

Université de Montréal

**Corrélat neurofonctionnels des habiletés lexico-sémantiques  
selon le décours et les expériences de vie**

*Par*

Perrine Ferré

Département des sciences biomédicales Faculté de Médecine

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph. D.) en Sciences  
Biomédicales, option orthophonie

Décembre 2019

© Perrine Ferré, 2019



Université de Montréal

Unité académique : Département des sciences biomédicales, Faculté de Médecine

*Cette thèse intitulée*

**Corrélat neurofonctionnels des habiletés lexico-sémantiques  
selon le discours et les expériences de vie**

*Présentée par*  
**Perrine Ferré**

*A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes*

**Karine Marcotte**  
Président-rapporteur

**Yves Joannette**  
Directeur de recherche

**Pierre Bellec**  
Codirecteur

**Gregory West**  
Membre du jury

**Cheryl Grady**  
Examineur externe



## Résumé

Le vieillissement des sociétés dans le monde s'accompagne d'immenses possibilités en même temps que de nombreux défis en matière de santé et de bien-être. Comme en témoignent les aînés, la qualité de vie lors du vieillissement dépend fortement de l'état de santé cognitive. Une meilleure compréhension des constituants de la santé cognitive constitue donc un élément central dans le défi qui attend les neuroscientifiques.

Pour accomplir efficacement les activités cognitives quotidiennes, les régions du cerveau synchronisent leur activité l'une avec l'autre, tel que mesuré par la connectivité fonctionnelle basée sur les données de l'imagerie cérébrale. Les méthodes utilisant la connectivité fonctionnelle ont permis de mettre en avant une architecture relativement stable en soutien aux processus cognitifs. Cette organisation fonctionnelle serait en grande partie déterminée par l'architecture présente au « repos » (l'activité spontanée non contrôlée), mais serait également modulée par le type et le niveau d'activité dans les réseaux spécifiques à la tâche. À ce jour, il n'est pas clair si l'activité cognitive module l'association entre les mesures de connectivité fonctionnelle et l'âge, ou encore les expériences de vie, suspectées de soutenir le maintien des performances cognitives à travers un phénomène de réserve neurocognitive. Cette question est particulièrement d'intérêt dans le cadre des habiletés lexico-sémantiques, qui apparaissent -de manière générale- exceptionnellement bien préservées avec l'âge. Cette thèse, articulée en trois études, vise donc à décrire et comparer l'effet de l'âge sur les patrons de connectivité fonctionnelle lors de tâches lexico-sémantiques et au repos, ainsi qu'à caractériser l'influence de la complexité de la tâche et des expériences de vie sur les relations unissant âge et performance cognitive.

**Une première étude** -grâce à l'imagerie cérébrale- décrit les interactions fonctionnelles entre régions lors de diverses tâches de vocabulaire. L'objectif de cette première étude est de décrire les changements de connectivité fonctionnelle liés à l'âge en utilisant trois tâches langagières et de comparer ces changements avec ceux observés dans un état de repos, et ce, dans une cohorte de 300 adultes âgés entre 18 et 85 ans. Il faut en effet rappeler que la compréhension de la

réorganisation du cerveau dans le vieillissement repose principalement sur des études au repos; ou sur un plus petit nombre d'études ayant exploré les capacités cognitives qui, typiquement, déclinent avec l'âge. Cette littérature a mené à l'élaboration de concepts et de modèles du vieillissement cognitif qui semblent transversaux aux domaines cognitifs. Toutefois, certaines habiletés, comme les capacités langagières lexico-sémantiques, sont caractérisées par la préservation générale de la performance dans le vieillissement, offrant ainsi une potentielle fenêtre privilégiée pour observer des mécanismes cognitifs efficaces. L'exploration des caractéristiques spécifiques à une activité pourrait donc offrir un nouveau regard sur les mécanismes qui sous-tendent un vieillissement cognitif optimal. Les résultats indiquent que les différences de connectivité fonctionnelles liées à l'âge varient d'un paradigme à l'autre et que l'état de repos présente des caractéristiques très distinctes des tâches. En particulier, les régions du réseau du langage montrent des augmentations de la connectivité au cours du vieillissement, tandis que seules des diminutions de connectivité caractérisent l'état de repos. Ces résultats ont été reproduits en manipulant différentes variables du modèle, suggérant une certaine robustesse.

**Une seconde étude** s'attarde à décrire les différences d'architecture fonctionnelle entre jeunes et aînés dans le contexte de la réalisation de tâches de dénomination. La connectivité fonctionnelle induite par une tâche offre le potentiel de révéler des processus neurofonctionnels particulièrement adaptés à l'état cognitif. La manipulation méthodologique de la tâche devait donc permettre d'étudier avec précision les mécanismes neurofonctionnels qui soutiennent la préservation de la performance pour une activité cognitive donnée. Par exemple, l'utilisation d'un paradigme de tâche permet l'utilisation d'un atlas propre à la tâche et à l'échantillon au lieu des atlas génériques issus d'un état de repos, ou la manipulation du niveau de complexité.

Le but de la deuxième étude est de décrire les changements de connectivité fonctionnelle liés à l'âge pendant l'accomplissement d'une tâche cognitive qui est typiquement préservée dans le vieillissement sain, ainsi que de comparer les différences liées à une complexité plus élevée, tel que défini par la fréquence lexicale. Les résultats suggèrent des mécanismes propres à l'âge et à la tâche. Les adultes plus âgés présentent une gamme complexe de différences dans l'architecture

fonctionnelle, en particulier dans les régions motrices de la parole, mais aussi sous la forme d'une ségrégation accrue des régions classiquement attribuée au traitement sémantique. Seules quelques régions présentent un effet d'interaction significatif entre la demande intrinsèque de la tâche et les différences liées à l'âge, ce qui suggère des mécanismes spécifiques à la tâche plutôt que transversaux aux domaines cognitifs.

Dans l'ensemble, les résultats de ces deux études confirment donc l'intérêt complémentaire des analyses en connectivité fonctionnelle induite par une tâche pour comprendre l'organisation cérébrale qui sous-tend le maintien de la performance cognitive au cours du vieillissement sain.

**Une troisième étude** se focalise en conséquence sur les liens entre les expériences de vie cognitivement stimulantes et la performance comportementale durant l'accomplissement d'une tâche cognitive en décrivant l'architecture neurofonctionnelle d'adultes jeunes et âgés. Dans l'étude des facteurs sous-tendant la préservation cognitive dans le vieillissement, l'impact des expériences de vie cognitivement stimulantes (p.ex.: niveau d'éducation, activité professionnelle, activités quotidiennes) a attiré l'intérêt de nombreux chercheurs au cours des 20 dernières années. Il est par exemple suggéré que les expériences de vie cumulées contribuent à la préservation cognitive dans le vieillissement sain ainsi qu'aux premiers stades d'une maladie neurodégénérative. Une relation indirecte est soupçonnée entre les expériences de vie et l'activité cognitive, à travers l'activité neuronale. Toutefois, l'impact des expériences de vie sur les capacités de dénomination – une activité cognitive parmi les mieux conservées avec l'âge -- est encore inconnu.

