

207. Hoppe, C., Müller, U., Werheid, K., Thöne, A., & Cramon, Y. D. von. (2000). Digit Ordering Test: Clinical, Psychometric, and Experimental Evaluation of a Verbal Working Memory Test. *The Clinical Neuropsychologist*, *14*(1), 38–55. http://doi.org/10.1076/1385-4046(200002)14:1;1-8;FT038

208. Hosoda, C., Hanakawa, T., Nariai, T., Ohno, K., & Honda, M. (2012). Neural mechanisms of language switch. *Journal of Neurolinguistics*, 25(1), 44–61. https://doi.org/10.1016/j.jneuroling.2011.08.007

209. Hothorn, T., Bretz, F., & Westfall, P. (2008). Simultaneous Inference in General Parametric Models. *Biometrical Journal*, 50(3), 346–363.

210. Howard, D., & Patterson, K. E. (1992). *The Pyramids and Palm Trees Test: A test of semantic access from words and pictures*. Thames Valley Test Company.

211. Hoyau, E., Cousin, E., Jaillard, A., & Baciu, M. (2015). Modulation of the inter-hemispheric processing of semantic information during normal aging. A divided visual field experiment. *Neuropsychologia*.

212. Hoyer, W. J., &Verhaeghen, P. (2006). Memory Aging. In J. E. Birren, K. W. Schaire, J. E. Birren, K. W. Schaire (Eds.), *Handbook of the psychology of aging (6th ed.)* (pp. 209-232). Amsterdam, Netherlands: Elsevier. doi:10.1016/B978-012101264-9/50013-6

213. Hsiao, E. Y., Schwartz, M. F., Schnur, T. T., & Dell, G. S. (2009). Temporal characteristics of semantic perseverations induced by blocked-cyclic picture naming. *Brain and Language*, *108*(3), 133–144. http://doi.org/10.1016/j.bandl.2008.11.003

214. Huang H-W et al. (2012) A "concrete view" of aging: Event related potentials reveal age-related changes in basic integrative processes in language. *Neuropsychologia* 50: 26-35

215. Humphreys, G. W., Riddoch, M. J., & Quinlan, P. T. (1988). Cascade processes in picture identification. *Cognitive neuropsychology,* 5(1), 67-104.

216. Hutchison, J. L., Lu, H., & Rypma, B. (2012). Neural Mechanisms of Age-Related Slowing: The ΔCBF/ΔCMRO2 Ratio Mediates Age-Differences in BOLD Signal and Human Performance. *Cerebral Cortex*, bhs233. https://doi.org/10.1093/cercor/bhs233

217. Iadecola, C. (2010). The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathologica*, 120(3), 287–296. https://doi.org/10.1007/s00401-010-0718-6

218. Iadecola, C. (2013). The Pathobiology of Vascular Dementia. *Neuron*, 80(4), 844–866. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.008

219. Ikram, M. A., Vrooman, H. A., Vernooij, M. W., Heijer, T. den, Hofman, A., Niessen, W. J., … Breteler, M. M. B. (2010). Brain tissue volumes in relation to cognitive function and risk of dementia. *Neurobiology of Aging*, 31(3), 378–386. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.04.008

220. Illes, J. (1989). Neurolinguistic features of spontaneous language production dissociate three forms of neurodegenerative disease: Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's. *Brain and Language*, 37(4), 628–642. https://doi.org/10.1016/0093-934X(89)90116-8

221. Indefrey, P. (2011). The Spatial and Temporal Signatures of Word Production Components: *A Critical Update. Frontiers in Psychology*, 2. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00255

222. Indefrey P and Levelt WJ (2004) The spatial and temporal signatures of word production components. *Cognition* 92: 101-144. https://doi.org/10.1016/j.cognition.2002.06.001

223. Ishai A, Ungerleider LG, Martin A, Schouten JL and Haxby JV (1999) Distributed representation of objects in the human ventral visual pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences* (96), 9379-9384.

224. Ishikawa, M., Saito, H., Yamaguro, T., Ikoda, M., Ebihara, A., Kusaka, G., & Tanaka, Y. (2016). Cognitive impairment and neurovascular function in patients with severe steno-occlusive disease of a main cerebral artery. *Journal of the Neurological Sciences, 361, 43–48. https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.12.019*

225. Ito, H., Kanno, I., Ibaraki, M., Suhara, T., & Miura, S. (2008). Relationship between baseline cerebral blood flow and vascular responses to changes in PaCO2 measured by positron emission tomography in humans: implication of inter-individual variations of cerebral vascular tone. *Acta Physiologica*, 193(4), 325–330. https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2008.01847.x

226. Izaute, M. (1999). De la dénomination : la spécificité des noms propres. *L'année Psychologique*, *99*(4), 731–751. http://doi.org/10.3406/psy.1999.28506

227. James, L. E., & Burke, D. M. (2000). Phonological priming effects on word retrieval and tip-of-the-tongue experiences in young and older adults. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *26*(6), 1378.

228. Jeannerod, M. (1994). The representing brain: Neural correlates of motor intention and imagery. *Behavioral and Brain Sciences*, 17(2), 187–245. https://doi.org/10.1017/S0140525X00034026

229. Jellinger, K. A., & Attems, J. (2015). Challenges of multimorbidity of the aging brain: A critical update. *Journal of Neural Transmission*, 122(4), 505–521. https://doi.org/10.1007/s00702-014-1288-x

230. Jennings, J. M., & Jacoby, L. L. (1993). Automatic versus intentional uses of memory: Aging, attention, and control. *Psychology and Aging*, *8*(2), 283–293. http://doi.org/10.1037/0882-7974.8.2.283

231. Jescheniak, J. D., & Levelt, W. J. (1994). Word frequency effects in speech production: Retrieval of syntactic information and of phonological form. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *20*(4), 824.

232. Jiang, Z., Krainik, A., David, O., Salon, C., Troprès, I., Hoffmann, D., … Le Bas, J.-F. (2010). Impaired fMRI activation in patients with primary brain tumors. *NeuroImage*, 52(2), 538–548. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.194

233. Johnson, N. A., Jahng, G.-H., Weiner, M. W., Miller, B. L., Chui, H. C., Jagust, W. J., … Schuff, N. (2005). Pattern of Cerebral Hypoperfusion in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment Measured with Arterial Spin-labeling MR Imaging: Initial Experience. *Radiology*, 234(3), 851–859. http://doi.org/10.1148/radiol.2343040197

234. Kalafat, M., Hugonot-Diener, L., &Poitrenaud, J. (2003). Standardisation et étalonnage français du "Mini Mental State"(MMS) version GRECO. *Revue de neuropsychologie*, *13*(2), 209-236.

235. Kalaria, R. N. (1996). Cerebral vessels in ageing and Alzheimer's disease. *Pharmacology & Therapeutics*, 72(3), 193–214. https://doi.org/10.1016/S0163-7258(96)00116-7

236. Kalaria, R. N. (2009). Linking cerebrovascular defense mechanisms in brain ageing and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 30(9), 1512–1514. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.020

237. Kalaria, R. N. (2010). Vascular basis for brain degeneration: faltering controls and risk factors for dementia. *Nutrition Reviews*, 68(2), S74–S87. https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00352.x

238. Kaplan, E. F., Goodglass, H., &Weintraub, S. (1983). The Boston naming test, 2nd. *Philadelphia: Lea & Febiger*.

239. Kavé G, Samuel-Enoch K and Adiv S (2009) The association between age and the frequency of nouns selected for production. *Psychology and aging* (24), 17.

240. Kassner, A., Winter, J. D., Poublanc, J., Mikulis, D. J., & Crawley, A. P. (2010). Blood-oxygen level dependent MRI measures of cerebrovascular reactivity using a controlled respiratory challenge: reproducibility and gender differences. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 31(2), 298–304. https://doi.org/10.1002/jmri.22044

241. Kastrup, A., Dichgans, J., Niemeier, M., & Schabet, M. (1998). Changes of Cerebrovascular CO2 Reactivity During Normal Aging. *Stroke*, 29(7), 1311–1314. https://doi.org/10.1161/01.STR.29.7.1311

242. Kastrup, A., Krüger, G., Glover, G. H., Neumann-Haefelin, T., & Moseley, M. E. (1999). Regional Variability of Cerebral Blood Oxygenation Response to Hypercapnia. *NeuroImage*, 10(6), 675–681. https://doi.org/10.1006/nimg.1999.0505

243. Kastrup, A., Kruger, G., Neumann-Haefelin, T., & Moseley, M. (2001). Assessment of cerebrovascular reactivity with functional magnetic resonance imaging: comparison of CO2 and breath holding. *Magnetic Resonance Imaging*, 19(1), 13–20.

244. Kawamoto, A. H., Kello, C. T., Jones, R., & Bame, K. (1998). Initial phoneme versus whole-word criterion to initiate pronunciation: Evidence based on response latency and initial phoneme duration. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 24(4), 862–885. https://doi.org/10.1037/0278-7393.24.4.862

245. Kemper, S., &Kemtes, K. A. (2002). Limitations on Syntactic Processing. In S. Kemper & R. Kliegl (Eds.), *Constraints on Language: Aging, Grammar, and Memory*, 79–105. Springer US. Retrieved from http://link.springer.com/chapter/10.1007/0-306-46902-2_4

246. Kemper, S., Thompson, M., & Marquis, J. (2001). Longitudinal change in language production: Effects of aging and dementia on grammatical complexity and propositional content. *Psychology and Aging*, *16*(4), 600–614. http://doi.org/10.1037/0882-7974.16.4.600

247. Kikyo, H., Ohki, K., & Miyashita, Y. (2002). Neural correlates for feeling-of-knowing: an fMRI parametric analysis. *Neuron*, *36*(1), 177-186.

248. Kiyosawa M, Inoue C, Kawasaki T, Tokoro T, Ishii K, Ohyama M, Senda M and Soma Y (1996) Functional neuroanatomy of visual object naming: a PET study. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, (234), 110-115.

249. Krainik, A., Hund-Georgiadis, M., Zysset, S., & von Cramon, D. Y. (2005). Regional impairment of cerebrovascular reactivity and BOLD signal in adults after stroke. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 36(6), 1146–1152. https://doi.org/10.1161/01.STR.0000166178.40973.a7

250. Krainik A, Lehericy S, Duffau H, Capelle L, Chainay H, Cornu P, Cohen L, Boch A-L, Mangin J-F and Le Bihan D (2003) Postoperative speech disorder after medial frontal surgery Role of the supplementary motor area. *Neurology*, (60), 587-594.

251. Krainik A, Lehericy S, Duffau H, Vlaicu M, Poupon F, Capelle L, Cornu P, Clemenceau S, Sahel M and Valery CA (2001) Role of the supplementary motor area in motor deficit following medial frontal lobe surgery. *Neurology*, (57), 871-878.

252. Krainik, A., Maillet, A., Fleury, V., Sahin, M., Troprès, I., Lamalle, L., … Krack, P. (2013b). Levodopa does not change cerebral vasoreactivity in Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 28(4), 469–475. https://doi.org/10.1002/mds.25267

253. Krainik, A., Rubin, C., Grand, S., David, O., Baciu, M., Jaillard, A., … Lehéricy, S. (2006). L'imagerie par résonance magnétique cérébrale fonctionnelle en pratique clinique. *Journal de radiologie*, 87(6), 607-617.

254. Krainik, A., Villien, M., Troprès, I., Attyé, A., Lamalle, L., Bouvier, J., … Warnking, J. (2013a). Functional imaging of cerebral perfusion. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 94(12), 1259–1278. https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.08.004

255. Kuznetsova, A., Brockhoff, P. B., & Christensen, R. H. B. (2015). lmerTest: Tests in Linear Mixed Effects Models. Retrieved from https://CRAN.R-project.org/package=lmerTest

256. Lacolley, P., Regnault, V., Nicoletti, A., Li, Z., & Michel, J.-B. (2012). The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles. *Cardiovascular Research*, 95(2), 194–204. https://doi.org/10.1093/cvr/cvs135

257. Lacombe, J., Jolicoeur, P., Grimault, S., Pineault, J., & Joubert, S. (2015). Neural changes associated with semantic processing in healthy aging despite intact behavioral performance. *Brain and Language*, 149, 118–127. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2015.07.003

258. Lam, L. C. W., Ho, P., Lui, V. W. C., & Tam, C. W. C. (2006). Reduced Semantic Fluency as an Additional Screening Tool for Subjects with Questionable Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(2), 159–164. http://doi.org/10.1159/000094543

259. Lecouvey, G., Quinette, P., Kalpouzos, G., Guillery-Girard, B., Bejanin, A., Gonneaud, J., … Desgranges, B. (2015). Binding in working memory and frontal lobe in normal aging: is there any similarity with autism? *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*. http://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00090

260. Lee, C., Lopez, O. L., Becker, J. T., Raji, C., Dai, W., Kuller, L. H., & Gach, H. M. (2009). Imaging Cerebral Blood Flow in the Cognitively Normal Aging Brain with Arterial Spin Labeling: Implications for Imaging of Neurodegenerative Disease. *Journal of Neuroimaging*, 19(4), 344–352. https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2008.00277.x

261. Leech, R., & Sharp, D. J. (2014). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain*, 137(1), 12–32. http://doi.org/10.1093/brain/awt162

262. Leenders, K. L., Perani, D., Lammertsma, A. A., Heather, J. D., Buckingham, P., Jones, T., … Frackowiak, R. S. J. (1990). Cerebral Blood Flow, Blood Volume and Oxygen Utilization. *Brain*, 113(1), 27–47. https://doi.org/10.1093/brain/113.1.27

263. Léger, A., Démonet, J.-F., Ruff, S., Aithamon, B., Touyeras, B., Puel, M., … Cardebat, D. (2002). Neural Substrates of Spoken Language Rehabilitation in an Aphasic Patient: An fMRI Study. *NeuroImage*, 17(1), 174–183. https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1238

264. Leoni, R. F., Mazzetto-Betti, K. C., Silva, A. C., Dos Santos, A. C., de Araujo, D. B., Leite, J. P., & Pontes-Neto, O. M. (2012). Assessing Cerebrovascular Reactivity in Carotid Steno-Occlusive Disease Using MRI BOLD and ASL Techniques. *Radiology Research and Practice*, 2012, 268483. https://doi.org/10.1155/2012/268483

265. Levelt W. J. M. (1992) Accessing words in speech production: Stages, processes and representations. *Cognition*, 42(1), 1-22.

266. Levelt, W. J. M. (1993). Lexical Access in Speech Production. In E. Reuland & W. Abraham (Eds.), *Knowledge and Language*, 241–251. Springer Netherlands. Retrieved from http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-011-1840-8_11

267. Levelt, W. J. M. (1989). Speaking: From intention to articulation. *MA: The MIT Press, Cambridge.*

268. Levelt, W. J. M., Roelofs, A., & Meyer, A. S. (1999). A theory of lexical access in speech production. *Behavioral and Brain Sciences*, *22*(01), 1–38.

269. Li, S. C. (2002). Connecting the many levels and facets of cognitive aging. *Current Directions in Psychological Science*, 11(1), 38-43.

270. 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 *Cognitive neuroscience of memory* (pp. 103-146). Hogrefe& Huber.

271. Libon, D. J., Rascovsky, K., Powers, J., Irwin, D. J., Boller, A., Weinberg, D., … Grossman, M. (2013). Comparative semantic profiles in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Brain*, *136*(8), 2497–2509. http://doi.org/10.1093/brain/awt165

272. Light, L. L. (2012). 5 Dual-process theories of memory in old age. *Memory and aging: Current issues and future directions*, 97.

273. Liu, P., Hebrank, A. C., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Section, J., Park, D. C., & Lu, H. (2013). Age-related differences in memory-encoding fMRI responses after accounting for decline in vascular reactivity. *NeuroImage*, 78, 415–425. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.053

274. Liu, T. T., & Brown, G. G. (2007). Measurement of cerebral perfusion with arterial spin labeling: Part 1. Methods. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(03), 517–525. https://doi.org/10.1017/S1355617707070646

275. Liu, Y., Zhu, X., Feinberg, D., Guenther, M., Gregori, J., Weiner, M. W., & Schuff, N. (2011). Arterial spin labeling MRI study of age and gender effects on brain perfusion hemodynamics. *Magnetic Resonance in Medicine*, 68(3), 912–922. https://doi.org/10.1002/mrm.23286

276. Logothetis, N. K., & Wandell, B. A. (2004). Interpreting the BOLD signal. *Annu. Rev. Physiol.*, *66*, 735-769.

277. Lövblad, K.-O., Montandon, M.-L., Viallon, M., Rodriguez, C., Toma, S., Golay, X., … Haller, S. (2015). Arterial Spin-Labeling Parameters Influence Signal Variability and Estimated Regional Relative Cerebral Blood Flow in Normal Aging and Mild Cognitive Impairment: FAIR versus PICORE Techniques. *American Journal of Neuroradiology*, 36(7), 1231–1236. https://doi.org/10.3174/ajnr.A4291

278. Lövdén, M., Rönnlund, M., Wahlin, Å., Bäckman, L., Nyberg, L., & Nilsson, L.-G. (2004). The Extent of Stability and Change in Episodic and Semantic Memory in Old Age: Demographic Predictors of Level and Change. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *59*(3), P130–P134. http://doi.org/10.1093/geronb/59.3.P130

279. Lu, H., Xu, F., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Cheng, Y., Flicker, B., … Park, D. C. (2011). Alterations in Cerebral Metabolic Rate and Blood Supply across the Adult Lifespan. *Cerebral Cortex*, bhq224. https://doi.org/10.1093/cercor/bhq224

280. Lustig, C., Hasher, L., &Zacks, R. T. (2007). Inhibitory deficit theory: Recent developments in a "new view." In D. S. Gorfein, C. M. MacLeod, D. S. (Ed) Gorfein, & C. M. (Ed) MacLeod (Eds.), *Inhibition in cognition.* (pp. 145–162). Washington, DC, US: American Psychological Association.