L'objectif de la troisième étude est de décrire les relations directes et indirectes entre la connectivité fonctionnelle, la performance aux tâches et les activités cognitivement stimulantes (éducation, profession, activités quotidiennes) chez les personnes âgées. Les résultats montrent que le niveau de performance est associé à des patrons distincts de connectivité fonctionnelle chez les personnes jeunes et âgées pendant la dénomination de mots. Dans le contexte d'une tâche généralement réussie, il n'existe toutefois pas de relation entre le niveau de participation à des

activités stimulantes (p.ex. : éducation, profession, activités de loisirs) et la performance à la tâche chez les aînés, contrairement à ce qui est observé chez les adultes jeunes.

**En somme**, les travaux de cette thèse supportent l'hypothèse selon laquelle les mesures de connectivité fonctionnelle s'avèrent sensibles à l'état cognitif, offrant ainsi un appui à l'utilisation de paradigmes soigneusement conçus pour répondre à des questions spécifiques sur le vieillissement cognitif. Lors de l'exécution réussie d'une tâche de dénomination de mots, les adultes plus âgés font preuve d'une synchronisation spécifique à la tâche entre régions cérébrales, en association avec le niveau de performance. Bien que les expériences de vie cognitivement stimulantes interagissent avec la connectivité fonctionnelle chez les personnes âgées, celles-ci semblent peu corrélées à la performance dans le contexte d'une habileté préservée. Ces résultats offrent une perspective alternative aux rapports sur les mécanismes neuronaux de domaine général dans le vieillissement et suggèrent que l'utilisation d'une méthodologie propre à l'échantillon et à la tâche peut s'avérer utile pour parvenir à un portrait complet des processus cognitifs sains en matière de vieillissement.

**Mots-clés** : vieillissement, langage, sémantique, neuroimagerie, connectivité fonctionnelle, connectivité fonctionnelle induite par une tâche, état de repos, expériences de vie, réserve neurocognitive.



## Abstract

The aging of societies worldwide comes with both immense opportunities as well as numerous challenges regarding health and wellness. As reported by older adults, quality of life in aging is heavily dependent upon cognitive health. A better understanding of the constituents of cognitive health is thus a central piece of the scientific challenge that awaits neuroscientists.

For a cost-effective functioning in everyday cognitive activities, brain regions synchronize their activity one with another, as is measured by functional connectivity using neuroimaging. Functional connectivity has allowed for the recognition of a relatively stable architecture in charge of cognitive processes. This functional organization would be in large part determined by the architecture present at “rest” (the unconstrained spontaneous activity), but would also be modulated by the cognitive activity and by the cognitive demand in task-specific networks.

The current understanding of the brain reorganization in aging relies mostly on either resting-state studies, or on a smaller number of studies that explored cognitive abilities typically declining with age. This literature led to the development of domain-general models and concepts regarding cognitive aging.

Yet, little is known about task-specific patterns in functional connectivity with age. For example, lexical-semantic abilities are characterized by general preservation of performance in aging, therefore offering a potentially privileged window to observe efficient cognitive mechanisms. The exploration of task-specific characteristics could thus offer a new insight on neurofunctional mechanisms that define healthy aging, including potential reserve phenomenon. The general aim of this thesis, articulated in three studies, is to describe and compare the effect of age on functional connectivity patterns during lexico-semantic tasks and at rest, as well as to characterize the influence of task complexity and life experiences on the relationship between age and cognitive performance.

The goal of the **first study** was to describe the age-related changes in functional connectivity using three language tasks in a large cohort of aging adults [18-85 years old] and to compare these changes with those observed in a resting state. Results show that age-related differences vary from

one paradigm to another and that resting-state present very distinct pattern when compared with tasks. Notably, regions of the language network show age-related increases in connectivity while only age-related decreases characterize resting-state. These results remained stable even after manipulation of the model's confounding variables, suggesting a certain robustness.

Task-induced functional connectivity thus holds a potential to reveal neurofunctional processes that are distinctly adapted to the cognitive state. In consequence, a precise neurofunctional characterization for a given cognitive activity may benefit from a methodological fine-tuning. Such manipulation of the task may reveal neurofunctional mechanisms that support preserved cognitive abilities. For example, task paradigm allows the use of a sample and task-specific template instead of generic -resting-state- atlases, or the manipulation of the cognitive demand level.

The goal of the **second study** was to describe the age-related changes of the functional connectivity patterns during the accomplishment of a cognitive task that is typically preserved in healthy aging, as well as to compare age-related differences under higher task demand, defined by lexical frequency. Results suggest both age and task-specific mechanisms. Older adults show a complex array of differences in functional connectivity architecture, especially so in speech motor regions, but also in the form of increased segregation of regions classically attributed to semantic processing. Only a few regions show a significant interaction effect between intrinsic task demand and age-related differences in functional connectivity. Altogether, the findings from the first two studies confirm the complementary interest of task-induced functional connectivity analysis to uncover the brain organization that subserves lexico-semantic abilities during healthy aging.

Yet, little is known about what processes underly inter-individual differences in performance. In the investigation of preserved performance in aging, the impact of cognitively stimulating life experiences has drawn many interests in the past 20 years. Life experiences were indeed demonstrated to contribute to the preservation of cognitive performance in healthy aging and in the early stages of neurodegenerative diseases. This mechanism is suspected of operating through an indirect relationship between life experiences and cognitive activity via neural activity. It may also be mediated by the individual capacity to cope with the demand of the task.

The impact of such lifetime experience on naming abilities --- amongst the best-preserved with age --- is still unknown.

The goal of the **third study** was thus to describe the direct and indirect relationships between lifelong activities (i.e., education, occupation, everyday activities), functional connectivity, and task performance in older individuals. Results show that life experiences interact with functional connectivity during successful word naming among older individuals. An interaction with task demand was also noted in some brain regions, suggesting demand-dependent neural mechanisms.

In conclusion, functional connectivity proves to be sensitive to the actual cognitive state, supporting the use of carefully designed paradigms to answer specific questions about cognitive aging. During the successful performance of a word naming task, older adults show a task-specific use of the brain connectome. While cognitively stimulating life experiences interact with functional connectivity in older adults, it appears poorly related to task performance in the context of preserved naming abilities. These findings offer an alternative perspective to previous reports of domain-general neural mechanisms in aging. Task and sample-specific designs may reveal useful to reach a complete characterization of successful cognitive processes in healthy aging.

**Keywords** : aging, language, semantics, neuroimaging, functional connectivity, task-induced functional connectivity, resting-state, life experiences, neurocognitive reserve.



# Table des matières

Résumé.....	5
Abstract .....	9
Table des matières.....	13
Liste des tableaux .....	15
Liste des figures .....	17
Liste des sigles et abréviations.....	19
Remerciements.....	22
Avant-Propos.....	23
Chapitre 1 – Neurosciences cognitives du vieillissement : État de l’art de la littérature .....	27
1. Psychologie cognitive et vieillissement.....	27
2. Neurosciences du vieillissement .....	31
3. Liens entre changements de l’architecture cérébrale et performance cognitive chez les aînés : synthèse des cadres conceptuels.....	40
4. Contextualisation du problème de recherche .....	60
Chapitre 2 – Article 1 – .....	63
Abstract .....	65
Introduction .....	65
Methods .....	69
Results .....	83
Discussion.....	94
References .....	104
Chapitre 3 – Article 2 – .....	121
Abstract .....	123
Introduction .....	123
Method.....	127
Results .....	134
Discussion.....	142
Conclusion.....	150
References .....	151
Chapitre 4 – Article 3 – .....	169

Abstract .....	171
Introduction .....	171
Method.....	177
Results .....	186
Discussion.....	189
Conclusion.....	193
References .....	195
Chapitre 5 – Discussion générale et conclusion.....	207
1. Synthèse des résultats principaux.....	207
2. Architecture fonctionnelle des habiletés lexico-sémantique chez les aînés.....	208
3. Connectivité des régions langagières dans le vieillissement : processus transversaux ou spécifiques à la tâche ? .....	215
4. Relations entre expériences de vie, connectivité fonctionnelle et habiletés lexico-sémantiques.....	218
5. Un possible rôle stratégique des connaissances sémantiques chez les aînés .....	223
6. Limitations méthodologiques générales et pistes de solution .....	226
7. Conclusion : Pertinence scientifique et perspectives de recherche.....	232
Références bibliographiques.....	234

## Liste des tableaux

Tableau 1. –Table 1   Summary of the specific objectives, experiments and findings of the study	80
Tableau 2. –Table 2   Demographics and cognitive testing .....	83
Tableau 3. –Table 1- Socio-demographic and behavioral characteristics .....	128
Tableau 4. –Table 2. Task-induced seed definition .....	137
Tableau 5. –Table 1 – Cognitive and socio-demographic characteristics.....	177
Tableau 6. –Table 2. Seed definition .....	184





## Liste des figures

Figure 1. – Pourcentage de la population mondiale âgée de 65 ans et plus.....	23
Figure 2. – Le changement comportemental au cours de la vie adulte.....	29
Figure 3. – Illustration des notions d'efficience, de capacité et de la demande induite par la tâche.....	54
Figure 4. – Schématisation du processus opérationnel du phénomène de réserve.....	55
Figure 5. – Schématisation de l'implémentation neurale du phénomène de réserve cognitive.....	58
Figure 6. – Figure 1   Regions of interest after pooling connectivity data from all cognitive states and from all participants, as defined by a consensus and multilevel cluster analysis (BASC-MSTEPS).....	76
Figure 7. – Figure 2   Behavioral regression plots for vocabulary and other cognitive tasks.....	84
Figure 8. – Figure 3   Average connectivity maps for each region of interest (ROI), during each state....	85
Figure 9. – Figure 4   Age effect on cortical and cerebellar connectivity for each region of interest (ROI), for each cognitive state. ....	87
Figure 10. – Figure 5   Illustration of the method used for comparison across cognitive states .....	89
Figure 11. – Figure 6   Inter task (whole run) age effect comparison. ....	90
Figure 12. – Figure 7   Intra and inter-task age effect comparison. ....	92
Figure 13. – Figure 1. Task-induced seed definition: task-induced activation maps of younger and older adults, ROI functional hierarchical clustering and selected seeds --- .....	136
Figure 14. – Figure 2. Age-related differences in functional connectivity .....	139
Figure 15. – Figure 3. interaction between age and lexical frequency .....	142
Figure 16. – Supplementary Figure 1.....	168
Figure 17. – Illustration of the suspected neurofunctional implementation of the reserve phenomenon.....	173
Figure 18. – Activation maps of younger and older adults and selected ROI seeds ---.....	184
Figure 19. – FC association with performance in younger and older adults. ....	187
Figure 20. – Illustration of the significant mediation effect in younger adults.....	189
Figure 21. – Supplementary figure : Functional validation for the definition of the ROIs. ....	194



## Liste des sigles et abréviations

BOLD : dépendant du niveau d'oxygène sanguin ou « blood-oxygen-level dependent »

DMN : réseau par défaut ou « default mode network »

IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

FC : connectivité fonctionnelle ou « functional connectivity »

RS : état de repos ou « resting-state »

PCC : cortex cingulaire postérieur ou « posterior cingulate cortex »

MPFC : cortex préfrontal médial ou « medial prefrontal cortex »



*À mes chères Grands-Mères,  
ces modèles de savoir et de résilience,  
et à tous les sages Gardiens de la connaissance humaine.*

## Remerciements

J'espère avoir offert mes remerciements tout au long de ce voyage, au fil des rencontres ;  
à l'abri de la tempête comme au creux des vagues ;  
aux coups de mains improvisés comme aux fidèles des premières heures ;  
aux « connaisseurs » qui ont eu la générosité de partager ;  
aux amis et à la Famille, piliers de ma ténacité ;  
à l'ennui, moteur de ma curiosité ;  
au Petit et au Grand.

J'ajoute ici à titre souvenir :

Mes fidèles destriers : Bosco et Comodore, ils n'ont pas failli à leur tâche.

Les ressources computationnelles des Amis de la forêt et *Compute Canada (Pin, Sapin, etc.)*.

Les multiples lieux qui ont pris soin de me nourrir, abreuver et parfois même loger (*Thésez-vous, Olive & Café Noir, Dei Campi, Orr, Paquebot, etc.*).

Les madeleines, beignes et autres gâteries tendues par des mains toujours chaleureuses, ceci malgré mes absences.

Les métaphores lancées à bout de souffle par les collègues, pour en venir à bout des derniers bouts.

## Avant-Propos

Au Québec, la part des aînés âgés de 65 ans et plus dans la population total passera de 18% en 2016 à plus de 25 % en 2031 et 28% en 2066 (Payeur, 2019). Dans le monde, les projections indiquent que 82 pays auront au moins 20% de leur population âgée de 65 ans et plus, contre 13 pays en 2018 (Population Reference Bureau, 2018).

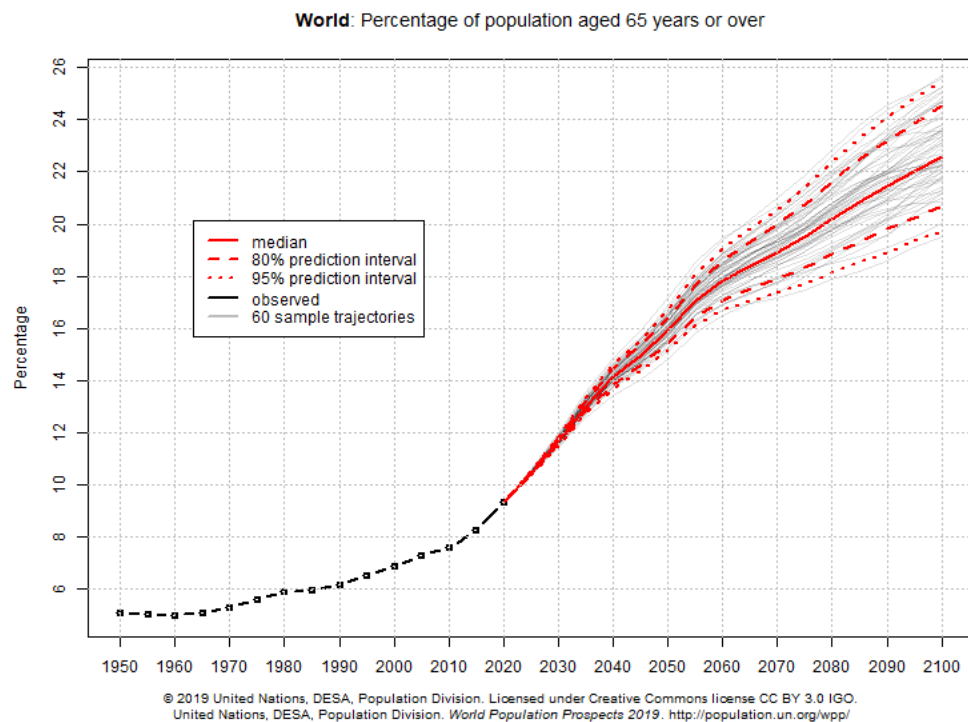


Figure 1. – Pourcentage de la population mondiale âgée de 65 ans et plus  
(figure sous licence libre de tous droits « Creative Commons CC BY»)