281. Luszcz, M. (2011). Executive function and cognitive aging. *The handbook of the psychology of aging*, *7*, 59-72.

282. MacKay, D. G., & Burke, D. M. (1990). Cognition and aging: A theory of new learning and the use of old connections. In T. M. Hess, T. M. Hess (Eds.), *Aging and cognition: Knowledge organization and utilization* (pp. 213-263). Oxford, England: North-Holland. doi:10.1016/S0166-4115(08)60159-4

283. MacKay, D. G., & James, L. E. (2004). Sequencing, Speech Production, and Selective Effects of Aging on Phonological and Morphological Speech Errors. *Psychology and Aging*, *19*(1), 93–107. http://doi.org/10.1037/0882-7974.19.1.93

284. Madden, D. J., Bennett, I. J., & Song, A. W. (2009). Cerebral White Matter Integrity and Cognitive Aging: Contributions from Diffusion Tensor Imaging. *Neuropsychology Review*, *19*(4), 415–435. http://doi.org/10.1007/s11065-009-9113-2

285. Maguire EA, Burgess N, Donnett JG, Frackowiak RS, Frith CD and O'Keefe J (1998) Knowing where and getting there: a human navigation network. *Science*, (280), 921-924.

286. Mandell, D. M., Han, J. S., Poublanc, J., Crawley, A. P., Stainsby, J. A., Fisher, J. A., & Mikulis, D. J. (2008). Mapping cerebrovascular reactivity using blood oxygen level-dependent MRI in Patients with arterial steno-occlusive disease: comparison with arterial spin labeling MRI. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 39(7), 2021–2028. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.506709

287. Mandell, D. M., Han, J. S., Poublanc, J., Crawley, A. P., Fierstra, J., Tymianski, M., … Mikulis, D. J. (2011). Quantitative measurement of cerebrovascular reactivity by blood oxygen level-dependent MR imaging in patients with intracranial stenosis: preoperative cerebrovascular reactivity predicts

the effect of extracranial-intracranial bypass surgery. *American Journal of Neuroradiology*, 32(4), 721–727. http://doi.org/10.3174/ajnr.A2365

288. Maril, A., Simons, J. S., Weaver, J. J., & Schacter, D. L. (2005). Graded recall success: An event-related fMRI comparison of tip of the tongue and feeling of knowing. *NeuroImage*, *24*(4), 1130-1138.

289. Mark, C. I., Slessarev, M., Ito, S., Han, J., Fisher, J. A., & Pike, G. B. (2010). Precise control of end-tidal carbon dioxide and oxygen improves BOLD and ASL cerebrovascular reactivity measures. *Magnetic Resonance in Medicine*, 64(3), 749–756. https://doi.org/10.1002/mrm.22405

290. Marsaglia, G., Tsang, W. W., & Wang, J. (2003). Evaluating Kolmogorovś Distribution. *Journal of Statistical Software*, 8(1), 1–4. http://doi.org/10.18637/jss.v008.i18

291. Marsolais Y, Methqal I and Joanette Y (2015) Marginal neurofunctional changes in high-performing older adults in a verbal fluency task. *Brain and language*, (140), 13-23.

292. Martin A and Chao LL (2001) Semantic memory and the brain: structure and processes. *Current opinion in neurobiology*, (11), 194-201.

293. Martin A, Ungerleider LG and Haxby JV (2000) Category specificity and the brain: The sensory/motor model of semantic representations of objects. *The new cognitive neurosciences*, (32), 1023-1036.

294. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC and Lancaster JL (2014) Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *The American Journal of Psychiatry,* (156),

295. McCloskey, M., & Caramazza, A. (1988). Theory and methodology in cognitive neuropsychology: A response to our critics. *Cognitive Neuropsychology*, 5(5), 583–623. https://doi.org/10.1080/02643298808253276

296. McDowd, J. M., & Craik, F. I. (1988). Effects of aging and task difficulty on divided attention performance. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *14*(2), 267–280. http://doi.org/10.1037/0096-1523.14.2.267

297. McEniery, C. M., & Wilkinson, I. B. (2013). The Pressures of Aging. *Hypertension*, 62(5), 823–824. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01998

298. McKenna, P., & Warrington, E. K. (1980). Testing for nominal dysphasia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 43(9), 781–788. https://doi.org/10.1136/jnnp.43.9.781

299. McNair, D. M., & Kahn, R. J. (1983). Self-assessment of cognitive deficits. *Assessment in Geriatric Psychopharmacology*, 137–143.

300. McRae, K., & Jones, M. (2013). Semantic memory. In D. Reisberg & D. (Ed) Reisberg (Eds.), *The Oxford handbook of cognitive psychology*, 206–219.

301. Meier, E. L., Kapse, K. J., & Kiran, S. (2016). The Relationship between Frontotemporal Effective Connectivity during Picture Naming, Behavior, and Preserved Cortical Tissue in Chronic Aphasia. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10. https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00109

302. Meinzer M, Flaisch T, Wilser L, Eulitz C, Rockstroh B, Conway T, Gonzalez-Rothi L and Crosson B (2009) Neural signatures of semantic and phonemic fluency in young and old adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*, (21), 2007-2018.

303. Meltzer, C. C., Cantwell, M. N., Greer, P. J., Ben-Eliezer, D., Smith, G., Frank, G., … Price, J. C. (2000). Does Cerebral Blood Flow Decline in Healthy Aging? A PET Study with Partial-Volume Correction. *Journal of Nuclear Medicine*, 41(11), 1842–1848.

304. Merck, C., Jonin, P.-Y., Vichard, H., Boursiquot, S. L. M., Leblay, V., & Belliard, S. (2013). Relative category-specific preservation in semantic dementia? Evidence from 35 cases. *Brain & Language*, 124(3), 257–267. http://doi.org/10.1016/j.bandl.2013.01.003

305. Merkley, T. L., Larson, M. J., Bigler, E. D., Good, D. A., & Perlstein, W. M. (2013). Structural and Functional Changes of the Cingulate Gyrus following Traumatic Brain Injury: Relation to Attention and Executive Skills. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 19(08), 899–910. http://doi.org/10.1017/S135561771300074X

306. Metz-Lutz, M., Kremin, H., &Deloche, G. (1991). Standardisation d'un test de dénomination orale: contrôle des effets de l'âge, du sexe et du niveau de scolarité chez les sujets adultes normaux. *Rev Neuropsychol*, *1*, 73– 95.

307. Meyer, A. M. &Federmeier, K. D. (2010) Event-related potentials reveal the effects of aging on meaning selection and revision. *Psychophysiology*, 47(4), 673-686.

308. Milham, M. P., Erickson, K. I., Banich, M. T., Kramer, A. F., Webb, A., Wszalek, T., & Cohen, N. J. (2002). Attentional Control in the Aging Brain: Insights from an fMRI Study of the Stroop Task. *Brain and Cognition*, *49*(3), 277–296. http://doi.org/10.1006/brcg.2001.1501

309. Milner, D., & Goodale, M. (2006). The Visual Brain in Action. OUP Oxford.

310. Mirman, D., & Britt, A. E. (2014). What we talk about when we talk about access deficits. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, *369*(1634), 20120388. http://doi.org/10.1098/rstb.2012.0388

311. Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, *41*(1), 49–100. http://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734

312. Montagne, A., Nation, D. A., Pa, J., Sweeney, M. D., Toga, A. W., & Zlokovic, B. V. (2016). Brain imaging of neurovascular dysfunction in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*, 131(5), 687–707. http://doi.org/10.1007/s00401-016-1570-0

313. Montagne A, Pa J. & Zlokovic BV. (2015). VAscular plasticity and cognition during normal aging and dementia. *Neurology*, 72(5), 495–496. http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.4636

314. Moritz-Gasser, S. (2012). Les bases neurales du traitement sémantique: un nouvel éclairage : études en électrostimulations cérébrales directes. (Doctoral dissertation, Montpellier 1). Retrieved from http://www.theses.fr/2012MON1T007

315. Morrison, C. M., Hirsh, K. W., & Duggan, G. B. (2003). Age of acquisition, ageing, and verb production: Normative and experimental data. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 56(4), 705–730. https://doi.org/10.1080/02724980244000594

316. Moscovitch, M., &Winocur, G. (1992). The neuropsychology of memory and aging. In F. I. M. Craik& T. A. Salthouse (Eds.), *The handbook of aging and cognition*, 315–372.

317. Mousikou, P., & Rastle, K. (2015). Lexical frequency effects on articulation: a comparison of picture naming and reading aloud. *Frontiers in Psychology*, 6. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01571

318. Murphy, D. R., Craik, F. I., Li, K. Z., & Schneider, B. A. (2000). Comparing the effects of aging and background noise on short-term memory performance. *Psychology and Aging*, *15*(2), 323–334.

319. Mummery C, Patterson K, Hodges J and Price C (1998) Functional neuroanatomy of the semantic system: divisible by what? *Journal of Cognitive Neuroscience*, (10), 766-777.

320. Myerson, J., Ferraro, F. R., Hale, S., & Lima, S. D. (1992). General slowing in semantic priming and word recognition. *Psychology and Aging*, 7(2), 257–270.

321. Myerson, J., Hale, S., Chen, J., & Lawrence, B. (1997). General lexical slowing and the semantic priming effect: The roles of age and ability. *Acta Psychologica*, *96*(1), 83–101. http://doi.org/10.1016/S0001-6918(97)00002-4

322. Myerson, J., Hale, S., Wagstaff, D., Poon, L. W., & Smith, G. A. (1990). The information-loss model: A mathematical theory of age-related cognitive slowing. *Psychological Review*, *97*(4), 475–487. http://doi.org/10.1037/0033-295X.97.4.475

323. Myerson, J., Richard, F., Hale, S., & Lima, S. D. (1992). General slowing in semantic priming and word recognition. *Psychology and Aging*, *7*(2), 257–270. http://doi.org/10.1037/0882-7974.7.2.257

324. Murrell, C. J., Cotter, J. D., Thomas, K. N., Lucas, S. J. E., Williams, M. J. A., & Ainslie, P. N. (2012). Cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity at rest and during sub-maximal exercise: Effect of age and 12-week exercise training. *AGE*, 35(3), 905–920. https://doi.org/10.1007/s11357-012-9414-x

325. Nair, D. G. (2005). About being BOLD. *Brain Research Reviews*, *50*(2), 229-243.

326. Naveh-Benjamin, M., M, I., Guez, J., & Kreuger, S. (2005). Divided Attention in Younger and Older Adults: Effects of Strategy and Relatedness on Memory Performance and Secondary Task Costs. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *31*(3), 520–537. http://doi.org/10.1037/0278-7393.31.3.520

327. Neils, J., Baris, J. M., Carter, C., Dell'aira, A. L., Nordloh, S. J., Weiler, E., & Weisiger, B. (1995). Effects of age, education, and living environment on Boston Naming Test performance. *Journal of Speech and Hearing Research*, 38(5), 1143–1149.

328. Nelson, A. R., Sweeney, M. D., Sagare, A. P., & Zlokovic, B. V. (2016). Neurovascular dysfunction and neurodegeneration in dementia and Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1862(5), 887–900. http://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.12.016

329. Newman SD, Just MA, Keller TA, Roth J and Carpenter PA (2003) Differential effects of syntactic and semantic processing on the subregions of Broca's area. *Cognitive Brain Research*, (16), 297-307.

330. Nicholas, M., Barth, C., Obler, L. K., Au, R., & Albert, M. L. (1997). Naming in Normal Aging and Dementia of the Alzheimer's Type. In *Anomia: Neuroanatomical and Cognitive Correlates*, 166–188.

331. Nielson, K. A., Douville, K. L., Seidenberg, M., Woodard, J. L., Miller, S. K., Franczak, M., … Rao, S. M. (2006). Age-related functional recruitment for famous name recognition: An event-related fMRI study. *Neurobiology of Aging*, 27(10), 1494–1504. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.08.022

332. 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*(1), 56–71. http://doi.org/10.1037/0882-7974.17.1.56

333. Niendam, T. A., Laird, A. R., Ray, K. L., Dean, Y. M., Glahn, D. C., & Carter, C. S. (2012). Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 12(2), 241–268. http://doi.org/10.3758/s13415-011-0083-5

334. Nöth, U., Meadows, G. E., Kotajima, F., Deichmann, R., Corfield, D. R., & Turner, R. (2006). Cerebral vascular response to hypercapnia: Determination with perfusion MRI at 1.5 and 3.0 Tesla using a pulsed arterial spin labeling technique. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 24(6), 1229–1235. https://doi.org/10.1002/jmri.20761

335. Obler, L. K., Rykhlevskaia, E., Schnyer, D., Clark-Cotton, M. R., Spiro, A., Hyun, J., … Albert, M. L. (2010). Bilateral Brain Regions Associated with Naming in Older Adults. *Brain and Language*, *113*(3), 113–123. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2010.03.001

336. Ogawa, S. (2012). Finding the BOLD effect in brain images. *Neuroimage*, *62*(2), 608-609.

337. Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *87*(24), 9868-9872.

338. Ojemann, G., & Mateer, C. (1979). Human language cortex: localization of memory, syntax, and sequential motor-phoneme identification systems. *Science*, *205*(4413), 1401-1403.

339. Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97–113. http://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4

340. O'Rourke, M. F., & Nichols, W. W. (2005). Aortic Diameter, Aortic Stiffness, and Wave Reflection Increase With Age and Isolated Systolic Hypertension. *Hypertension*, 45(4), 652–658. https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000153793.84859.b8

341. Östberg, P., Fernaeus, S. E., Hellström, Å., Bogdanović, N., & Wahlund, L. O. (2005). Impaired verb fluency: A sign of mild cognitive impairment. *Brain and Language*, *95*(2), 273-279.

342. Oudegeest-Sander, M. H., van Beek, A. H. E. A., Abbink, K., Olde Rikkert, M. G. M., Hopman, M. T. E., & Claassen, J. A. H. R. (2014). Assessment of dynamic cerebral autoregulation and cerebrovascular CO2 reactivity in ageing by measurements of cerebral blood flow and cortical oxygenation. *Experimental Physiology*, 99(3), 586–598. https://doi.org/10.1113/expphysiol.2013.076455

343. Pagani, M., Salmaso, D., Jonsson, C., Hatherly, R., Jacobsson, H., Larsson, S. A., & Wägner, A. (2002). Regional cerebral blood flow as assessed by principal component analysis and 99mTc-HMPAO SPET in healthy subjects at rest: normal distribution and effect of age and gender. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 29(1), 67–75. https://doi.org/10.1007/s00259-001-0676-2

344. Pai M-C (1999) Supplementary motor area aphasia: a case report. *Clinical neurology and neurosurgery*, (101), 29-32.

345. Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The Adaptive Brain: Aging and Neurocognitive Scaffolding. *Annual Review of Psychology*, 60, 173–196. https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093656

346. Parkes, L. M., Rashid, W., Chard, D. T., & Tofts, P. S. (2004). Normal cerebral perfusion measurements using arterial spin labeling: Reproducibility, stability, and age and gender effects. *Magnetic Resonance in Medicine*, 51(4), 736–743. http://doi.org/10.1002/mrm.20023

347. Pasquier F, Lebert F, Grymonprez L and Petit H (1995) Verbal fluency in dementia of frontal lobe type and dementia of Alzheimer type. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, (58), 81-84.

348. Penny, W. D., Friston, K. J., Ashburner, J. T., Kiebel, S. J., & Nichols, T. E. (Eds.). (2011). Statistical parametric mapping: the analysis of functional brain images. Academic press.