Les pays confrontés à ce changement démographique doivent s’assurer de repenser leurs systèmes sociaux et de santé pour faire de cette situation une opportunité. En conséquence, les acteurs et décideurs scientifiques sont nombreux à porter leur intérêt sur les facteurs soutenant le « bien-vieillir ». Parmi les nombreux défis, la santé cognitive constituerait l’inquiétude principale des aînés (“WHO | What is Healthy Ageing?,” 2018). Et les aînés ont raison de s’inquiéter de leur

santé cognitive : de celle-ci dépend la capacité à vivre de manière indépendante et à maintenir des liens sociaux.

Au cours de la vie adulte, le cerveau va subir plusieurs changements, touchant la structure du cerveau - p.ex. : perte d'environ 5% de matière grise par décennie après 40 ans (Scahill et al., 2003) – comme son fonctionnement - p.ex. : moindre spécialisation hémisphérique (Cabeza, 2002). Malgré ces modifications cérébrales, tous les comportements cognitifs ne s'avèrent pas affectés de manière équivalente. De manière frappante, certaines habiletés langagières se maintiennent ou poursuivent leur développement bien après que les aptitudes de contrôle cognitif et de vitesse de traitement aient décliné. C'est le cas des connaissances sur le monde, dont découlent les habiletés lexico-sémantiques (Park & Reuter-Lorenz, 2009). Par exemple, la capacité à nommer des mots s'avère généralement maintenue jusqu'à l'âge de 64 ans (Salthouse, 2014).

Les raisons et mécanismes d'un tel décalage (« shift ») dans l'architecture cognitive (Spreng & Turner, 2019) demeurent toutefois majoritairement obscures. Une hypothèse actuellement avancée énonce que l'organisation neurofonctionnelle -la capacité de différentes régions cérébrales à communiquer entre elles - comme des facteurs environnementaux -l'exposition à diverses sources de stimulation cognitive- interagissent pour soutenir la performance cognitive. Les habiletés lexico-sémantiques présentent donc un objet d'étude intéressant pour mieux comprendre les phénomènes sous-tendant le vieillissement cognitif optimal, et la connectivité fonctionnelle constitue un outil d'analyse utile en imagerie cérébrale pour caractériser les différents patrons neurofonctionnels.

Ce projet s'articule en trois parties principales. La première vise un recensement de l'état de la littérature actuelle sur les neurosciences cognitives du vieillissement et les bases neurofonctionnelles des habiletés lexico-sémantiques. La seconde développe sous forme d'articles originaux les trois études menées dans le cadre du projet de thèse. **Le premier article** s'intéresse à comparer l'effet de l'âge lors de différents états cognitifs en connectivité fonctionnelle, pour évaluer le potentiel de la connectivité fonctionnelle à caractériser des tâches cognitives distinctes. À partir d'une méthode spécifiquement adaptée à la tâche et à l'échantillon, **le deuxième article** vise à caractériser la connectivité fonctionnelle d'adultes jeunes et âgés durant



une tâche de dénomination d'images -une habileté relativement préservée lors du vieillissement en santé- et à évaluer l'impact de la manipulation du niveau de difficulté intrinsèque aux stimuli.

**Le troisième article** explore la relation indirecte entre les expériences de vie et l'habileté à nommer des mots, via le degré de connectivité fonctionnelle.

Enfin, la dernière partie résume les découvertes principales de la présente thèse et les discutent au regard des connaissances scientifiques disponibles. Les potentielles contributions scientifiques originales des travaux de recherche seront relevées. Des pistes de réflexion pour de futurs travaux, visant à relever les défis inhérents au thème de recherche seront abordées en conclusion.



# Chapitre 1 – Neurosciences cognitives du vieillissement : État de l’art de la littérature

Énonçons de prime abord la perspective choisie par les auteurs pour définir le vieillissement en santé. Les humains en santé sont ici définis par référence aux individus qui ne présentent apparemment pas de désordre cérébral. Le vieillissement est quant à lui appréhendé comme un continuum de vie évolutif combinant des défis neuraux et des comportements adaptatifs. Par souci de comparabilité aux études existantes et pour limiter l’exploration à un secteur du continuum de vie, seuls des adultes ont été inclus dans les travaux présentés ici. Toutefois, le terme vieillissement tel qu’il est ici appréhendé peut théoriquement être appliqué à la caractérisation des processus débutant aux premiers jours de vie.

Nos connaissances sur le vieillissement neurocognitif proviennent de deux champs distincts d’investigation : la psychologie cognitive -qui s’est attardé à l’analyse des différences de comportements entre jeunes et âgés – et les neurosciences du vieillissement -qui explorent principalement l’effet de l’âge sur la structure et l’organisation cérébrale fonctionnelle. Jusqu’à relativement récemment, ces champs respectifs n’avaient que très peu de contact l’un avec l’autre. Pourtant, l’importante variabilité constatée parmi les aînés dans leurs performances cognitives comme leur fonctionnement neural ne peut être ignorée. C’est l’objet des **neurosciences cognitives du vieillissement** (Cabeza, Nyberg, & Park, 2016) d’étudier les relations entre vieillissement cognitif et cérébral.

## 1. Psychologie cognitive et vieillissement

Les fondements de l’étude scientifique du vieillissement cognitif reposent sur l’observation de l’évolution des comportements humains au fil du continuum de la vie adulte. La psychologie cognitive vise la compréhension des comportements. Elle utilise la manipulation explicite de la tâche ou du contexte pour contraindre l’état cognitif du participant et ainsi déduire les règles du

fonctionnement cognitif à partir de l'observation des comportements. Depuis ses débuts dans les années 1950, la psychologie cognitive a largement contribué à caractériser les effets du vieillissement sur des mesures comportementales.