349. Piai, V., Riès, S. K., & Swick, D. (2016). Lesions to Lateral Prefrontal Cortex Impair Lexical Interference Control in Word Production. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9. https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00721

350. Picard N and Strick PL (1996) Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cerebral cortex*, (6), 342-353.

351. Piechnik, S. K., Ferreira, V. M., Lewandowski, A. J., Ntusi, N. A., Banerjee, R., Holloway, C., … Robson, M. D. (2013). Normal variation of magnetic resonance T1 relaxation times in the human population at 1.5 T using ShMOLLI. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 15, 13. https://doi.org/10.1186/1532-429X-15-13

352. Piefke, M., Onur, Ö. A., & Fink, G. R. (2012). Aging-related changes of neural mechanisms underlying visual-spatial working memory. *Neurobiology of Aging*, 33(7), 1284–1297. http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.014

353. Pihlajamaki M, Tanila H, Hanninen T, Kononen M, Laakso MP, Partanen K, Soininen H and Aronen HJ (2000) Verbal fluency activates the left medial temporal lobe: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurobiology of Aging*, (21), 106.

354. Pinter, D., Enzinger, C., & Fazekas, F. (2015). Cerebral small vessel disease, cognitive reserve and cognitive dysfunction. *Journal of Neurology*, *262*(11), 2411–2419. https://doi.org/10.1007/s00415-015-7776-6

355. Piolino, P., Desgranges, B., Benali, K., & Eustache, F. (2002). Episodic and semantic remote autobiographical memory in ageing. *Memory*, 10(4), 239–257. https://doi.org/10.1080/09658210143000353

356. Piolino, P., Martinelli, P., Viard, A., Noulhiane, M., Eustache, F., & Desgranges, B. (2010). Physiopathology of autobiographical memory in aging: episodic and semantic distinction, clinical findings and neuroimaging studies. *Biologie Aujourd'hui*, *204*(2), 159–179. http://doi.org/10.1051/jbio/2010011

357. Poldrack, R. A., Mumford, J. A., & Nichols, T. E. (2011). Statistical modeling: Single subject analysis. In Handbook of functional MRI Data Analysis (Cambridge University Press).

358. Podsakoff, P. M., MacKenzie, S. B., Lee, J. Y., & Podsakoff, N. P. (2003). Common method biases in behavioral research: a critical review of the literature and recommended remedies. *Journal of applied psychology, 88(5), 879.*

359. Poitrenaud, J. (1995). In HUGONOT-DIENER L. La consultation de gériatrie. *Masson*, 8–9.

360. Popa-Wagner, A., Buga, A.-M., Turner, R. C., Rosen, C. L., & Toescu, E. (2012). Cerebrovascular Disorders: Role of Aging. Journal of Aging Research, 2012. https://doi.org/10.1155/2012/128146

361. Price, C. J., Devlin, J. T., Moore, C. J., Morton, C., & Laird, A. R. (2005). Meta-analyses of object naming: Effect of baseline. *Human brain mapping*, *25*(1), 70-82.

362. Price, C. J. (2012). A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. *NeuroImage*, 62(2), 816–847. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.062

363. Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), 676–682. https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676

364. Raji, C. A., Eyre, H., Wei, S. H., Bredesen, D. E., Moylan, S., Law, M., … Vernooij, M. W. (2015). Hot Topics in Research: Preventive Neuroradiology in Brain Aging and Cognitive Decline. *American Journal of Neuroradiology*, 36(10), 1803–1809. https://doi.org/10.3174/ajnr.A4409

365. Rami, L., Serradell, M., Bosch, B., Caprile, C., Sekler, A., Villar, A., … Molinuevo, J. L. (2008). Normative data for the Boston Naming Test and the Pyramids and Palm Trees Test in the elderly Spanish population. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *30*(1), 1–6. http://doi.org/10.1080/13803390701743954

366. Ramscar, M., Hendrix, P., Shaoul, C., Milin, P., & Baayen, H. (2014). The Myth of Cognitive Decline: Non-Linear Dynamics of Lifelong Learning. *Topics in Cognitive Science*, *6*(1), 5–42. http://doi.org/10.1111/tops.12078

367. Raut, R. V., Nair, V. A., Sattin, J. A., & Prabhakaran, V. (2016). Hypercapnic evaluation of vascular reactivity in healthy aging and acute stroke via functional MRI. *NeuroImage: Clinical*, 12, 173–179. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.06.016

368. Raz, L., Knoefel, J., & Bhaskar, K. (2015). The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 36(1), 172–186. https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.164

369. Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., … Acker, J. D. (2005). Regional Brain Changes in Aging Healthy Adults: General Trends, Individual Differences and Modifiers. *Cerebral Cortex*, 15(11), 1676–1689. https://doi.org/10.1093/cercor/bhi044

370. Raz, N., & Rodrigue, K. M. (2006). Differential aging of the brain: Patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(6), 730–748. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.07.001

371. Raz, N., Rodrigue, K. M., & Acker, J. D. (2003). Hypertension and the brain: vulnerability of the prefrontal regions and executive functions. *Behavioral Neuroscience*, 117(6), 1169–1180. https://doi.org/10.1037/0735-7044.117.6.1169

372. Raz, N., Rodrigue, K. M., &Haacke, E. (2007). Brain Aging and Its Modifiers. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1097(1), 84-93.

373. Reich, T., & Rusinek, H. (1989). Cerebral cortical and white matter reactivity to carbon dioxide. *Stroke*, 20(4), 453–457. http://doi.org/10.1161/01.STR.20.4.453

374. Richiardi, J., Monsch, A. U., Haas, T., Barkhof, F., Van de Ville, D., Radü, E. W., … Haller, S. (2015). Altered cerebrovascular reactivity velocity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 36(1), 33–41. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.020

375. Riecker, A., Grodd, W., Klose, U., Schulz, J. B., Gröschel, K., Erb, M., … Kastrup, A. (2003). Relation between regional functional MRI activation and vascular reactivity to carbon dioxide during normal aging. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 23(5), 565–573. https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000056063.25434.04

376. Rodríguez-Aranda, C., Waterloo, K., Johnsen, S. H., Eldevik, P., Sparr, S., Wikran, G. C., … Vangberg, T. R. (2016). Neuroanatomical correlates of verbal fluency in early Alzheimer's disease and normal aging. *Brain and Language*, 155–156, 24–35. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2016.03.001

377. Roelofs, A. (1997). The WEAVER model of word-form encoding in speech production. *Cognition*, *64*(3), 249-284.

378. Roelofs, A., Meyer, A. S., & Levelt, W. J. M. (1998). A case for the lemma/lexeme distinction in models of speaking: Comment on Caramazza and Miozzo (1997). *Cognition*, 69(2), 219–230. https://doi.org/10.1016/S0010-0277(98)00056-0

379. Rogalski, Y., Peelle, J. E., & Reilly, J. (2011). Effects of perceptual and contextual enrichment on visual confrontation naming in adult aging. Journal Of Speech, *Language, And Hearing Research: JSLHR*, 54(5), 1349–1360. https://doi.org/10.1044/1092-4388(2011/10-0178)

380. Rombouts, S. A. R. B., Goekoop, R., Stam, C. J., Barkhof, F., & Scheltens, P. (2005). Delayed rather than decreased BOLD response as a marker for early Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 26(4), 1078–1085. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.03.022

381. Rossi, E., & Diaz, M. (2016). How aging and bilingualism influence language processing: Theoretical and neural models. *Linguistic Approaches to Bilingualism*, 6(1-2), 9–42. https://doi.org/10.1075/lab.14029.ros

382. Rostrup, E., Larsson, H. B. W., Toft, P. B., Garde, K., Thomsen, C., Ring, P., … Henriksen, O. (1994). Functional MRI of CO2 induced increase in cerebral perfusion. *NMR in Biomedicine*, 7(1-2), 29–34. https://doi.org/10.1002/nbm.1940070106

383. Rypma B and D'Esposito M (2000) Isolating the neural mechanisms of age-related changes in human working memory. *Nature neuroscience*, (3), 509-515.

384. Sailor, K., Antoine, M., Diaz, M., Kuslansky, G., & Kluger, A. (2004). The Effects of Alzheimer's Disease on Item Output in Verbal Fluency Tasks. *Neuropsychology*, 18(2), 306–314. https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.2.306

385. Salthouse, T. A. (1985). Speed of behavior and its implications for cognition. In J. E. Birren & K. W. Schaie (Eds.), *Handbook of the psychology of aging (2nd ed.),* 400–426.

386. Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, *103*(3), 403–428. http://doi.org/10.1037/0033-295X.103.3.403

387. Salthouse, T. A. (2000). Aging and measures of processing speed. *Biological Psychology*, *54*(1–3), 35–54. http://doi.org/10.1016/S0301-0511(00)00052-1

388. Salthouse, T. A. (2009). When does age-related cognitive decline begin?. *Neurobiology of aging*, *30*(4), 507-514.

389. Salthouse, T. A., Atkinson, T. M., & Berish, D. E. (2003). Executive functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults (English). J. Exp. Psychol., Gen., 132(4), 566–594.

390. Sawrie SM, Martin RC, Gilliam FG, Faught RE, Maton B, Hugg JW, Bush N, Sinclair K and Kuzniecky RI (2000) Visual confrontation naming and hippocampal function A neural network study using quantitative 1H magnetic resonance spectroscopy. *Brain*, (2000), 770-780.

391. Schneider, J. A., Aggarwal, N. T., Barnes, L., Boyle, P., & Bennett, D. A. (2009). The Neuropathology of Older Persons with and Without Dementia from Community versus Clinic Cohorts. Journal of Alzheimer's Disease : JAD, 18(3), 691–701. https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1227

392. Schneider, J. A., Wilson, R. S., Cochran, E. J., Bienias, J. L., Arnold, S. E., Evans, D. A., & Bennett, D. A. (2003). Relation of cerebral infarctions to dementia and cognitive function in older persons. Neurology, 60(7), 1082–1088. https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000055863.87435.B2

393. Schwartz, B. L., & Metcalfe, J. (2011). Tip-of-the-tongue (TOT) states: retrieval, behavior, and experience. *Memory & Cognition*, *39*(5), 737-749.

394. Seghier ML (2008) Laterality index in functional MRI: methodological issues. *Magnetic resonance imaging*, (26), 594-601.

395. Seghier, M. L., & Price, C. J. (2009). Dissociating functional brain networks by decoding the between-subject variability. *Neuroimage*, *45*(2), 349–359. http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.12.017

396. Seidenberg M, Geary E and Hermann B (2005) Investigating temporal lobe contribution to confrontation naming using MRI quantitative volumetrics. *Journal of the International Neuropsychological Society*, (11), 358-366.

397. Shadden, B. B. (1997). Discourse behaviors in older adults. *Seminars In Speech And Language*, *18*(2), 143-156.

398. Shafto, M. A., Burke, D. M., Stamatakis, E. A., Tam, P. P., & Tyler, L. K. (2007). On the tip-of-the-tongue: neural correlates of increased word-finding failures in normal aging. *Journal of cognitive neuroscience*, *19*(12), 2060-2070.

399. Shafto MA, Stamatakis EA, Tam PP and Tyler LK (2010) Word retrieval failures in old age: the relationship between structure and function. *Journal of Cognitive Neuroscience*, (2010), 1530-1540.

400. Sherman, E. M. S., Strauss, E., & Spellacy, F. (1997). Validity of the paced auditory serial addition test (pasat) in adults referred for neuropsychological assessment after head injury. *The Clinical Neuropsychologist*, 11(1), 34–45. https://doi.org/10.1080/13854049708407027

401. Sinka, L., Kövari, E., Gold, G., Hof, P. R., Herrmann, F. R., Bouras, C., & Giannakopoulos, P. (2010). Small Vascular and Alzheimer Disease-Related Pathologic Determinants of Dementia in the Oldest-Old. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 69(12), 1247–1255. https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181ffc3b9

402. Sobczyk, O., Battisti-Charbonney, A., Poublanc, J., Crawley, A. P., Sam, K., Fierstra, J., … Fisher, J. A. (2015). Assessing Cerebrovascular Reactivity Abnormality by Comparison to a Reference Atlas. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 35(2), 213–220. https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.184

403. Soble, J. R., Sordahl, J. A., Critchfield, E. A., Highsmith, J. M., González, D. A., Ashish, D., … McCoy, K. J. M. (2016). Slow and Steady Does Not Always Win the Race: Investigating the Effect of Processing Speed across Five Naming Tests. *Archives of Clinical Neuropsychology*. https://doi.org/10.1093/arclin/acw073

404. Spano, V. R., Mandell, D. M., Poublanc, J., Sam, K., Battisti-Charbonney, A., Pucci, O., … Mikulis, D. J. (2013). CO2 blood oxygen level-dependent MR mapping of cerebrovascular reserve in a clinical population: safety, tolerability, and technical feasibility. *Radiology*, 266(2), 592–598. https://doi.org/10.1148/radiol.12112795

405. Snyder, H., Feigenson, K., & Thompson-Schill, S. (2007). Prefrontal Cortical Response to Conflict during Semantic and Phonological Tasks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*(5), 761–775. http://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.5.761

406. Somberg, B. L., & Salthouse, T. A. (1982). Divided attention abilities in young and old adults. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *8*(5), 651–663. http://doi.org/10.1037/0096-1523.8.5.651

407. Stine-Morrow, E. A., & Miller, L. M. (2009). Aging, self-regulation, and learning from text. *Psychology of learning and motivation*, *51*, 255-296.

408. Sullivan, L. S. (2016). Speech and articulation rates of older New Zealand adults. Retrieved from http://ir.canterbury.ac.nz:80/handle/10092/11960

409. Tchistiakova, E., Anderson, N. D., Greenwood, C. E., & MacIntosh, B. J. (2014). Combined effects of type 2 diabetes and hypertension associated with cortical thinning and impaired cerebrovascular reactivity relative to hypertension alone in older adults. *NeuroImage: Clinical*, 5, 36–41. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.05.020

410. Thomas, B. P., Liu, P., Park, D. C., van Osch, M. J. P., & Lu, H. (2014). Cerebrovascular reactivity in the brain white matter: magnitude, temporal characteristics, and age effects. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 34(2), 242–247. https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.194

411. Thompson-Schill SL, D'Esposito M and Kan IP (1999) Effects of repetition and competition on activity in left prefrontal cortex during word generation. *Neuron*, *23*(3), 513-522.

412. Thornton, R., & Light, L. L. (2006). Language comprehension and production in normal aging. *Handbook of the psychology of aging*, *6*, 261-287.

413. Toledo, J. B., Arnold, S. E., Raible, K., Brettschneider, J., Xie, S. X., Grossman, M., … Trojanowski, J. Q. (2013). Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain*, 136(9), 2697–2706. https://doi.org/10.1093/brain/awt188

414. Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *19*(2), 203–214. http://doi.org/10.1016/S0887-6177(03)00039-8

415. Townsend, J., Adamo, M., &Haist, F. (2006). Changing channels: An fMRI study of aging and cross-modal attention shifts. *NeuroImage*, *31*(4), 1682–1692. http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.045

416. Tremblay, P., St. Dick, A., & Small, S. L. (2011). New insights into the neurobiology of language from functional brain imaging. *In Brain Mapping*. From Neural Basis of Cognition to Surgical Applications (Springer-Verlag/Wien).

417. Tsang, H.-L., & Lee, T. M. C. (2003). The effect of ageing on confrontational naming ability. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 18(1), 81–89. https://doi.org/10.1016/S0887-6177(01)00184-6

418. Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. *Organization of Memory. London: Academic*, *381*(e402), 4.

419. Tun, P. A., Wingfield, A., Stine, E. A., &Mecsas, C. (1992). Rapid speech processing and divided attention: Processing rate versus processing resources as an explanation of age effects. *Psychology and Aging*, *7*(4), 546–550. http://doi.org/10.1037/0882-7974.7.4.546

420. Turner, G. R., &Spreng, R. N. (2012). Executive functions and neurocognitive aging: dissociable patterns of brain activity. *Neurobiology of Aging*, *33*(4), 826.e1–826.e13. http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.005

421. Tyler, L. K., Shafto, M. A., Randall, B., Wright, P., Marslen-Wilson, W. D., & Stamatakis, E. A. (2009). Preserving Syntactic Processing across the Adult Life Span: The Modulation of the Frontotemporal Language System in the Context of Age-Related Atrophy. *Cerebral Cortex*, bhp105. https://doi.org/10.1093/cercor/bhp105

422. Tzourio-Mazoyer, N., Joliot, M., Marie, D., & Mazoyer, B. (2016). Variation in homotopic areas' activity and inter-hemispheric intrinsic connectivity with type of language lateralization: An FMRI study of covert sentence generation in 297 healthy volunteers. *Brain Structure & Function*, 221(5), 2735–2753. https://doi.org/10.1007/s00429-015-1068-x

423. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B and Joliot M (2002) Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*, (15), 273-289.

424. Ullman, M. T., &Pierpont, E. I. (2005). Specific Language Impairment is not Specific to Language: the Procedural Deficit Hypothesis. *Cortex*, *41*(3), 399–433. http://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70276-4

425. Valente, A., & Laganaro, M. (2015). Ageing effects on word production processes: an ERP topographic analysis. *Language, Cognition & Neuroscience*, 30(10), 1259–1272. https://doi.org/10.1080/23273798.2015.1059950

426. Vandenbulcke, M., Peeters, R., Dupont, P., Van Hecke, P., & Vandenberghe, R. (2007). Word reading and posterior temporal dysfunction in amnestic mild cognitive impairment. *Cerebral Cortex*, *17*(3), 542-551.