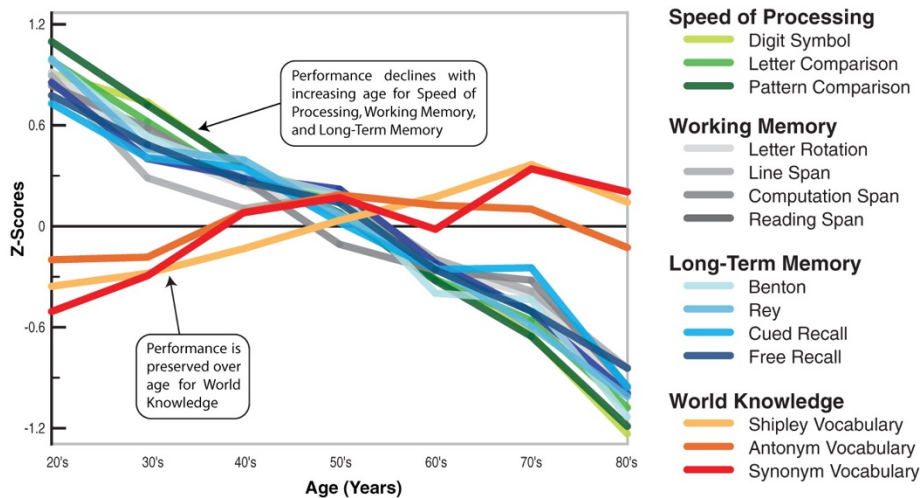
## Dissociation comportementale

Les mesures de performance, en temps comme en précision, d'habiletés cognitives telles que la mémoire de travail, l'attention ou le contrôle exécutif montrent un déclin progressif et linéaire à partir de l'âge de 20 ans (Salthouse, 2010). La mémoire épisodique est aussi particulièrement diminuée ( Craik & Bosman, 1992). Plusieurs cadres conceptuels explicatifs du vieillissement ont été développés à partir de l'observation de ces habiletés déclinantes, comme la théorie du ralentissement de la vitesse de traitement (Salthouse, 1996) ou la théorie des ressources limitées (Craik & Byrd, 1982; Hasher & Zacks, 1988). En essence, ces théories postulent une réduction des ressources attentionnelles ; conséquemment, les opérations cognitives ne peuvent pas toutes s'exécuter simultanément ou dans le temps imparti, entraînant de fait un déclin de la performance chez les aînés par rapport aux jeunes adultes.

Pourtant, **toutes les habiletés cognitives ne diminuent pas de manière systématique et linéaire avec l'âge**. Un enrichissement des connaissances sur le monde est généralement rapportée par des études transversales comme longitudinales jusqu'à l'âge de 60 ans, suivi d'un plateau jusqu'à 80 ans approximativement (Salthouse, 2010, 2014).

De ce constat découle la proposition initiale d'une dissociation entre intelligence fluide et cristallisée, issue des travaux de Cattell (Cattell, 1963) et illustrée par la figure 2. L'intelligence fluide référerait ici à la capacité de pensée logique et de résolution de problème dans des situations nouvelles (p.ex. : raisonnement inductif). En opposition, l'intelligence cristallisée correspondrait à la capacité à utiliser les connaissances et l'expérience acquises (p.ex. : culture générale, vocabulaire, liens sémantiques). Selon les tenants de cette approche, les aînés présenteraient systématiquement des niveaux d'intelligence cristallisée plus hauts que les plus jeunes, qui eux-mêmes sont plus performants sur des mesures d'intelligence fluide (Horn &

Cattell, 1967). Face à ce constat, des modèles duels du vieillissement cognitif ont été proposés, dans une perspective plus dynamique et adaptative. Selon le modèle de Craik (Craik & Bialystok, 2006), le vieillissement cognitif se définit ainsi comme une orchestration continue entre les pertes et les gains, qui se traduit par une optimisation des réserves disponibles (p.ex. les connaissances sémantiques) et une réduction des pertes (p.ex. en mémoire).




 Park DC, Reuter-Lorenz P. 2009. *Annu. Rev. Psychol.* 60:173–96

Figure 2. – Le changement comportemental au cours de la vie adulte.

Les courbes représentent les changements de performance au cours de la vie adulte. Les couleurs froides représentent des tâches reposant sur des aptitudes en contrôle cognitif et de vitesse de traitement. Les couleurs chaudes représentent des tâches reposant sur des représentations sémantiques et les connaissances acquises. Reproduit avec la permission de Annual Reviews, Inc., extrait de *The Adaptive Brain: Aging and Neurocognitive Scaffolding*, by Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P., dans *Annual Review of Psychology*, Vol. 60, Copyright © 2009; permission obtenue par le biais de Copyright Clearance Center, Inc.

### Impact du vieillissement sur les diverses habiletés langagières

**Le langage est un construit cognitif multiple** et les habiletés langagières montrent des réponses comportementales hétérogènes durant le vieillissement. De manière générale, les capacités de compréhension sont davantage préservées que les capacités de production du langage (Diaz,

Rizio, & Zhuang, 2016). Par exemple, le discours est préservé quantitativement malgré des différences qualitatives (Scherer et al., 2012), La compréhension syntaxique est aussi typiquement préservée dans des contextes implicites et proches du naturel (Tyler, Cobb, & Graham, 1992). En revanche, lorsque la demande attentionnelle ou en mémoire de travail est plus grande, des difficultés de compréhension peuvent apparaître, potentiellement de manière secondaire à des limitations du contrôle cognitif (pour une revue voir Diaz, 2016).

**La justesse de l'accès aux représentations lexico-sémantiques apparaît généralement préservée, voire bonifiée au fil des ans** (Salthouse, 2014). Par exemple, la compréhension du sens des mots (p.ex. : jugement sémantique, association de synonymes et antonymes) est typiquement préservée au moins jusqu'à 65 ans (Fabiani, 2012; Salthouse, 2014; Schaie & Willis, 2010; Verhaegen & Poncelet, 2013). Les études portant sur la capacité à nommer les mots (p.ex. : dénomination d'images, fluence) indiquent des scores souvent similaires à ceux d'adultes plus jeunes, voire améliorés (Goulet, Ska, & Kahn, 1994; Salthouse, 2014). L'accès phonologique comme sémantique peuvent être ralentis lors du vieillissement en santé, occasionnant des temps de réponse plus longs (Diaz, Johnson, Burke, & Madden, 2013). Un manque du mot, se manifestant notamment par un phénomène de mot sur le bout de la langue est décrit (Burke & Shafto, 2004) et une plainte subjective est souvent rapportée après 65 ans (Gollan & Brown, 2006). Toutefois, la présence d'un manque du mot chez les aînés n'est pas toujours objectivable, et son origine est encore incertaine (Facal, Juncos-Rabadán, Rodríguez, & Pereiro, 2012). Certains soulignent par exemple que le manque du mot n'est en réalité objectivable que sur les noms propres, alors que l'évocation de noms communs est préservée dans le vieillissement sain (Facal et al., 2012; Kavé, Fridkin, & Ayalon, 2018). Les modèles contemporains distinguent trois niveaux nécessaires à l'accès lexical : la préparation conceptuelle, l'accès au lemme et l'encodage de la forme du mot (Levelt, Roelofs, & Meyer, 1999). L'analyse de corpus indique une richesse lexicale inchangée dans le discours des 70 à 90 ans (Gerstenberg, 2015) et la quantité de vocabulaire (le stock lexical) est réputée plus large chez les aînés (Verhaegen, 2003), suggérant une préservation des concepts sémantiques. Les aînés peuvent toutefois présenter des difficultés lors de la production de la parole (Tremblay et al., 2018) et de la manipulation des représentations phonologiques (Shafto, Burke, Stamatakis, Tam, & Tyler, 2007). La théorie du déficit de transmission propose que le

manque du mot, lorsque présent, provient d'un affaiblissement des connections entre représentations sémantiques et phonologiques (Burke & Shafto, 2004; MacKay & Burke, 1990). Toutefois, plusieurs études soulignent l'influence potentielle du type de tâche sur les performances lexicales et sémantiques des aînés (Bowles & Salthouse, 2008; Goulet et al., 1994). Une limite de temps (Wierenga et al., 2008) ou l'absence de consigne explicite (Schmitter-Edgecombe, Vesneski, & Jones, 2000) sont des contextes impactant négativement les mesures de performances en production des aînés. À l'inverse, des scores de performance reflétant la justesse de l'accès au lexème plutôt que les temps de réponses ou la précision phonologique sont plus favorables aux aînés.

### **Résumé intermédiaire 1 :**

L'avancée en âge semble affecter plusieurs processus cognitifs, et des théories cognitives ont été développées pour expliquer le déclin du contrôle cognitif. Toutefois, seules les théories du « déficit de transmission » et de l'intelligence cristallisée encadrent les habiletés langagières, qui apparaissent comparativement préservées, surtout lors de tâches de compréhension et d'accès lexical.

## **2. Neurosciences du vieillissement**

Les neurosciences cognitives du vieillissement ont pour objet la description des relations entre les changements cérébraux associés au vieillissement et les comportements cognitifs. Les neurosciences du vieillissement sont nées sous l'essor des outils d'imagerie cérébrale. Cette révolution a ouvert la voie à l'étude in vivo du cerveau humain, permettant de mieux appréhender sa structure et son fonctionnement.

## Méthodes de neuroimagerie du cerveau vieillissant

La neuroimagerie permet de mesurer de manière indirecte les caractéristiques cérébrales telles que la forme, la densité et l'intégrité des tissus ; ou le fonctionnement neural, dans un contexte cognitif qui peut être ou non manipulé par l'examineur.

### Imagerie cérébrale structurale

Les premières études du vieillissement utilisant l'imagerie cérébrale se sont intéressées aux différences volumétriques ou d'épaisseur corticale entre différents groupes d'âge. La matière grise comme la matière blanche **diminuent en volume** à partir de la cinquantaine (Fjell & Walhovd, 2010). Les analyses de connectivité structurale, qui permettent d'inférer les circuits de matière blanche grâce à des techniques de neuroimagerie de diffusion, démontrent aussi un impact de l'âge. On rapporte une moindre ségrégation des faisceaux de matière blanche (Cox et al., 2016). Les faisceaux d'axones subissent des modifications suivant un gradient antéro-postérieur : les structures frontales sont affectées significativement plus rapidement que les régions pariétales ou occipitales (Head et al., 2004). La communication entre régions distantes est aussi réduite, résultant en une organisation plus locale (Crossley et al., 2014; Perry et al., 2015), notamment dans des régions réputées participer à la production lexicale comme syntaxique (Antonenko et al., 2013). Ces modifications influencent généralement négativement la performance cognitive lors de tâches de contrôle de l'information (Burzynska et al., 2015; Gunning-Dixon, Brickman, Cheng, & Alexopoulos, 2009), quoi que la présence d'associations demeure très variable d'une étude à l'autre (Park & Reuter-Lorenz, 2009).

En effet, au-delà de ces tendances moyennes sur les changements structurels liés au vieillissement, il est apparu évident que de larges variations inter-individuelles existaient au sein des groupes d'aînés (Eavani et al., 2018; Fjell & Walhovd, 2010; Ziegler, Dahnke, & Gaser, 2012). De telles variations inter- et intra- individuelles soulignent que la structure cérébrale ne constitue pas un état fixe, et est soumise à des processus dynamiques. D'ailleurs, tel que l'énonce Sporns, la structure façonne la fonction, mais la forme suit la fonction, ou du moins y est lié par divers processus adaptatifs sélectifs (p.36, Sporns, 2012). Par exemple, la réduction volumétrique du



cerveau semble majoritairement liée à une moindre densité synaptique et un élargissement des ventricules plutôt qu'une mort cellulaire, ce qui suggère un mécanisme d' « élagage synaptique » (Morrison & Hof, 1997; Terry, 2000) qui pourrait avoir un rôle fonctionnel.

### **Imagerie cérébrale fonctionnelle du vieillissement**

L'étude de l'activité cérébrale, en réponse dynamique aux demandes de l'environnement ou de l'état cognitif intrinsèque de l'individu, s'effectue à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). L'IRMf permet la visualisation, de manière indirecte, de l'activité cérébrale. Les études cognitives du vieillissement en IRMf reposent majoritairement sur deux techniques : l'activation cérébrale induite par la tâche et la connectivité fonctionnelle (« functional connectivity » ou FC). Les deux utilisent le signal BOLD (blood-oxygen-level dependent) comme mesure d'intérêt. Le signal BOLD n'est pas une mesure absolue de la réponse neurale, mais plutôt une mesure indirecte, relative, qui utilise le flux sanguin cérébral comme ligne de base. Les analyses **d'IRMf basées sur l'activation induite par la tâche** explorent les changements moyens d'amplitude du signal BOLD en réponse à une tâche au décours temporel contrôlé, dans des régions cérébrales distinctes, soit les changements moyens locaux. L'amplitude et la temporalité de la réponse hémodynamique de chaque individu sont alors comparés à une représentation standard de la réponse hémodynamique, grâce à un modèle de régression, pour déterminer si un voxel ou une région est « activée » par la tâche.

La **connectivité fonctionnelle** offre un cadre de travail alternatif : au lieu de chercher des régions qui « s'activent » en réaction à des stimulus externes induits, la FC explore le degré de covariance du signal BOLD entre deux régions ou voxels, soit le transfert direct et indirect d'informations entre deux régions. La proportion annuelle de publications comportant le terme « connectivité » a d'ailleurs grimpé pour dépasser en 2010 celles comportant le terme « activation » (Friston, 2011). Le domaine des neurosciences cognitives n'a pas manqué d'être témoin de cette révolution. En proposant l'analyse de l'intégration fonctionnelle entre systèmes plutôt que la ségrégation des activations locales, la connectivité fonctionnelle promet de nouvelles découvertes. En effet, la

propension du cerveau à travailler en réseau, entre régions éloignées spatialement, est avérée pour les processus cognitifs, des plus simples aux plus complexes (Sporns, 2014).

Biswal a été parmi les premiers, durant ses études supérieures, à repérer une **forme de structure dans les fluctuations de l'activité neurale** entre régions motrices puis auditives et visuelles; même lorsqu'aucune tâche cognitive n'était exigée au participant. Ces fluctuations dans le signal de basse fréquence ont d'abord été prises pour du bruit artéfactuel, mais se sont avérées très reproductibles à travers plusieurs états cognitifs (Biswal, Zerrin Yetkin, Haughton, & Hyde, 1995) et à travers les individus (Yeo et al., 2011). Sous l'impulsion de ces découvertes ont été mis en avant divers réseaux fonctionnels au repos, qui constituent un ensemble de régions dont l'activité est synchrone (Greicius, Krasnow, Reiss, & Menon, 2003), incluant le réseau par défaut (ou « default mode network » : DMN), qui présente la particularité d'avoir une activité toujours plus haute durant le repos que durant une tâche induite (Raichle et al., 2001). Le terme de « repos » est cependant peu approprié : il a été admis que le cerveau consomme perpétuellement de l'énergie et n'est jamais réellement « au repos » (Raichle, 2011). Le terme « **resting state** » (RS) **décrit donc plus précisément une acquisition en imagerie cérébrale durant un état d'activité spontanée, exempt de la contrainte d'une tâche induite** (Margulies et al., 2010). Le connectome fonctionnel a depuis été décrit comme un système stable et hiérarchisé de réseaux fonctionnels, façonné par des nœuds fonctionnels ou « hubs » qui intègrent l'information provenant de tout le cerveau (Raichle, 2015) et qui constituent une architecture présente au repos (Cole et al., 2014; Cole, Tayuta, Bassett, & Schultz, 2016).