427. van Gelderen, P., de Zwart, J. a., & Duyn, J. h. (2008). Pittfalls of MRI measurement of white matter perfusion based on arterial spin labeling. *Magnetic Resonance in Medicine*, 59(4), 788–795. https://doi.org/10.1002/mrm.21515

428. Veldsman, M., Cumming, T., & Brodtmann, A. (2015). Beyond BOLD: optimizing functional imaging in stroke populations. *Human Brain Mapping*, 36(4), 1620–1636. https://doi.org/10.1002/hbm.22711

429. Vellas B and Michel B (2002) "Les 5 mots", épreuve simple et sensible pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. *La presse médicale*, 31(36), 1696-1699.

430. Vemuri, P., Lesnick, T. G., Przybelski, S. A., Knopman, D. S., Preboske, G. M., Kantarci, K., … Jack, C. R. (2015). Vascular and amyloid pathologies are independent predictors of cognitive decline in normal elderly. Brain, awu393. https://doi.org/10.1093/brain/awu393

431. Venneri, A., Forbes-Mckay, K. E., & Shanks, M. F. (2005). Impoverishment of spontaneous language and the prediction of Alzheimer's disease. *Brain*, *128*(4), E27-E27.

432. Venneri, A., McGeown, W. J., Hietanen, H. M., Guerrini, C., Ellis, A. W., & Shanks, M. F. (2008). The anatomical bases of semantic retrieval deficits in early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 46(2), 497–510. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.08.026

433. Verhaegen, C., & Poncelet, M. (2013). Changes in Naming and Semantic Abilities With Aging From 50 to 90 years. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 19(02), 119–126. https://doi.org/10.1017/S1355617712001178

434. Verhaeghen, P. (2003). Aging and vocabulary score: A meta-analysis. *Psychology and Aging*, *18*(2), 332–339. http://doi.org/10.1037/0882-7974.18.2.332a

435. Verny, M., Moyse, E., & Krantic, S. (2015). Successful Cognitive Aging: Between Functional Decline and Failure of Compensatory Mechanisms. *BioMed Research International*, 2015. https://doi.org/10.1155/2015/367407

436. Villien, M., Bouzat, P., Rupp, T., Robach, P., Lamalle, L., Troprès, I., … Verges, S. (2013). Changes in cerebral blood flow and vasoreactivity to CO2 measured by arterial spin labeling after 6days at 4350m. *NeuroImage*, 72, 272–279. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.01.066

437. Vitali P, Abutalebi J, Tettamanti M, Rowe J, Scifo P, Fazio F, Cappa SF and Perani D (2005) Generating animal and tool names: An fMRI study of effective connectivity. *Brain and Language*, (93), 32-45.

438. Vlček, K., & Laczó, J. (2014). Neural correlates of spatial navigation changes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 89. http://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00089

439. Wang, J., Alsop, D. C., Li, L., Listerud, J., Gonzalez-At, J. B., Schnall, M. D., & Detre, J. A. (2002). Comparison of quantitative perfusion imaging using arterial spin labeling at 1.5 and 4.0 Tesla. *Magnetic Resonance in Medicine*, 48(2), 242–254. http://doi.org/10.1002/mrm.10211

440. Wang, J. C., & Bennett, M. (2012). Aging and Atherosclerosis Mechanisms, Functional Consequences, and Potential Therapeutics for Cellular Senescence. *Circulation Research*, 111(2), 245–259. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.261388

441. Warrington EK and Shallice T (1984) Category specific semantic impairments. *Brain*, (107), 829-853.

442. Welch, L. W., Doineau, D., Johnson, S., & King, D. (1996). Educational and Gender Normative Data for the Boston Naming Test in a Group of Older Adults. *Brain and Language*, *53*(2), 260–266. http://doi.org/10.1006/brln.1996.0047

443. Werheid, K., Hoppe, C., Thöne, A., Müller, U., Müngersdorf, M., & von Cramon, D. Y. (2002). The Adaptive Digit Ordering Test: Clinical application, reliability, and validity of a verbal working memory test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *17*(6), 547–565. http://doi.org/10.1016/S0887-6177(01)00134-2

444. Weschler, D. (1997). Weschler adult intelligence scale-III. *New York: Psychological Corporation*.

445. West, R. L. (1996). An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological Bulletin*, *120*(2), 272–292. http://doi.org/10.1037/0033-2909.120.2.272

446. West, R. L. (2000). In defense of the frontal lobe hypothesis of cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *6*(06), 727–729.

447. Wierenga, C. E., Benjamin, M., Gopinath, K., Perlstein, W. M., Leonard, C. M., Rothi, L. J. G., … Crosson, B. (2008). Age-related changes in word retrieval: Role of bilateral frontal and subcortical networks. *Neurobiology of Aging*, *29*(3), 436–451. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.10.024

448. Wirth, M., Jann, K., Dierks, T., Federspiel, A., Wiest, R., & Horn, H. (2011). Semantic memory involvement in the default mode network: A functional neuroimaging study using independent component analysis. *NeuroImage*, *54*(4), 3057–3066. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.039

449. Wirth, M., Binette, A. P., Brunecker, P., Köbe, T., Witte, A. V., & Flöel, A. (2016). Divergent regional patterns of cerebral hypoperfusion and gray matter atrophy in mild cognitive impairment patients. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 0271678X16641128. https://doi.org/10.1177/0271678X16641128

450. Wolk, D. A., & Detre, J. A. (2012). Arterial Spin Labeling MRI: An Emerging Biomarker for Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Conditions. *Current Opinion in Neurology*, 25(4), 421–428. https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328354ff0a

451. Wong, E. C., Buxton, R. B., & Frank, L. R. (1998). A theoretical and experimental comparison of continuous and pulsed arterial spin labeling techniques for quantitative perfusion imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 40(3), 348–355. https://doi.org/10.1002/mrm.1910400303

452. Yang, H. (2013). The case for being automatic: introducing the automatic linear modeling (LINEAR) procedure in SPSS statistics. Multiple Linear Regression Viewpoints, 39(2), 27-37.

453. Yezhuvath, U. S., Lewis-Amezcua, K., Varghese, R., Xiao, G., & Lu, H. (2009). On the assessment of cerebrovascular reactivity using hypercapnia BOLD MRI. *NMR in Biomedicine*, 22(7), 779–786. https://doi.org/10.1002/nbm.1392

454. Yezhuvath, U. S., Uh, J., Cheng, Y., Martin-Cook, K., Weiner, M., Diaz-Arrastia, R., … Lu, H. (2012). Forebrain-dominant deficit in cerebrovascular reactivity in Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Aging*, 33(1), 75–82. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.02.005

455. Zacks, R. T., & Hasher, L. (2006). Aging and Long-Term Memory: Deficits Are Not lnevitable. In *Lifespan Cognition: Mechanisms of Change, 162*.

456. Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *67*(6), 361–370. http://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716

457. Zlokovic, B. V. (2005). Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. *Trends in Neurosciences*, 28(4), 202–208. http://doi.org/10.1016/j.tins.2005.02.001

458. Zonneveld, H. I., Loehrer, E. A., Hofman, A., Niessen, W. J., van der Lugt, A., Krestin, G. P., … Vernooij, M. W. (2015). The bidirectional association between reduced cerebral blood flow and brain atrophy in the general population. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 35(11), 1882–1887. https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.157

Liste Figures

Figure 1. Ilustration du modèle à double voies de Hickok & Poeppel (2000, 2004, 2007). 17
Figure 2. Etapes de la production lexicale selon le modèle de Levelt (1999). 21
Figure 3. Représentation schémtique des étapes de production lexicale (à droite de la figure) et de leurs substarats anatomo-fonctionnels (à gauche de la figure) au niveau cérébral (Indefrey & Levelt, 2004). 22
Figure 4. Représentation schémtique des régions cérébrales impliquées spécifiquement dans la tâche de dénomination d'images (en vert), de fluence verbale (en bleu), ainsi que les régions cérébrales impliquées dans les processus communs aux deux tâches (en rouge) sur la figure (Indefrey & Levelt, 2004). 24
Figure 5. Localisations de mille cent trente cinq régions cérébrales impliquées dans le réseau de traitement sémantique dans 120 études en IRMf (Binder et al., 2009)... 36
Figure 6. Activations fonctionnelles à une tâche de dénomination d'images ches des participants sains (a) le patient RC avant la thérapie langière (b) et le patient RC après la thérapie langière (Léger et al., 2002). 38
Figure 7. Représentation schématique du polygone de Willis (à gauche) et des térritoires vasculaires principaux (à droite). 43
Figure 8. Schéma illustrant l'arborescence artériolaire allant de l'artère piale aux capillaires, les systèmes d'innervation extrinsèque (encadré en rouge) et intrinsèque (encadré en bleu), et l'espace de Virchow-Robin (encadré en vert) (adapté de Hamel, 2006). 46
Figure 9. Caractéristiques de la réponse hémodynaique (Poldrack, Mumford, & Nichols, 2011). 51
Figure 10. Représentation schématique des zones d'imagerie et de marquage en CAS/PCASL et PASL (Alsop et al., 2015). 54
Figure 11. Évolution de la réponse vasculaire mesurée en BOLD et en ASL (CBF) en fonction de la tension vasculaire (conditions hypo normo et hypercapnique). 58
Figure 12. Représentation schématique du lien entre les atteintes vasculaires et les atteintes vasculaires (Corriveau et al., 2016). 63
Figure 13. Evolution de la perfusion basale dans le vieillissement normal et dans le vieillissement accompagné de facteurs de risques vasculaires. CATCH est le seuil de perfusion de (40 mL/100g/min) en dessous duquel des troubles cognitifs peuvent apparaître (de la Torre, 2013). 68
Figure 14. Résultats d'activation en IRMf à une tâche d'encodage chez des participants âgés avant (panneau du haut) et après correction du signal BOLD par les données de vasoréactivité cérébrale (panneau du bas). Les zones rouges sont les régions pour lesquelles il y a eu une augementation d'activation avec l'âge. Les zones bleues sont les régions pour lesquelles il y a eu une diminution d'activation avec l'âge (P. Liu et al., 2013). 72
Figure 15. Signes cliniques et atteintes anatomiques associés aux étapes de la maladie d'Alzheimer (Becker, 2015) 177

Annexes

1 Annexe 1 : Bilan Neuropsychologique

Le bilan neuropsychologique était composé de tests standardisés et validés sur une population adulte saine (de plus de18 ans), et qui sont utilisés en pratique clinique. Les scores obtenus par les participants ont été interprétés par une neuropsychologue, selon les normes établies pour chaque test. Ces tests visaient à évaluer différents domaines cognitifs comme le domaine verbal, la mémoire et les fonctions exécutives.

Les **capacités verbales** ont été évaluées par deux tests : ***(i) L'échelle de vocabulaire du Mill Hill*** **(Deltour, 1993)**: Ce test d'intelligence verbale est composé de deux parties: une partie A qui consiste à donner des définitions à une liste de mots, et une partie B qui consiste à choisir le synonyme d'un mot parmi 6 propositions, sur une liste totale de 35 mots (nous n'avons utilisé que la partie B par manque de temps) ; ainsi que le **(ii) Test des automatismes verbaux de Beauregard (AVB, Beauregard, 1971):** Ce test consiste à compléter une expression connue. L'expérimentateur donne le début d'une expression, par exemple : « La cigale et la… », et le participant doit donc répondre « fourmi ». Ce test contient 40 items, et doit être arrêté au bout de trois échecs consécutifs. Chaque item réussi est coté un point, le score total est ensuite calculé puis rapporté à une grille de Q.I.

Les **fonctions frontales** ont été évaluées par trois tests : **(i) Test du Trail Making Test (TMT, Tombaugh, 2004) :** Ce test consiste à relier des chiffres disposés en désordre sur une page (sous-test A), et en alternance avec des lettres (sous-test B), dans un ordre croissant. Ce test est donc une épreuve psychomotrice permettant d'évaluer les capacités de prospection visuelle et attentionnelles (TMT-A), ainsi que la flexibilité mentale, l'inhibition et les fonctions exécutives de façon générale (TMT-B). Nous avons utilisé ce test comme tâche distractive lors de l'administration du test des 5 mots de Dubois (voir plus loin dans cette section) ; **(ii) Mémoire des chiffres (empan) en ordre direct, inverse et croissant (Hoppe, Müller, Werheid, Thöne, & von Cramon, 2000; Werheid et al., 2002) :** Lors de ce test, le sujet doit rappeler des séries de chiffres premièrement dans l'ordre, afin d'évaluer la mémoire à court terme, ensuite en ordre inverse puis croissant, afin d'évaluer la mémoire de travail. Ce test peut être également utile à la détection de troubles exécutifs, puisqu'il fait appel aussi aux

capacités d'élaborer des stratégies de mémorisation des chiffres ; **(iii) Batterie Rapide d'Évaluation Frontale (BREF, Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon, 2000) :** Cette batterie a été conçue pour une évaluation rapide des fonctions exécutives, et elle est spécifique du syndrome frontal. Le test est composé de 6 items (6 composantes des fonctions exécutives): similitudes, évocation lexicale, séquences motrices, consignes conflictuelles, inhibition en tâche Go-No-Go, et comportement de préhension. Cependant, en cas d'échec, ce test doit être complété par une autre batterie de tests avant de conclure à un déficit exécutif.

De plus, nous avons testé le fonctionnement cognitif global grâce au **Mini Mental State Evaluation (MMSE, Folstein M.F., Folstein S.E, 2003) :** ce test d'évaluation des fonctions cognitives générales a été conçu pour le dépistage rapide des déficits cognitifs, sans toutefois être un test de diagnostic d'une maladie telle que la maladie d'Alzheimer. Ce test prend en compte l'âge et le niveau socio-culturel du sujet, et évalue 6 aspects : l'orientation, l'apprentissage, l'attention et le calcul, le rappel, le langage, et les praxies constructives. Le score est calculé sur un total de 30 points, et un score < 24 points est considéré anormal. N

ous avons également tenu compte du niveau d'anxiété et de dépression grâce à l'échelle **Hospital Anxiety and Depression scale (HAD, Zigmond & Snaith, 1983)**: cette échelle d'évaluation de l'anxiété et de la dépression, généralement présentes chez les personnes âgées en contexte d'évaluation neuropsychologique. Elle comporte 14 questions : 7 concernant l'anxiété et 7 concernant la dépression. Le participant répond de 0 à 3 selon la pertinence de l'énoncé. Si le score est inférieur ou égal à 7, le trouble anxieux ou dépressif est considéré absent. S'il est compris entre 8 et 10, le trouble est considéré douteux. S'il est supérieur ou égal à 11 le trouble est probable.

La **mémoire épisodique** a été évaluée par le test d'apprentissage et de rappel avec **les 5 mots de Dubois (Dubois et al., 2002)** : ce test rapide, dont l'intérêt clinique est l'identification du syndrome hippocampique et le contrôle de l'encodage, consiste à faire apprendre au participant une liste de 5 mots, puis de lui demander de rappeler immédiatement cette liste. Ensuite, une tâche distractive est administrée durant 3 à 5 minutes (en l'occurrence le TMT), puis on redemande encore la liste de mots. Le score total d'apprentissage et de mémoire doit être égal à 10.

Enfin, les participants ont également répondu au **Questionnaire de McNair (McNair and Kahn 1983):** ce questionnaire subjectif des plaintes mnésiques donne une indication sur les difficultés cognitives et mnésiques en particulier. Il existe différentes versions de ce questionnaire avec 15 ou 16 questions. Le participant doit choisir pour chaque question une note entre 0 et 3. Si le score global est supérieur à 15 points, alors il existe une plainte mnésique chez le participant.

2 Annexe 2 : Matériel supplémentaire Étude 1

Supplementary Material for the manuscript: "Behavioral evidence for a differential modulation of semantic processing and lexical production by aging. A full linear mixed-effects modeling approach"

Boudiaf N, Laboissière R, Cousin E, Fournet N, Krainik A, & Baciu M

2016-05-26 [c520a5f]

1 Introduction

This document contains the code of the data processing and statistical analysis, as well as the numerical results and figures of the study mentioned in the title. It was generated in Org mode for Emacs using the R statistical software.