### ***La connectivité fonctionnelle comme outil pour décrire les changements neurocognitifs dans le vieillissement***

Dans le domaine du vieillissement, la connectivité fonctionnelle s'est avérée efficace pour prédire la maturation cérébrale (Cole & Franke, 2017; Dosenbach et al., 2010; Yang, Qiu, Wang, Liu, & Zuo, 2016) ainsi que la conversion et l'évolution de maladies neurodégénératives (Chen et al., 2016; Lin et al., 2018; Serra et al., 2016; Zhang et al., 2010).

Le RS présente particulièrement **plusieurs avantages pour étudier le vieillissement cérébral** : il impose une moindre demande cognitive au participant (pas de consigne spécifique) et offre en outre une acquisition plus facilement comparable d'une étude à l'autre. Le RS attire aussi par sa promesse d'offrir une analyse des différences intrinsèques, non biaisées par l'exécution d'une tâche, de l'organisation des réseaux sous-jacents à la fonction, plutôt que des différences liées à l'exécution d'une tâche en tant que tel : une « empreinte digitale fonctionnelle » (Finn et al., 2015; Jordan & Reuter-Lorenz, 2017; Kong et al., 2018). Ce qui a encore davantage fasciné les neuroscientifiques est la propension de ce connectome fonctionnel au repos à **répliquer différents états cognitifs induits par des tâches** (Chan, Alhazmi, Park, Savalia, & Wig, 2017; Cole, Bassett, Power, Braver, & Petersen, 2014; Ito et al., 2017; Krienen, Yeo, & Buckner, 2014). Ces découvertes ont amené à envisager que la manipulation expérimentale du comportement en contraignant l'état mental, la tâche, n'était pas nécessaire pour élucider les mécanismes cognitifs.

Le fait que le RS n'impose aucune activité cognitive présente ses avantages, mais implique aussi **plusieurs inconvénients**. Une tâche peut permettre de modéliser et contraster des événements d'intérêt, afin de mieux distinguer le bruit des différences relatives dans le signal d'intérêt. De manière critique pour l'exploration de la performance cognitive, l'examineur ne peut contrôler l'état cognitif du participant. Il est possible que des différences existent entre les types d'activités spontanées entre jeunes et âgés (Mével et al., 2013), ou que les aînés s'endorment davantage. De manière critique pour l'étude du vieillissement cognitif, le RS ne permet pas l'observation « online » de processus cognitifs (Geerligs, Rubinov, & Henson, 2015).

Le débat subsiste donc sur le potentiel des mesures acquises en **RS** de refléter **un trait fonctionnel** (Geerligs, Rubinov, et al., 2015). Pour certains auteurs, le RS comporte ses propres caractéristiques et devrait être considéré comme une autre tâche comme une autre (Gonzalez-Castillo et al., 2015; Kumar et al., 2017; Shah, Cramer, Ferguson, Birn, & Anderson, 2016). Dans ce contexte, au lieu d'une « empreinte digitale fonctionnelle », il serait plus parcimonieux de concevoir le connectome comme un ensemble d'interactions intermittentes entre régions cérébrales, qui permettent de maintenir les lignes de communication actives, même en l'absence d'activité cognitive explicite (Margulies et al., 2010). Les dernières années ont vu nombre d'études démontrer des variations liées au contexte cognitif (Andrews-Hanna et al., 2007; Bassett et al., 2011; Davison et al., 2015;

Greene, Gao, Scheinost, & Constable, 2018; Hermundstad et al., 2013; Mattar, Cole, Thompson-Schill, & Bassett, 2015; Mennes, Kelly, Colcombe, Castellanos, & Milham, 2012; Moussa et al., 2011; Shah et al., 2016; Spreng & Schacter, 2012). Mattar (2015) a démontré une reconfiguration des régions cérébrales pendant que de jeunes adultes exécutent 64 tâches cognitives différentes. Cette même étude a mis en exergue des liens avec l'effort cognitif, la fatigue et les performances comportementales individuelles. **Les réseaux fonctionnels du langage** se sont montrés largement reproductibles d'un site d'acquisition à l'autre dans une étude en RS chez de jeunes adultes (Tomasi & Volkow, 2012b). Toutefois, les réseaux langagiers s'avèrent plus spécifiques durant une tâche active (p.ex. : une tâche de fluence verbale) par rapport aux mêmes connections durant un état de repos (Tran et al., 2018) ; et les réseaux sémantiques identifiés durant le RS ne sont pas les mêmes que durant une tâche (Jackson, Hoffman, Pobric, & Lambon Ralph, 2015). La stabilité des réseaux du langage reste donc à être validée durant l'exécution de différentes tâches langagières et auprès d'une population d'ânés. Les observations issues d'acquisitions au repos ne se généralisent donc peut-être pas à tous les contextes cognitifs dans la population en général.

**La connectivité fonctionnelle induite par une tâche** aurait alternativement le potentiel de maximiser les différences individuelles dans les régions d'intérêt (Finn et al., 2017). La manipulation de la complexité de la tâche permet en outre d'observer une réorganisation fonctionnelle à l'échelle du cerveau entier, révélant les stratégies cognitives sous-jacentes à l'accomplissement d'une tâche complexe (Gerchen & Kirsch, 2017; Hearne, Cocchi, Zalesky, & Mattingley, 2017).

**En somme**, l'utilisation dominante du RS en FC a suggéré l'existence d'un trait fonctionnel observable à travers l'architecture fonctionnelle cérébrale. Il reste cependant à déterminer si l'état cognitif induit module substantiellement l'architecture fonctionnelle dans le vieillissement. Des indices existent en faveur d'une modularité des patrons induite par l'activité cognitive individuelle, indices révélés par des analyses d'amplitude du signal comme la FC (Gerchen & Kirsch, 2017; Hearne et al., 2017). Dans ce cas, la réalisation induite d'une tâche cognitive et sa manipulation expérimentale s'avèreraient nécessaire pour explorer précisément les liens dynamiques et complexes qui unissent fonctionnement cérébral et comportement.

## Architecture neurofonctionnelle dans le vieillissement

Tel qu'énoncé, les analyses de différences relatives du signal BOLD et les analyses de connectivité fonctionnelle constituent les deux principales techniques utilisées dans le champ des neurosciences cognitives. Chacune de ces techniques, avec ses avantages et inconvénients, ont apporté leur lot de découverte sur le fonctionnement cérébral et l'influence de l'âge sur celui-ci.