2 Processing the raw behavioral data

We first read the raw data and show the data frame structure:

```
data.raw <- read.csv ("semvie.csv", sep = ";", dec = ",")
str (data.raw)
```

```
'data.frame': 72 obs. of  30 variables:
 $ sujets          : Factor w/ 72 levels "S01F76","S02M61",..: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ...
 $ groupe            : int  3 2 3 3 2 2 3 3 3 1 ...
 $ age               : int  76 61 73 74 67 60 71 78 71 34 ...
 $ sexe              : Factor w/ 2 levels "F","M": 1 2 1 1 1 1 1 2 2 2 ...
 $ nbBR_PN           : int  79 79 79 78 79 80 78 NA 79 80 ...
 $ TR_PN             : num  875 713 949 1211 828 ...
 $ nbBR_CJ           : int  23 23 24 24 23 24 22 24 24 24 ...
 $ TR_CJ             : num  428 671 521 592 507 ...
```


For Peer Review Only

```
$ nbBR_NJ           : int  47 47 47 46 47 47 48 47 48 48 ...
$ TR_NJ             : num  591 785 685 814 717 ...
$ nbBR_PC           : int  49 50 48 39 47 47 48 46 50 48 ...
$ TR_PC             : num  2121 1739 2709 3252 2514 ...
$ AVB_score         : int  35 35 35 34 33 34 36 38 37 12 ...
$ AVB_QI            : int  127 127 127 125 122 125 130 135 132 70 ...
$ MillHill          : int  43 38 41 35 27 42 40 42 38 34 ...
$ NSC               : int  4 4 4 3 4 4 4 4 4 4 ...
$ MMSE              : int  26 29 29 29 28 30 29 30 30 30 ...
$ HADanx            : int  5 5 7 7 8 6 6 6 7 10 ...
$ HADdep            : int  3 4 2 2 5 3 2 4 5 2 ...
$ MotsDubois        : int  10 10 10 10 9 10 10 10 10 10 ...
$ TMTA_tps          : int  38 31 46 83 33 36 60 57 56 53 ...
$ TMTA_note         : int  7 8 6 4 8 7 5 5 5 6 ...
$ TMTB_tps          : int  143 119 106 180 76 87 129 77 70 75 ...
$ TMTB_note         : int  4 5 5 4 7 7 4 7 8 7 ...
$ EmpanChiffre_score: int  32 20 26 20 24 25 23 27 25 24 ...
$ EmpanChiffre_note : int  16 8 12 9 10 11 11 14 12 8 ...
$ FluCat_score      : int  32 16 22 20 29 18 25 25 40 16 ...
$ BREF              : int  18 16 11 15 16 18 18 18 14 17 ...
$ McNair            : int  25 24 21 27 18 18 19 13 18 10 ...
$ IADLE             : int  10 9 10 8 9 9 14 8 9 12 ...
```

The task name codes are:

- CJ: color judgment (red or blue)
- NJ: numerical judgment (even or odd)
- PN: picture naming (DO80 task)
- PC: picture categorization (pyramid/palm/tree task)

```
task.names <- c ("CJ", "NJ", "PN", "PC")
```

2.1 Reaction times

The data.frame `data.raw` contains reaction time mean values that are suspect. We will compute them directly from the files containing the reaction times for each trial in the behavioral experiments. For the CJ, NJ, and PC tasks, the data for all subjects are containing in task-specific Excel files. Each file in this file is a copy of the output of the E-prime protocol. For the PN file, a specific Excel file is provided. The CSV files are generated from the Excel files in the `raw-data/` directory:

For Peer Review Only

```
make -C raw-data
```

We create the vectors that will be added to the `data.raw` data.frame, containing the mean, median, and the mean value computed after logarithmic transformation, as well as a vector with the number of correct responses.

```
tr.mean <- tr.median <- tr.meanlog <- ncr <- list ()
nb.subj <- nrow (data.raw)
for (t in task.names)
    (tr.mean [[t]] <- tr.median [[t]] <- tr.meanlog [[t]] <- ncr [[t]]
     <- rep (NA, nb.subj))
```

We first process the subject files for tasks CJ, NJ, and PC. For each file found in the directory, we first identify the participant number (column `Subject`) and, if he/she is included in the the study (i.e., if his/her code is present in `data.raw$sujets`, then we proceed with the computation. The accuracy is available in a column ending with `ACC` and the reaction time in a column ending with `RT`.

```
trial.dir <- "raw-data"
for (t in c ("CJ", "NJ", "PC")) {
    for (f in list.files (trial.dir,
                          pattern = sprintf ("eprime-%s-..\\.csv", t))) {
        d <- read.csv (file.path (trial.dir, f))
        i <- grep (sprintf ("^S%02d", d$Subject [1]), data.raw$sujets)
        if (length (i) > 0) {
            col.acc <- grep ("ACC$", names (d))
            acc <- d [, col.acc]
            ncr [[t]] [i] <- sum  (acc)
            idx <- which (acc == 1)
            col.tr <- grep ("RT$", names (d))
            tr <- d [idx, col.tr]
            tr.mean [[t]] [i] <- mean (tr)
            tr.median [[t]] [i] <- median (tr)
            tr.meanlog [[t]] [i] <- exp (mean (log (tr)))
        }
    }
}
```

The file for task PN has a special structure. All the participants are included in the same spreadsheet:

```
d <- read.csv (file.path (trial.dir, "tr-PN.csv"), fileEncoding = "latin1")
max.row <- 81
for (i in seq (1, nb.subj)) {
    s <- data.raw$sujets [i]
    idx <- which (s == names (d))
    if (length (idx) == 0)
        next
    tr <- as.numeric (gsub (",", ".", as.character (d [2 : max.row, idx])))
    n <- length (which (! is.na (tr)))
    if (n > 0) {
        ncr$PN [i] <-  n
        tr.mean$PN [i] <- mean (tr, na.rm = TRUE)
        tr.median$PN [i] <- median (tr, na.rm = TRUE)
        tr.meanlog$PN [i] <- exp (mean (log (tr), na.rm = TRUE))
    }
```

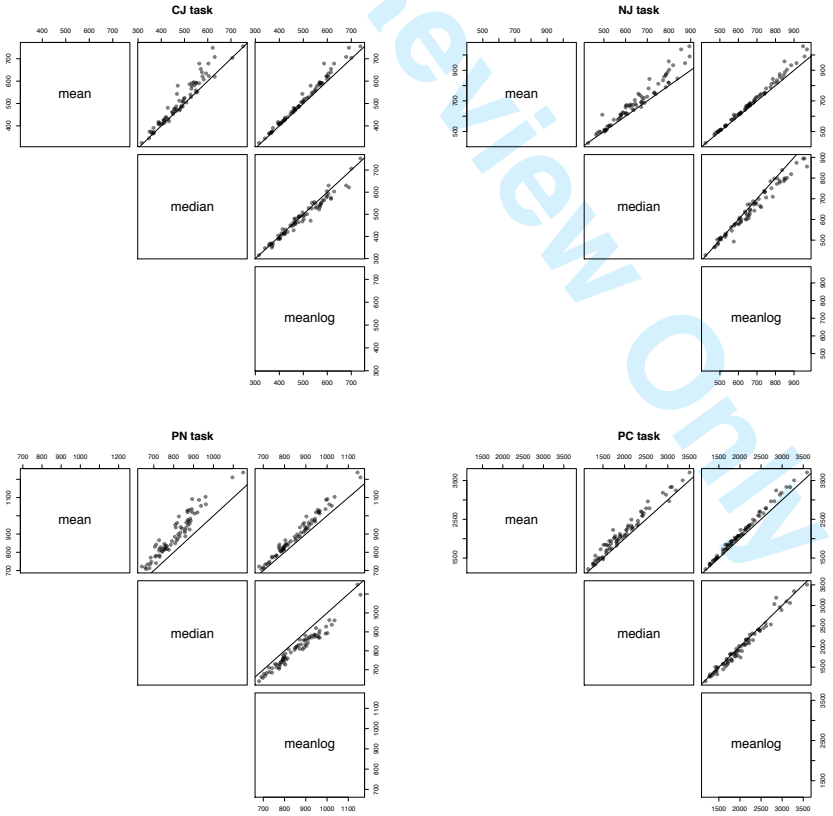
```
}
```

We finally store the TR and NCR vectors obtained above in the `data.raw` data frame:

```
for (t in task.names) {
    data.raw [[sprintf ("tr.mean.%s", t)]] <- tr.mean [[t]]
    data.raw [[sprintf ("tr.median.%s", t)]] <- tr.median [[t]]
    data.raw [[sprintf ("tr.meanlog.%s", t)]] <- tr.meanlog [[t]]
    data.raw [[sprintf ("ncr.%s", t)]] <- ncr [[t]]
}
```

We use scatter plots for showing the relationship among the three ways of summarizing the TR measurements:

```
for (t in task.names) {
    tr <- data.frame (mean = tr.mean [[t]], median = tr.median [[t]],
                      meanlog = tr.meanlog [[t]])
    pdf (file = sprintf ("tr-measures-%s.pdf", t))
    pairs (tr, lower.panel = NULL, main = sprintf ("%s task", t),
           panel = function (x,y) {
               points (x, y, pch = 19, col = "#00000080")
               abline(0,1)
           })
    dummy <- dev.off ()
}
```



For Review Only

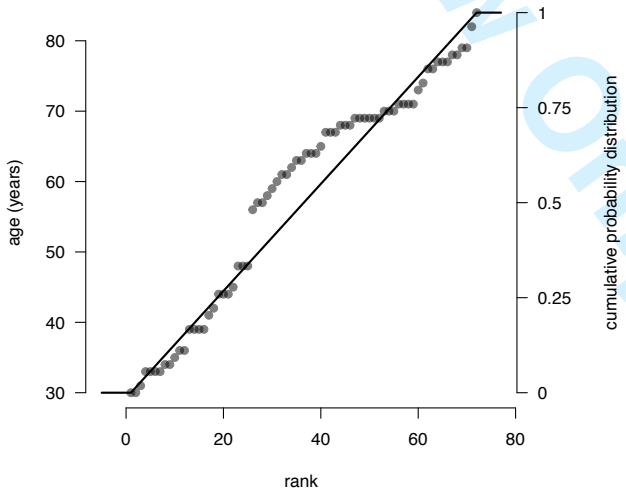
2.2 Age distribution

Let us check whether the ages in the population follow closely a uniform distribution. Being uniformly distributed is not a requirement for the further analysis, but it ensures that that are no clear age groups in the population.

```
summary (data.raw$age)
cat ("Standard deviation:\n")
sd (data.raw$age)
```

```
   Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
  30.00   43.50   63.50   58.26   70.00   84.00
Standard deviation:
[1] 16.0378
```

```
min.age <- min (data.raw$age)
max.age <- max (data.raw$age)
nb.subj <- nrow (data.raw)

pdf (file = "ages.pdf", width = 6, height = 5)
par (mar = c (5, 4, 0, 5) + 0.1)
plot (c (-5, 1, nb.subj + c (0, 5)),
      c (rep (min.age, 2), rep (max.age, 2)),
      xlab = "rank", ylab = "age (years)", las = 1, bty = "n",
      type = "l", lwd  = 2)
points (sort (data.raw$age), pch = 19, col = "#00000080")
axis (4, at = seq (min.age, max.age, length.out = 5),
      labels = seq (0, 1, by = 0.25), las = 1)
axis (4, at = mean (c (min.age, max.age)), line = 3, tick = FALSE,
      labels = "cumulative probability distribution")
dummy <- dev.off ()
```



This is the result of the Kolmogorov-Smirnov test under the null hypothesis that the ages are uniformly distributed between the minimum and maximum values in the population:

```
ks.test (data.raw$age,
         function (x) punif (x, min = min.age, max = max.age))
```

```
One-sample Kolmogorov-Smirnov test

data:  data.raw$age
D = 0.14352, p-value = 0.103
alternative hypothesis: two-sided

Warning message:
In ks.test(data.raw$age, function(x) punif(x, min = min.age, max = max.age)) :
  ties should not be present for the Kolmogorov-Smirnov test
```

The null hypothesis of uniform distribution cannot be rejected ($p > 0.10$).

2.3 Data reorganization

The data on RT and number of good responses are now organized in the long format (one measurement per line) for further analysis. The RT for each subject in each task is obtained by averaging the logarithm-transformed values.

```
subject <- task <- age <- reaction.time <- nb.success <- c ()
for (subj in levels (data.raw$sujets))
    for (t in task.names) {
        subj.idx <- which (data.raw$sujets == subj)
        subject <- c (subject, as.character (subj))
        age <- c (age, data.raw$age [subj.idx])
        task <- c (task, t)
        reaction.time <- c (reaction.time,
                            data.raw [subj.idx,
                                      sprintf ("tr.meanlog.%s", t)])
        nb.success <- c (nb.success,
                         data.raw [subj.idx,
                                   sprintf ("ncr.%s", t)])
    }

data.df <- data.frame (subject = subject, age = age,
                       task = factor (task, levels = task.names),
                       reaction.time = reaction.time,
                       nb.success = nb.success)
str (data.df)
```

```
'data.frame': 288 obs. of  5 variables:
 $ subject     : Factor w/ 72 levels "S01F76","S02M61",..: 1 1 1 1 2 2 2 2 3 3 ...
 $ age          : int  76 76 76 76 61 61 61 61 73 73 ...
```

```
 $ task         : Factor w/ 4 levels "CJ","NJ","PN",..: 1 2 3 4 1 2 3 4 1 2 ...
 $ reaction.time: num  424 580 855 2047 628 ...
 $ nb.success   : int  23 47 79 49 23 47 79 50 24 47 ...
```

We will change the age variable such that its minimum value is equal to zero. This will allow a straightforward interpretation of the intercept coefficients of the linear model.

```
min.age <- min (data.df$age)
data.df$age <- data.df$age - min.age
```

Finally, note that there is one missing RT measurement:

```
idx <- which (is.na (data.df$reaction.time))
data.df [idx, ]
```

```
   subject age task reaction.time nb.success
31   S08M78  48   PN            NA         NA
```

3 Neuropsychological tests

```
ci.resp <- function (fm, vi.pred, level) {
    crit.val <- qnorm (0.5 + level / 2)
    vd.pred <- predict (fm, vi.pred, type = "link", se.fit = TRUE)
    se <- crit.val * vd.pred$se.fit
    linkinv <- fm$family$linkinv
    fit <- vd.pred$fit
    list (fit = linkinv (fit),
          upr = linkinv (fit + se),
          lwr = linkinv (fit - se))
}
```

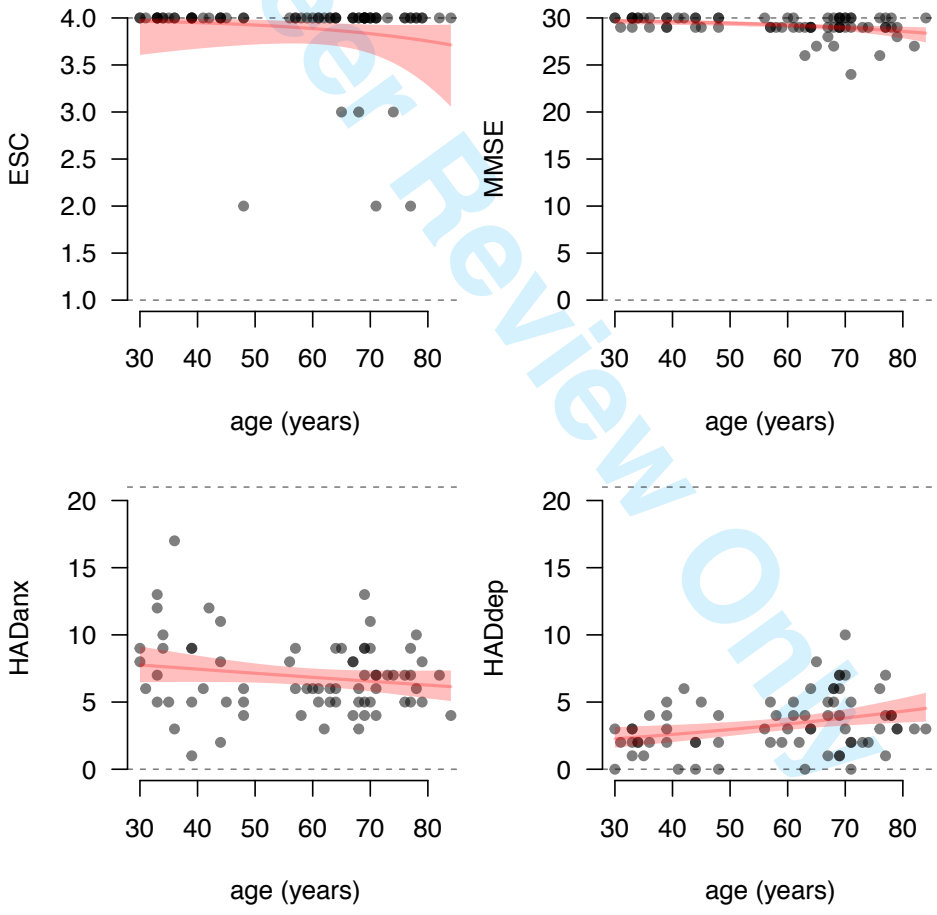
```
age <- data.raw$age
age.pred <- seq (min.age, max.age)
nb.ages <- length (age.pred)
tex.file <- "fit-tests.tex"
cat ("\\begin{center}\n", file = tex.file)
column <- 0
nb.columns <- 2
fig.width <- 0.9 / nb.columns
neuropsy.ci <- list ()
neuropsy <- read.csv ("neuropsy.csv")
test.names <- as.character (neuropsy$test [which (! neuropsy$test
                                                  %in% c (task.names,
                                                          "FluCat_score",
                                                          "IADLE",
                                                          "AVB_score"))])
lab.corresp <- list (NSC = "ESC",
                     MMSE = "MMSE",
                     HADanx = "HADanx",
                     HADdep = "HADdep",
                     MotsDubois = "5WD",
                     TMTA_note = "TMT-A",
```

```
                    TMTB_note = "TMT-B",
                    EmpanChiffre_score = "DS␣raw",
                    EmpanChiffre_note = "DS␣normalized",
                    BREF = "FAB",
                    McNair = "McNair",
                    MillHill = "Mill-Hill",
                    AVB_QI = "VAB␣IQ")

for (t in test.names) {
    idx <- which (neuropsy$test == t)
    min.score <- neuropsy$score.min [idx]
    max.score <- neuropsy$score.max [idx]
    d.score <- max.score - min.score
    score <- data.raw [[t]]
    score.norm <- (score - min.score) / (max.score - min.score)

    fm <- glm (score.norm ~ age, family = quasibinomial)
    score.pred <- ci.resp (fm, data.frame (age = age.pred), 0.95)

    pdf.file <- sprintf ("fit-%s.pdf", t)
    pdf (file = pdf.file, height = 3, width = 3)
    par (mar = c (5, 4, 0, 0) + 0.1)
    plot (age, score, pch = 19, col = "#00000080", las = 1,
          bty = "n", xlab = "age␣(years)", ylab = lab.corresp [[t]],
          ylim = c (min.score, max.score), cex = 0.8)
    abline (h = c (min.score, max.score), col = "#00000080", lty = 2)
    lines (age.pred, d.score * score.pred$fit + min.score,
           lwd = 2, col = "#ff000040")
    polygon (c (age.pred, rev (age.pred)),
             d.score * c (score.pred$upr, rev (score.pred$lwr)) + min.score,
             border = NA, col = "#ff000040")
    dummy <- dev.off ()

    cat (sprintf ("\\includegraphics[width=%f\\linewidth]{%s}%s\n",
                  fig.width, pdf.file,
                  ifelse (column + 1 == nb.columns, "\\\\", "")),
         file = tex.file, append = TRUE)
    column <- (column + 1) %% nb.columns

    young <- c (score.pred$lwr [1], score.pred$fit [1], score.pred$upr [1])
    old <- c (score.pred$lwr [nb.ages], score.pred$fit [nb.ages],
              score.pred$upr [nb.ages])

    cat (sprintf ("Task␣%s\n", t))
    label <- "Estimate␣and␣CI␣(%d␣ans)␣=␣%.3f␣[%.3f,␣%.3f]"
    format <- sprintf ("\n%s\n%s\n\n", label, label)
    cat (sprintf (format,
                  min.age, d.score * young [2] + min.score,
                  d.score * young [1] + min.score,
                  d.score * young [3] + min.score,
                  max.age, d.score * old [2] + min.score,
                  d.score * old [1] + min.score,
                  d.score * old [3] + min.score))

    neuropsy.ci [[t]] <- list (young = young, old = old,
                               limits = c (min.score, max.score))

}

cat ("\\end{center}\n", file = tex.file, append = TRUE)
```

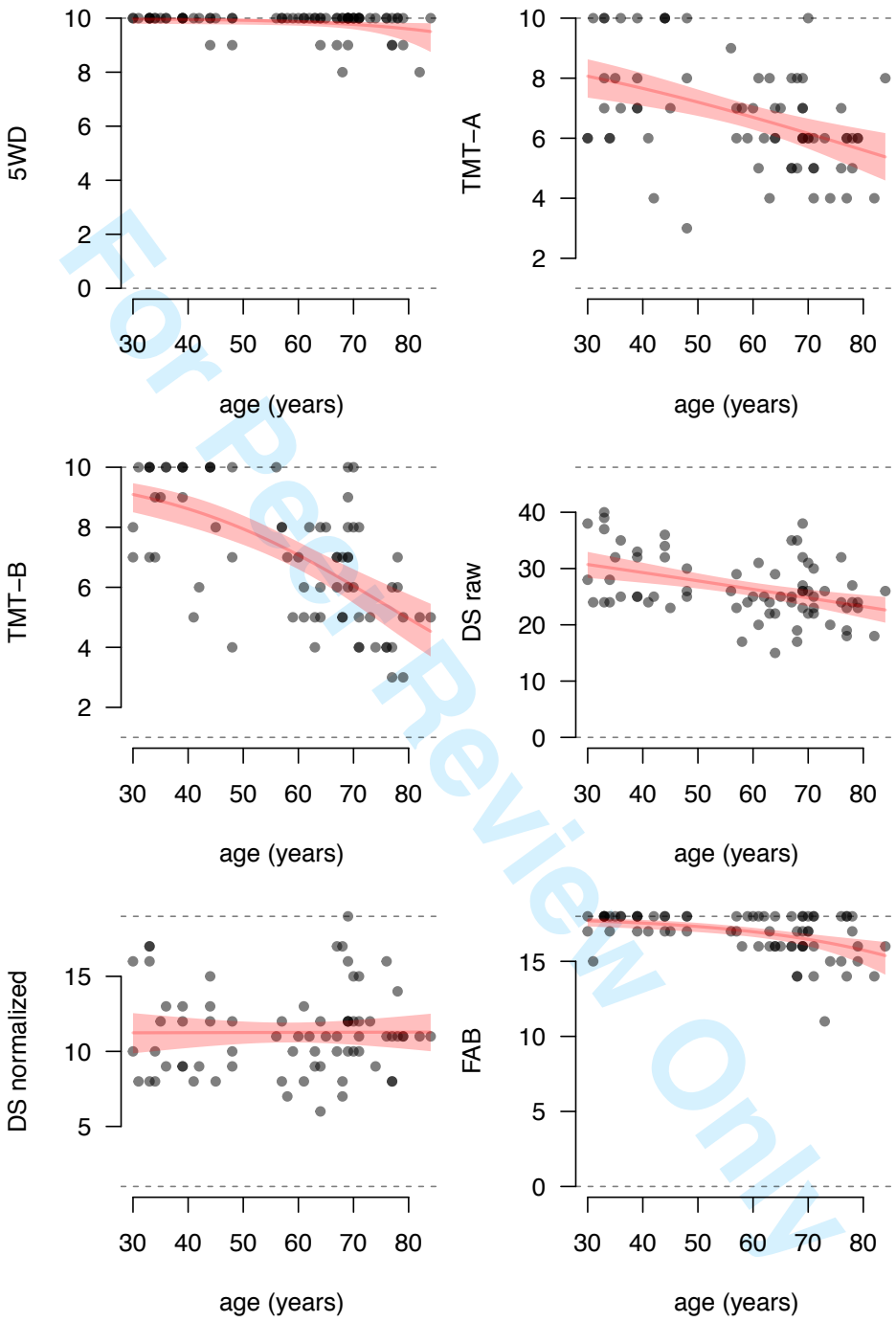
```
Task NSC

Estimate and CI (30 ans) = 3.967 [3.606, 3.997]
Estimate and CI (84 ans) = 3.713 [3.056, 3.929]

Task MMSE

Estimate and CI (30 ans) = 29.712 [29.352, 29.872]
Estimate and CI (84 ans) = 28.382 [27.407, 29.004]

Task HADanx

Estimate and CI (30 ans) = 7.763 [6.476, 9.144]
Estimate and CI (84 ans) = 6.150 [5.069, 7.354]

Task HADdep

Estimate and CI (30 ans) = 2.266 [1.614, 3.138]
Estimate and CI (84 ans) = 4.530 [3.551, 5.690]

Task MotsDubois

Estimate and CI (30 ans) = 9.975 [9.793, 9.997]
Estimate and CI (84 ans) = 9.505 [8.748, 9.814]

Task TMTA_note

Estimate and CI (30 ans) = 8.066 [7.351, 8.629]
Estimate and CI (84 ans) = 5.378 [4.592, 6.171]

Task TMTB_note

Estimate and CI (30 ans) = 9.093 [8.500, 9.468]
Estimate and CI (84 ans) = 4.534 [3.695, 5.451]

Task EmpanChiffre_score

Estimate and CI (30 ans) = 30.717 [28.338, 32.960]
Estimate and CI (84 ans) = 22.648 [20.382, 24.939]

Task EmpanChiffre_note

Estimate and CI (30 ans) = 11.239 [9.871, 12.552]
Estimate and CI (84 ans) = 11.286 [10.011, 12.511]

Task BREF

Estimate and CI (30 ans) = 17.706 [17.327, 17.873]
Estimate and CI (84 ans) = 15.381 [14.109, 16.288]
```

For Peer Review Only

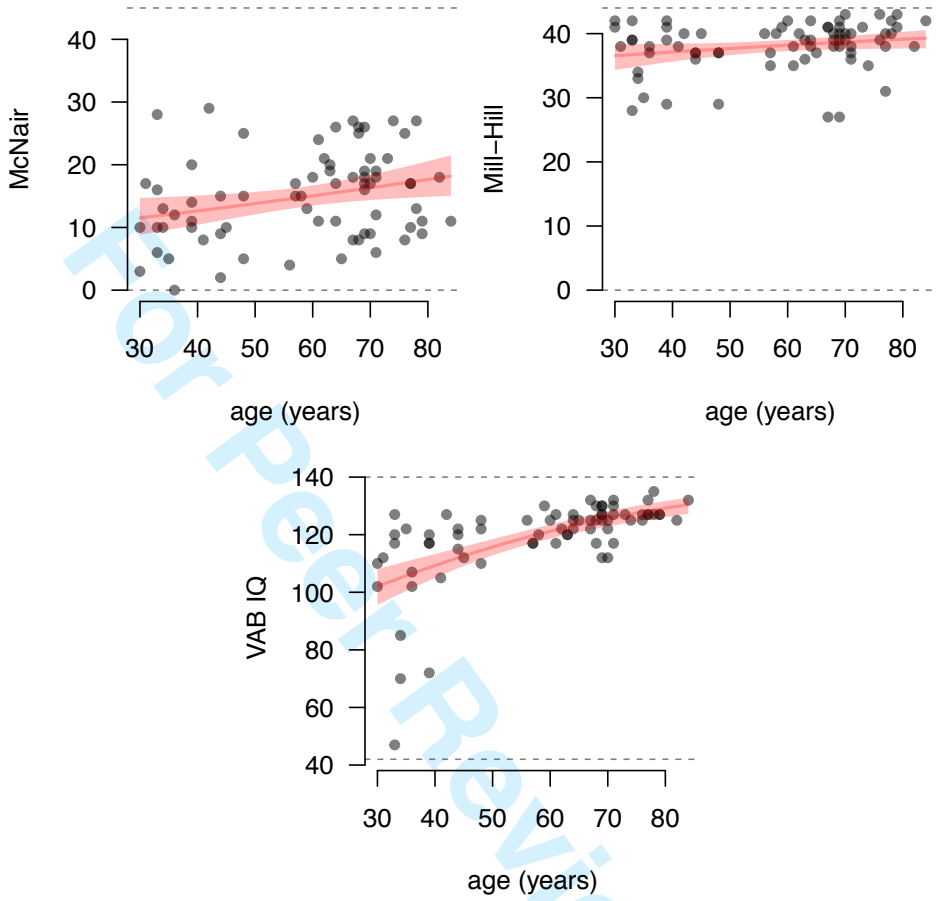
```
Task McNair

Estimate and CI (30 ans) = 11.523 [8.838, 14.692]
Estimate and CI (84 ans) = 18.192 [15.054, 21.515]

Task MillHill

Estimate and CI (30 ans) = 36.549 [34.333, 38.341]
Estimate and CI (84 ans) = 39.291 [37.695, 40.520]

Task AVB_QI

Estimate and CI (30 ans) = 102.037 [95.659, 108.043]
Estimate and CI (84 ans) = 130.400 [127.241, 132.843]
```



For Peer Review Only

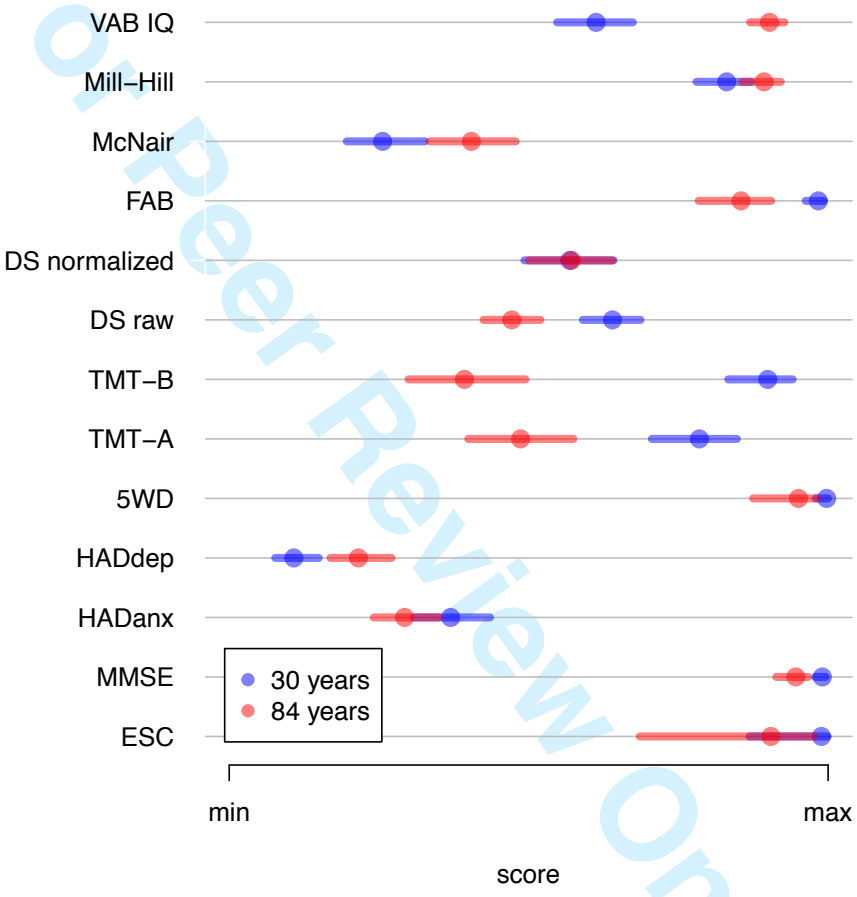


For Peer Review Only

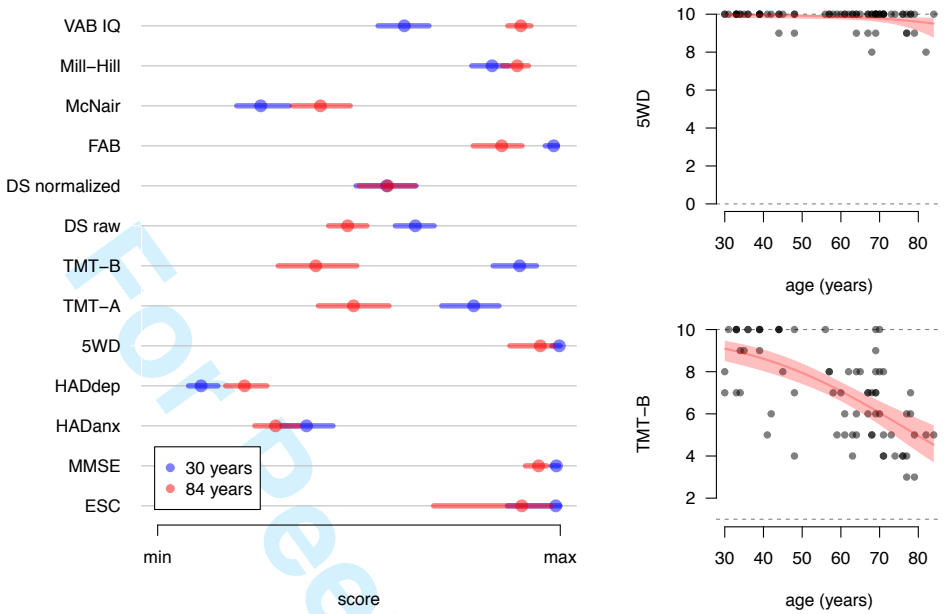



```
nb.tests <- length (test.names)
cols <- list (young = "#0000ff80", old = "#ff000080")
shift <- 0

pdf (file = "neuropsy-ci.pdf", height = 6, width = 6)
par (mar = c (5, 9, 0, 0) + 0.1)
plot (c (0, 1), c (1, nb.tests), type = "n", bty = "n", xaxt = "n",
      yaxt = "n", xlab = "score", ylab = "")
axis (1, at = c (0, 1), labels = c ("min", "max"))
axis (2, at = seq (1, nb.tests), las = 1, col = "white",
      labels = sapply (test.names, function (x) lab.corresp [[x]]))

abline (h = seq (1, nb.tests), col = "gray")

for (i in seq (1, nb.tests)) {
    t <- test.names [i]
    ci <- neuropsy.ci [[t]]
    points (ci$young [2], i - shift, pch = 19, col = cols$young, cex = 1.5)
    lines (c (ci$young [1], ci$young [3]), rep (i, 2) - shift,
           col = cols$young, lwd = 5)
    points (ci$old [2], i + shift, pch = 19, col = cols$old, cex = 1.5)
    lines (c (ci$old [1], ci$old [3]), rep (i, 2) + shift,
           col = cols$old, lwd = 5)
```

```
}

legend ("bottomleft", inset = 0.03, pch = 19, bg = "white",
        col = c (cols$young, cols$old),
        legend = c (sprintf ("%d_years", min.age),
                    sprintf ("%d_years", max.age)))

dummy <- dev.off ()
```



For Peer Review Only



4 Fitting the full linear mixed-effects model

Let us first consider a full linear mixed-effects having as dependent variable the logarithm reaction time (see below for the justification of using the logarithm), as fixed factors the task (discrete factor with four levels `CJ`, `NJ`, `PN` and `PC`) and age (continuous variable). We include a random factor that model the global propensity of each subject to slow down or speed up the responses for all conditions.

```
library (lme4)
library (lmerTest)

fm.rt <- lmer (log (reaction.time) ~ task * age + (1 | subject),
               data.df)
```

We use a generalized linear model for fitting the age-dependency of the number of correct responses, considering a binomial distribution of responses and a logistic link function. We first get the number of total responses for each test:

```
n <- c ()
nr.task <- list ()
for (t in task.names) {
    idx <- which (neuropsy$test == t)
    nr.task [t] <- neuropsy [idx, "nb.questions"]
}
nr.task
```

```
$CJ
```


For Peer Review Only

```
[1] 24

$NJ
[1] 48

$PN
[1] 80

$PC
[1] 52
```

We compute the number of failures, and add it to the data frame:

```
nb.total <- sapply (data.df$task,
                    function (x) as.numeric (nr.task [x]))
data.df$nb.failure <- nb.total - data.df$nb.success
```

The number of responses is modeled with a generalized linear mixed-effects model:

```
fm.nr.me <- glmer (cbind (nb.success, nb.failure)
                       ~ task * age + (1 | subject),
                   data.df, family = binomial, nAGQ = 0)
```

We assess the variation of the number of responses with age by computing the confidence intervals of the estimated proportion of correct responses for the maximal and minimal ages.

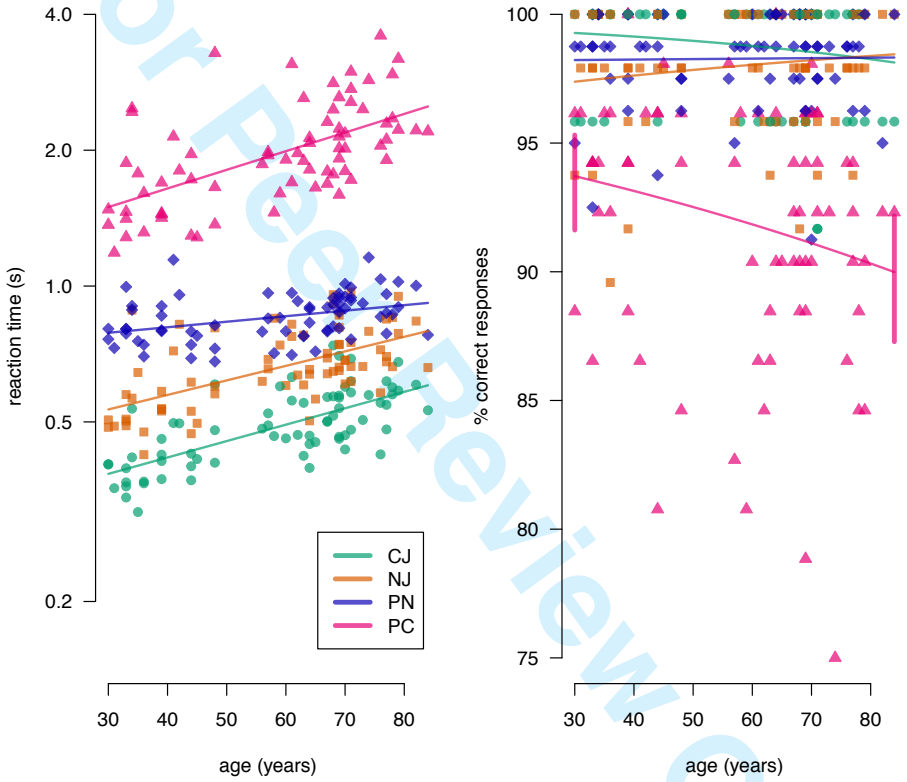
Here is the graphical representation of the data and the fitted straight lines:

```
library (RColorBrewer)
library (AICcmodavg)

task.color <- sapply (brewer.pal (4, "Dark2"),
                      function  (x) {
                          h <- rgb2hsv (col2rgb (x))
                          hsv (h [1], 1, h [3], 0.7)
                      })

pdf (file = "Fig-3.pdf", width = 8, height = 7)

layout (matrix (c (1, 2), nrow = 1))

par (mar = c (5, 4.5, 0, 0.5) + 0.1)

pt.shape <- c (21, 22, 23, 24) [data.df$task]
pt.col <- task.color [data.df$task]

plot (data.df$age + min.age, data.df$reaction.time/1000,
      log = "y", pch = pt.shape, col = pt.col, bg = pt.col,
      ylim = c (0.15, 4), bty = "n", yaxt = "n",
      xlab = "age␣(years)", ylab = "reaction␣time␣(s)")
axis (2, at = c (0.2, 0.5, 1, 2, 4), las = 1)

a <- c (min (data.df$age), max (data.df$age))
df.pred <- expand.grid (age = a, task = task.names)
```

```
tr.pred <- exp (predict (fm.rt, newdata = df.pred, re.form = NA)) / 1000
for (i in seq (1, 4))
    lines (a + min.age, tr.pred [2 * i + c (-1, 0)], col = task.color [i],
           lwd = 2)

legend ("bottomright", inset = 0.05, lwd = 4, col = task.color,
        legend = task.names)

plot (data.df$age + min.age,
      100 * data.df$nb.success
      / (data.df$nb.success + data.df$nb.failure),
      pch = pt.shape, bg = pt.col, col = pt.col, bty = "n", las = 1,
      xlab = "age (years)", ylab = "% correct responses")

a <- seq (min.age, max.age, length.out = 50)
n <- length (a)
linkinv <- fm.nr.me@resp$family$linkinv
level <- c (0.95, 0.9)

for (i in seq (1, 4)) {
    t <- task.names [i]
    nr.pred <- predictSE.merMod (fm.nr.me,
                                 data.frame (age = a - min.age, task = t),
                                 type = "link")
    lines (a, 100 * linkinv (nr.pred$fit), col = task.color [i], lwd = 2)
    fit.min <- 100 * linkinv (nr.pred$fit [1])
    fit.max <- 100 * linkinv (nr.pred$fit [n])
    cat (sprintf ("Task %s:  P[%dy] = %.1f%%   P[%dy] = %.1f%%\n",
                  t, min.age, fit.min, max.age, fit.max))

    for (j in seq (1, length (level))) {
        crit.val <- qnorm (0.5 + level [j] / 2)
        ci.min <- 100 * linkinv (nr.pred$fit [1]
                                 + c (-1, 1) * crit.val * nr.pred$se.fit [1])
        ci.max <- 100 * linkinv (nr.pred$fit [n]
                                 + c (-1, 1) * crit.val * nr.pred$se.fit [n])
        cat (sprintf ("  CI at %.0f%%:  %dy [%.1f%%, %.1f%%]   %dy [%.1f%%, %.1f%%]\n",
                      100 * level [j], min.age, ci.min [1], ci.min [2],
                      max.age, ci.max [1], ci.max [2]))

        if (j == 1 & i == 4) {
            lines (rep (min.age, 2), ci.min, lwd = 4, col = task.color [4])
            lines (rep (max.age, 2), ci.max, lwd = 4, col = task.color [4])
        }

    }

    cat ("\n")
}

dummy <- dev.off ()
```

```
Task CJ:  P[30y] = 99.3%   P[84y] = 98.1%
  CI at 95%:  30y [98.0%, 99.7%]   84y [96.1%, 99.1%]
  CI at 90%:  30y [98.3%, 99.7%]   84y [96.5%, 99.0%]

Task NJ:  P[30y] = 97.4%   P[84y] = 98.4%
  CI at 95%:  30y [95.9%, 98.3%]   84y [97.5%, 99.0%]
  CI at 90%:  30y [96.2%, 98.2%]   84y [97.7%, 99.0%]
```

```
Task PN:  P[30y] = 98.2%   P[84y] = 98.3%
  CI at 95%:  30y [97.3%, 98.8%]   84y [97.5%, 98.9%]
  CI at 90%:  30y [97.5%, 98.8%]   84y [97.6%, 98.8%]

Task PC:  P[30y] = 93.7%   P[84y] = 90.0%
  CI at 95%:  30y [91.6%, 95.3%]   84y [87.3%, 92.2%]
  CI at 90%:  30y [92.0%, 95.1%]   84y [87.8%, 91.9%]
```



The random-effect terms are significant:

```
rand (fm.rt)
```

```
Analysis of Random effects Table:
        Chi.sq Chi.DF p.value
subject   54.3      1   2e-13 ***
---
Signif. codes:  0 ‘***’ 0.001 ‘**’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’ 1
```

Let us test the significance of each fixed-effect term in the model:

For Peer Review Only

```
anova (fm.rt)
```

```
Analysis of Variance Table of type III  with  Satterthwaite
approximation for degrees of freedom
          Sum Sq Mean Sq NumDF   DenDF F.value    Pr(>F)
task     17.8230  5.9410     3 209.199  409.18 < 2.2e-16 ***
age       0.9561  0.9561     1  70.216   65.85 1.099e-11 ***
task:age  0.4627  0.1542     3 209.372   10.62 1.569e-06 ***
---
Signif. codes:  0 ‘***’ 0.001 ‘**’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’ 1
Warning message:
In summary.merMod(model, ddf = "lme4") : additional arguments ignored
```

The term of interest is the interaction `task:age`, which is significant. This means that the amount of change in reaction time with age differs from one task to another. Since there are four tasks we will proceed to two-by-two comparisons in a later section of this document. However, we will discuss in the next section on the logarithmic transformation of the reaction time.

5 Justifying the logarithm transformation for RT

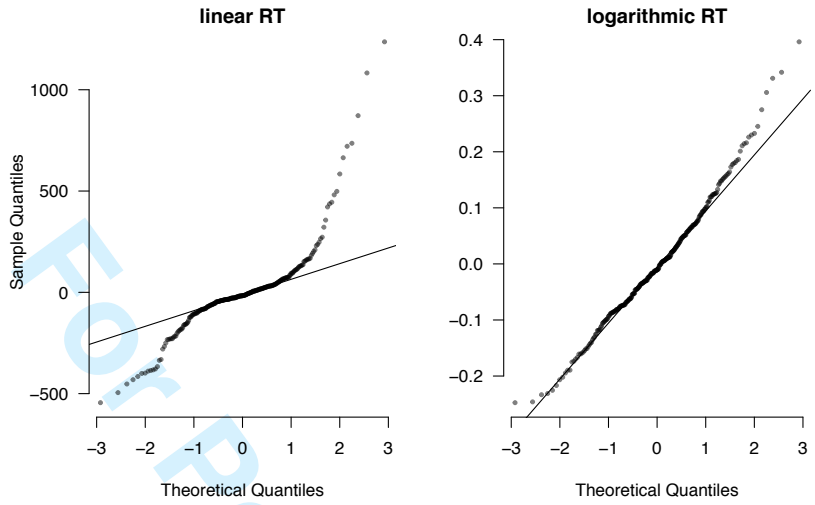
For appreciating the need of the logarithmic transformation, we first fit a model with the natural values of the reaction time:

```
fm.rt.nolog <- lmer (reaction.time ~ task * age
                     + (1 | subject), data.df)
```

We then compare the QQ-plot for the resiudals of the two models:

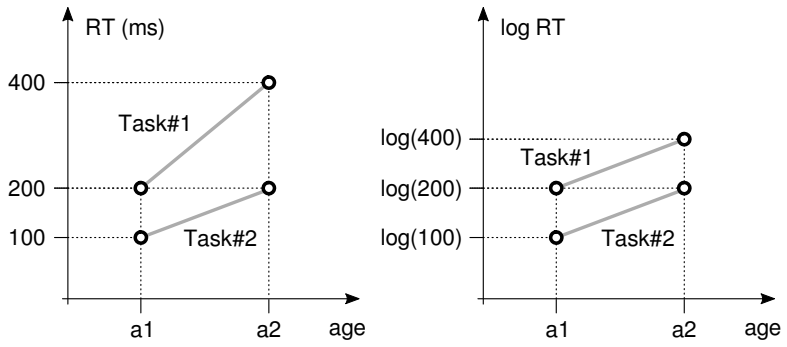
```
pdf (file = "residuals.pdf", width = 8, height = 5)
par (mar = c (5, 4, 1, 1) + 0.1, mfrow = c (1, 2))

fm.rt.nolog.resid <- residuals (fm.rt.nolog)
qqnorm (fm.rt.nolog.resid, main = "linear␣RT", las = 1,
        pch = 19, col = "#00000080", cex = 0.5, bty = "n")
qqline (fm.rt.nolog.resid)

fm.rt.resid <- residuals (fm.rt)
qqnorm (fm.rt.resid, main = "logarithmic␣RT", las = 1,
        pch = 19, col = "#00000080", cex = 0.5, bty = "n",
        ylab = "")
qqline (fm.rt.resid)
dummy <- dev.off ()
```


For Peer Review Only



The residuals of the linear-RT model depart clearly from a normal distribution (indicated by the straight lines in the plots), which is not the case for the log-RT model. This means that some measurements deviate wildly from the model's predictions and should be considered as outliers, in the case where a linear-RT model is considered.

However there is a stronger reason for using the logarithm of the reaction time, which is related to the hypothesis tested in this study. Suppose that we have four measurements of RT, as indicated schematically in the figure below, for two subjects with different ages a_1 and a_2 and for two different tasks (lower lines for Task#1 and upper lines for Task#2). Let us also suppose that the younger subject has RTs of 100 ms in Task#1 and 200 ms in Task#2, while the older subject has 200 ms and 400 ms, respectively.



Under the assumption that aging affects uniformly all the cerebral processes, the RTs in different tasks would be affected by the same "slowing down" scale

factor. This is the case for the fictional case illustrated in the figure, in which Task#2 last the double of time than Task#1 for both subjects.

Now, a statistical test of parallelism of the fitted lines would be result in significant divergence in the linear-RT case, what could lead to the wrong conclusion that the tasks are differently affected by age. However, we reach the appropriate conclusion by doing the statistical test with the reaction time transformed by the logarithmic function. Indeed the differences between subjects in the log(RT) domain are the same for both tasks:

$$a_1 : \log(200) - \log(100) = \log(2) + \log(100) - \log(100) = \log(2)$$
$$a_2 : \log(400) - \log(200) = \log(2) + \log(200) - \log(200) = \log(2)$$

6 Comparing the effect of age between tasks

We are interested in testing some hypothesis regarding the linear regressions that were obtained with the linear mixed model, which are:

1. The RT for the NJ task is higher than the RT for the CJ task
2. The RT for the PN task is higher than the RT for the NJ task
3. The RT for the PC task is higher than the RT for the PN task
4. The RT changes with age for the CJ task
5. The RT dependence on age is similar for both CJ and NJ tasks
6. The RT changes with age for the PN task
7. The RT dependence on age for the PN task is smaller than that for the and NJ task
8. The RT dependence on age for the PC task is greater than that for the and NJ task

For hypotheses 1 to 3 above, we will actually test the values of the RT predicted at age 30. For hypotheses 4 to 6, the tests will involve the predicted slopes for the linear regressions.

For Peer Review Only

We use the `multcomp` R package for doing multiple comparisons with adjusted p-values:

```
library (multcomp)
```

The six hypothesis are translated into the matrix `K` below, which appropriately combines the model's coefficients:

```
K <- rbind (c (0, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0),
            c (0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0),
            c (0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0),
            c (0, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0),
            c (0, 0, 0, 0, 0, -1, 0, 0),
            c (0, 0, 0, 0, 1, 0, 1, 0),
            c (0, 0, 0, 0, 0, 1, -1, 0),
            c (0, 0, 0, 0, 0, -1, 0, 1))
```

The multiple comparisons are done as below, using the correction of p-values proposed by Shaffer:

```
t <- glht (fm.rt, linfct = K, alternative = "greater")
summary (t,  test = adjusted (type = "Shaffer"))
```

```
 Simultaneous Tests for General Linear Hypotheses

Fit: lme4::lmer(formula = log(reaction.time) ~ task * age + (1 | subject),
    data = data.df)

Linear Hypotheses:
        Estimate Std. Error z value   Pr(>z)
1 <= 0 0.3287314  0.0409091   8.036 2.66e-15 ***
2 <= 0 0.7199231  0.0409716  17.571  < 2e-16 ***
3 <= 0 1.3611356  0.0409091  33.272  < 2e-16 ***
4 <= 0 0.0083697  0.0011597   7.217 1.33e-12 ***
5 <= 0 0.0009589  0.0012610   0.760 0.223493
6 <= 0 0.0028202  0.0011689   2.413 0.023756 *
7 <= 0 0.0045906  0.0012695   3.616 0.000449 ***
8 <= 0 0.0020982  0.0012610   1.664 0.096129 .
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
(Adjusted p values reported -- Shaffer method)
```

The results for the tests of hypothesis 1 to 3 show that each task has different RT for age equal to 30 years (CJ < NJ < PN < PC). Those differences are (in ms):

```
diff (exp (predict (fm.rt, newdata = data.frame (age = 0, task = task.names),
                    re.form = NA)))
```

```
       2        3        4
149.2761 255.0821 708.1500
```


For Peer Review Only

As regards the change with age, we obtained a significant increase in RT with age for the CJ task. The difference in slope is not significant between tasks CJ and NJ. Hence, we will use the NJ task as a baseline for comparing the age effect on the PN and PC tasks.

The slope for the PN task is smaller than that for the NJ task. On the other hand, the slope for the PC task is greater than that for the NJ task.

Finally, it is possible to interpret the values obtained for the age-related coefficients in the models above.

$$\log(\mathrm{RT}_2) - \log(\mathrm{RT}_1) = B \times \mathrm{age}_2 - B \times \mathrm{age}_1$$
$$\Rightarrow \mathrm{RT}_2/\mathrm{RT}_1 = e^{B \times (\mathrm{age}_2 - \mathrm{age}_1)}$$

This means that a unit added to the age variable will result in the ratio $\mathrm{RT}_2/\mathrm{RT}_1$ being multiplied by e^B. Below, we report the rate of changes in RT for the four tasks:

```
fe.rt <- fixef (fm.rt)
to.perc <- function (x) {100 * (x - 1)}
cat (sprintf ("RT␣increase␣rates:
␣␣CJ:␣%.2f%%/year␣(%.1f%%␣in␣54␣years)
␣␣NJ:␣%.2f%%/year␣(%.1f%%␣in␣54␣years)
␣␣PN:␣%.2f%%/year␣(%.1f%%␣in␣54␣years)
␣␣PC:␣%.2f%%/year␣(%.1f%%␣in␣54␣years)\n",
  to.perc (exp (fe.rt [5])), to.perc (exp (fe.rt [5]) ^ 54),
  to.perc (exp (fe.rt [5] + fe [6])), to.perc (exp (fe.rt [5] + fe [6]) ^ 54),
  to.perc (exp (fe.rt [5] + fe [7])), to.perc (exp (fe.rt [5] + fe [7]) ^ 54),
  to.perc (exp (fe.rt [5] + fe [8])), to.perc (exp (fe.rt [5] + fe [8]) ^ 54)))
```

```
RT increase rates:
  CJ: 0.84%/year (57.1% in 54 years)
  NJ: 0.65%/year (41.8% in 54 years)
  PN: 0.33%/year (19.3% in 54 years)
  PC: 1.01%/year (72.2% in 54 years)
```

For Peer Review Only

Nom : Boudiaf
Prénom : Naïla
Date de naissance : 17/01/1988
Situation familiale : Célibataire
Nationalité : Française
Coordonnées : 32, rue Pierre Brossolette, 38400 Grenoble.
Tél. : 06 86 31 75 50
E-mail : naila.boudiaf@gmail.com

Formation

- **2013-2016 :** Doctorat en Ingénierie pour la Santé, la Cognition, l'Environnement : Sciences Cognitives, Psychologie et Neurocognition (Collège doctoral- Grenoble).
- **2012-2013 :** Master 2 National Recherche en Neuropsychologie et Neurosciences cliniques**,** Université Pierre Mendès-France (UGA).
- **2011-2012 :** Master 1 Sciences, Technologies, Santé : Biologie Moléculaire et Cellulaire, option Neurobiologie, Université Joseph Fourier (UGA).
- **2008-2011 :** Licence Sciences, Technologies, Santé, mention Biologie, Université Joseph Fourier (UGA).
- **2006-2008 :** Concours Premier Cycle d'Etudes Médicales, Université Joseph Fourier (UGA).
- **2004-2005 :** Baccalauréat série Sciences de la Vie et de la Terre, mention Assez- bien (Algérie).

Travaux scientifiques

Publications :

- **Boudiaf N**, Attyé A, Warnking J, Troprès I, Lamalle L, Pietras J, Krainik A (2015). **BOLD fMRI of Cerebrovascular Reactivity in the Middle Cerebral Artery Territory: a 100 Volunteers' Study**. *Journal of Neuroradiology. Journal De Neuroradiologie*. http://doi.org/10.1016/j.neurad.2015.04.004
- **Boudiaf N**, Cousin E, Fournet N, Krainik A, Baciu M (2016). **Behavioral evidence of a slowdown in accessing lexico-semantic conceptual level during normal aging**. *Aging, Neuropsychology and Cognition*. http://dx.doi.org/10.1080/13825585.2016.1257100
- **Boudiaf, N.**, Warnking, J., Moreaud, O., Pietras, J., Condamine, E., Fournet, N., Bossant, A., Baciu, M., Krainik, A (en préparation). **Cerebral Vascular Reactivity and Cognitive Decline in Healthy and in Early Stages of Pathological Aging**.
- Baciu, M., **Boudiaf, N**., Cousin, E., Perrone-Bertolotti, M., Pichat, C., Fournet, N., ... & Krainik, A. (2016**). Functional MRI evidence for the decline of word retrieval and generation during normal aging**. *AGE*, 38(1), 1-22.
- Attyé A., Eliezer M., **Boudiaf N.**, Tropres I., Chechin D., Schmerber S., Dumas G., Krainik A (accepté). **MR endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease: a case-controlled study with a simplified classification based on saccular morphology**. *European Radiology*.
- Attyé A., Lamalle L., Remond P., Tropres I., Lecler A., **Boudiaf N.**, Aptel F., Chiquet C., Krainik A. (soumis) **Retinal tractography: application to the early diagnosis of anterior ischaemic optic neuropathy**.
- Remond P., Attyé A., Lecler A., Lamalle L., Tropres I., **Boudiaf N.**, Aptel F., Krainik A., Chiquet C (soumis).**The bright spot sign: a new MR morphological sign to early diagnose anterior ischemic optic neuropathy due to giant cell arteritis**.
- Perrone-Bertolotti, M., Cerles, M., Ramdeen, K. T., **Boudiaf, N.**, Pichat, C., Hot, P., & Baciu, M. (2016). **The Self-Pleasantness Judgment Modulates the Encoding Performance and the Default Mode Network Activity**. *Frontiers in human neuroscience*, 10.

Communications orales :

- **Boudiaf, N.**, Warnking, J., Moreaud, O., Pietras, J., Condamine, E., Fournet, N., Bossant, A., Baciu, M., Krainik, A. **Cerebral Vascular Reactivity and Cognitive Decline in Healthy and at Early Stages of Pathological Aging**. 64 èmes Journées Françaises de Radiologie 2016, Paris – France
- **Boudiaf, N.**, Warnking, J., Moreaud, O., Pietras, J., Condamine, E., Fournet, N., Bossant, A., Baciu, M., Krainik, A. **Vasoréactivité cérébrale et déclin cognitif dans le vieillissement sain et pathologique**. Journée de la Recherche Médicale 2016, Grenoble- France.
- **Boudiaf N**, Attyé A, Troprès I, Lamalle L, Pietras J, Le Bas J-F, Krainik A. **Index de latéralité de la vasoréactivité cérébrale au CO2: étude en IRMf BOLD chez 100 volontaires**. 61èmes Journées Françaises de Radiologie 2013, Paris – France
- Condamine E, **Boudiaf N**, Heck O, Attye A, Pietras J, Remy C, Krainik A. **Développement d'un outil d'aide à l'analyse des données multiparamétriques individuelles en imagerie cérébrale fonctionnelle**. 63èmes Journées Françaises de Radiologie 2015, Paris – France
- Attye A, Tahon F, Detante O, Troprès I, Bouvier J, **Boudiaf N**, Pietras J, Boubagra K, Le Bas J-F, Krainik A. **IRMf de la réserve cérébrovasculaire de patients avec sténose artérielle intracrânienne**. 61èmes Journées Françaises de Radiologie 2013, Paris – France.
- Krainik A, Tahon F, Attye A, **Boudiaf N**, Tropres I, Heck O, Bouvier J, Pietras J, Grand S, Le Bas J-F, Detante O, Warnking J. **Intérêt de l'imagerie fonctionnelle dans l'épilepsie**. 61èmes Journées Françaises de Radiologie 2013, Paris – France.
- Krainik A, Bouvier J, Attyé A, **Boudiaf N**, Troprès I, Lamalle L, Boubagra K, Pietras J, Tahon F, Barbier EL, Detante O, Le Bas J-F. **MRI of the cerebrovascular reserve and oxygenation of patients with severe intracranial arterial stenosis**. ESMRMB 2013, Toulouse - France.

Posters :

- **Boudiaf, N.**, Warnking, J., Moreaud, O., Pietras, J., Condamine, E., Fournet, N., Bossant, A., Baciu, M., Krainik, A. **Vasoréactivité cérébrale et déclin cognitif dans le vieillissement sain et pathologique**. Journée de la Recherche Médicale – Grenoble 2016.
- **Boudiaf N**, Cousin E, Fournet N, Krainik A, Baciu M. Evaluation de l'effet du vieillissement normal sur la production lexicale : Approche multi-méthodologique. Journée scientifique de l'école doctorale ingénierie pour la santé, la cognition et l'environnement– Grenoble 2015.
- Baciu M, **Boudiaf N**, Cousin E, Pichat C, Fournet N, Krainik A. Does lexical production decline during normal aging? An fMRI study. SNL 2015, Chicago, USA.
- Krainik A, Bouvier J, Attyé A, **Boudiaf N**, Troprès I, Lamalle L, Boubagra K, Pietras J, Barbier EL, Tahon F, Detante O, Le Bas J-F. BOLD fMRI of cerebrovascular reserve in patients with severe intracranial arterial stenosis. Journée de la Recherche Médicale, CHU Grenoble 2013.
- Krainik A, Bouvier J, Attyé A, **Boudiaf N**, Troprès I, Lamalle L, Boubagra K, Pietras J, Barbier EL, Tahon F, Detante O, Le Bas J-F. BOLD fMRI of cerebrovascular reserve in patients with severe intracranial arterial stenosis. ISMRM 2014, Milano, Italy.

Expérience professionnelle

Recherche :

- **01/10/2013-23/11/2016 :** Thèse de recherche pluridisciplinaire sur l'effet du vieillissement normal sur le langage, sous la direction du **Pr. Alexandre Krainik et Pr. Monica Baciu**.
  Mots clés : vieillissement, maladie neurodégénératives, vasoréactivité cérébrale, neuropsychologie, neuroimagerie cérébrale fonctionnelle. **Tâches :** mise en place des protocoles expérimentaux, acquisition et analyse des données, gestion administrative et valorisation du projet.

- **01/02-31/05/2013 :** Stage de Master 2 : Etude de la **vasoréactivité cérébrale en IRM**, sous la direction du **Pr. Alexandre Krainik** à la **clinique d'imagerie par résonance magnétique** du **CHU de Grenoble**, ainsi que la **mise en place de cette technique d'imagerie** au **service de neuroradiologie** du **CHRU Gui de Chauliac (Montpellier)**, sous la direction du **Dr. Nicolas Menjot De Champfleur**.

- **02/04-18/05/2012 :** Stage de Master 1 : C**artographie cérébrale du réseau langagier par stimulation électrique directe dans les gliomes de bas grade**, sous la direction du **Pr. Hugues Duffau** au **service de neurochirurgie** du **CHRU Gui de Chauliac (Montpellier)**.

- **été 2011 :** Stage libre sur les **rythmes biologiques ponctuels**, sous la direction du **Docteur Christian Graff** au centre de Biologie du Comportement de l'Université Pierre-Mendès-France (Grenoble II).

Enseignements :

- Introduction à la Biologie Humaine, L1 Psychologie (18h CM, 27h eq TD).
- Psychologie Cognitive, L2 Psychologie (28h TD).
- Méthodologie de Travail Universitaire, L1 Psychologie (73h TD).

Animation :

- Participation aux journées portes ouvertes de l'unité IRM, fête de la science 2015, CHU Grenoble.
- Communication orale à la journée Bien Vieillir, organisée par l'ARC. 29 Nov 2014, Lyon.
- Participation à l'accueil de la 3ème journée de la SFR santé et société. 04 Juin 2014, Grenoble.
- Animation aux stands de Biologie et de Méthodologie du Travail Universitaire au Forum SHS, organisé pour l'accueil des étudiants en première année de licence. 03 Sep 2014, Grenoble.

Compétences :

- Gestion de projet de recherche.
- Acquisition et analyse de données IRMf cognitive et vasculaire.
- Traitement statistique des données.
- Valorisation de la recherche (rédaction articles scientifiques, communications, manifestations…).

Informations complémentaires

Langues :

- Français/Arabe : Bilingue
- Anglais : Courant

Résumé

Le vieillissement normal est associé à des difficultés cognitives même en absence de pathologies sous-jacentes. Les fonctions cognitives sont connues pour être sensibles à l'effet de l'âge, à l'exception de la fonction langagière qui fait débat. Cependant, les personnes âgées rapportent des difficultés de production lexicale qui sont également présentes dans des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer. L'objectif de ce travail de thèse a été de caractériser l'évolution des processus cognitifs impliqués dans la production lexicale sur le plan comportemental puis de caractériser les modifications cérébrales neurofonctionnelles et vasculaires associées. Dans une première étude en psychologie comportementale incluant 72 participants sains, âgés de 30 à 84 ans, nous avons montré un effet différentiel de l'âge sur les processus de dénomination orale et les processus d'associations sémantiques. La dénomination orale était bien préservée dans le vieillissement normal en termes de compétence, mais elle semblait être affectée par un ralentissement cognitif généralisé. Par contre, nous avons observé un ralentissement plus important des processus d'associations sémantiques qui est probablement dû à un contrôle exécutif moins efficace. Une deuxième étude en IRM fonctionnelle a confirmé ces résultats et a suggéré la mise en place de mécanismes compensatoires pour palier ces difficultés cognitives. Enfin, nous avons caractérisé les modifications de perfusion cérébrale basale et fonctionnelle dans une dernière étude en IRM fonctionnelle vasculaire. Nous avons montré le lien entre ces modifications et les capacités cognitives chez les mêmes participants sains, ainsi que chez des patients atteints de troubles cognitifs à des stades précoces. Cette approche multimodale combinant la psychologie expérimentale, la neuropsychologie, la neuroimagerie et l'imagerie de perfusion cérébrale a permis d'obtenir un tableau neurocognitif plus complet afin de décrire les modifications cognitives, cérébrales et vasculaires qui interviennent dans le vieillissement normal lors de la production du langage.

Mots clés : Vieillissement normal, production lexicale, traitement sémantique, débit sanguin cérébral, vasoréactivité cérébrale, comportement, neuropsychologie, IRMf.

Abstract

Normal aging is associated with cognitive difficulties in many domains except for language, which is still under debate. However, older adults report difficulties in lexical production, which are also known to be associated with pathological aging, such as Alzheimer's disease. This work aimed first to characterize the changes in the cognitive processes involved in lexical production using a behavioral approach, then to characterize the associated neurofunctional and vascular changes using fMRI. In the first study including 72 healthy participants, aged between 30 and 84 years, we showed a differential aging effect on lexical production and semantic processing. Naming was well preserved in terms of competences in normal aging; nevertheless, it was affected by the general cognitive slowdown. However, semantic processing was more affected by aging, probably due to inefficient executive control. The second study using fMRI confirmed these results and suggested the establishment of compensatory mechanisms to overcome cognitive difficulties. Finally, in the third study using vascular fMRI we described basal and functional cerebral perfusion modifications in normal aging as well as at early stages of pathological aging. We showed a strong relationship between the hemodynamical properties and the cognitive abilities. This multidisciplinary approach combining behavioral, neuropsychological, neurofunctional and cerebral perfusion imaging studies, provided a more complete picture of cerebral and cognitive changes in lexical production during normal aging.

Key words: Normal aging, lexical production, semantic processing, cerebral blood flow, cerebral vascular reactivity, behavior, neuropsychology, fIMRI.