Avant d'aborder les constats issus de l'étude du vieillissement neurofonctionnel, un bref récapitulatif de l'architecture fonctionnelle observée chez les jeunes semble utile. L'atlas du traitement cérébral du langage, généré par des études structurales, d'activation ou sur la base de lésions ou d'électrostimulation, convergent essentiellement vers l'existence d'un réseau ventral et dorsal (Catani, Jones, & ffytche, 2005; Duffau, Moritz-Gasser, & Mandonnet, 2014; Friederici & Gierhan, 2013; Hickok & Poeppel, 2007; Price, 2012; Saur et al., 2008). Le premier est en charge de la production de la parole et des processus syntaxiques complexes, alors que le second est davantage impliqué dans les processus sémantiques et syntaxiques complexes. En utilisant des régions d'intérêt localisés dans les canonicues aires de Broca et Wernicke, une étude en RS (Tomasi & Volkow, 2012b) révèle un vaste réseau préfrontal, temporal et pariétal bien décrit préalablement par les études d'activation (Price, 2012), en sus de structures sous corticales. Selon cette même étude (Tomasi & Volkow, 2012b), le réseau du langage est principalement organisé de manière locale, par des connections de "courte distance". La connectivité à plus longue distance est surtout latéralisée à gauche, sauf pour l'aire de Wernicke, qui montre un connectivité bilatérale. L'activité de ce réseau présente des anti-corrélations avec le cortex visuel et auditif, suggérant une activité ségréguée et séquencée avec les processus sensoriels d'entrée. Toutefois, des preuves de variabilité existent entre tâches et groupes d'âge, tel qu'évoqué plus tôt.

Les **changements en connectivité fonctionnelle liés au vieillissement** ont été majoritairement étudiés avec le RS (Sala-Llonch, Bartrés-Faz, & Junqué, 2015). Issus de ces explorations, des patrons communs sont généralement admis sur les changements de l'organisation cérébrale dans

le vieillissement, faisant majoritairement écho aux études d'activation, soit une **moindre efficacité** (le couplage intra-réseaux) **et spécificité** (la ségrégation inter-réseaux) (Antonenko & Flöel, 2014). La **connectivité intra-réseaux** (entre régions fonctionnellement reliées) **est généralement diminuée** durant le repos, même en contrôlant pour l'atrophie ou les différences structurelles liées à l'âge (Ferreira & Busatto, 2013). Une baisse de connectivité des régions constituant le DMN a été répliquée de nombreuses fois et à travers diverses méthodologies au repos (Geerligts, Rubinov, et al., 2015; Grady, Sarraf, Saverino, & Campbell, 2016; Ng, Lo, Lim, Chee, & Zhou, 2016). Les régions antérieures et postérieures du mur médian (le cortex cingulaire postérieur ou « posterior cingulate cortex » : PCC et le cortex préfrontal médial ou « medial prefrontal cortex » : MPFC) sont plus particulièrement modifiées par le vieillissement (Mak et al., 2017). De manière intéressante, les aînés présenteraient toutefois une connectivité relativement augmentée des composantes dorsales du DMN (e.g. : dorsal PCC, dorsal attentional network) comparativement aux jeunes dans certains contextes (Campbell, Grigg, Saverino, Churchill, & Grady, 2013). Bien que le DMN ait fait l'objet de la vaste majorité des études, les autres réseaux fonctionnels (e.g. : le réseau fronto-pariétal, le réseau dorsal attention et le réseau de salience) présentent aussi un déclin de leur connectivité fonctionnelle au repos (Betzel et al., 2014; Chan et al., 2017; Damoiseaux et al., 2008; Ferreira et al., 2016; Geerligts, Renken, Saliasi, Maurits, & Lorist, 2015; Onoda, Ishihara, & Yamaguchi, 2012).

La **connectivité** est comparativement **augmentée entre réseaux fonctionnellement distincts**. C'est le cas par exemple de la FC du DMN avec le réseau attentionnel dorsal (Spreng, Stevens, Viviano, & Schacter, 2017) ou avec le réseau fronto-pariétal (Spreng et al., 2018) au repos comme durant des tâches. Une plus grande connectivité inter-réseaux est aussi rapportée pour d'autres réseaux fonctionnels (Betzel et al., 2014; Chan et al., 2017; Chan, Park, Savalia, Petersen, & Wig, 2014; Ferreira et al., 2016; Geerligts, Rubinov, et al., 2015). Ces découvertes sont généralement cohérentes avec les études d'activation qui indiquent une moindre désactivation du DMN avec l'âge (Persson, Pudas, Nilsson, & Nyberg, 2014) et une moindre spécificité des régions engagés dans une tâche (Park et al., 2004; Rajah & D'Esposito, 2005). En effet, deux observations principales sont rapportées en lien avec le vieillissement, soit une diminution de l'amplitude d'activation des régions liées à la tâche et un élargissement des patrons spatiaux d'activation

(Gazzaley & D'Esposito, 2005; Park et al., 2004). En particulier, des sur-activations bilatérales sont observées sur des tâches principalement latéralisées chez les jeunes adultes. Ces différences sont observables à travers diverses habiletés déclinant avec l'âge (e.g. : mémoire, inhibition, perception), mais aussi lors de tâches d'évocation lexicale (Wierenga et al., 2008). Cette combinaison de phénomènes pourrait signer un changement global du couplage neurovasculaire marquée par une moindre ségrégation/distinction entre régions fonctionnellement spécialisées, ou alternativement un phénomène compensatoire stratégique, bénéfique à la performance (Park & Reuter-Lorenz, 2009) comme discuté dans la prochaine section.

L'hypothèse d'une dégradation de réseaux neuronaux spécialisés. et conséquemment à un **fonctionnement neurofonctionnel plus diffus et moins efficient**, fait écho au phénomène de dédifférenciation entre habiletés sensorielles perceptuelles et cognitives mis en avant par Lindenberger (Lindenberger & Baltes, 1994). Une dédifférenciation de la topologie des réseaux fonctionnels chez les aînés a plus tard été confirmé en 2017, par une étude regroupant 238 participants de 20 à 89 ans (Chan et al., 2017).

Les **résultats sont toutefois divergents** selon la méthodologie utilisée. En choisissant une analyse au niveau du cerveau entier plutôt que réseau par réseau, Sala-Llonch et collaborateurs (2014) mettent en avant des processus davantage locaux (intrinsèques aux lobes frontaux, pariétaux et occipitaux), aux dépens de la FC à plus longue distance (e.g. systèmes fronto-pariétaux et fronto-occipitaux) ce qui est concordant avec l'idée précédemment avancée d'une organisation fonctionnelle plus ségréguée avec l'âge (Cao et al., 2014; Ferreira & Busatto, 2013; Tomasi & Volkow, 2012a). Les résultats divergent aussi lorsqu'une tâche est induite. Geerligns par exemple montre une claire diminution de la FC entre les principaux réseaux fonctionnels avec l'âge, mais seulement durant une tâche sensorimotrice et le visionnement d'un film, pas durant le repos (Geerligns, Rubinov, et al., 2015). Durant une tâche, contrairement au repos, la FC du DMN ne présente pas systématiquement de différences liées à l'âge (Grady et al., 2016). Varangis en 2019 n'a pas reproduit l'augmentation de FC traditionnellement décrite entre réseaux, ceci à travers 11 tâches cognitives sur un large échantillon couvrant un vaste spectre de la vie adulte (Varangis, Razlighi, Habeck, Fisher, & Stern, 2019).

## **Résumé intermédiaire 2 :**

L'imagerie cérébrale a fourni de nombreuses preuves de différences dans les patrons neurostructurels et neurofonctionnels entre groupes d'âge. Les études d'imagerie cérébrale fonctionnelle indiquent une moindre ségrégation-spécificité des régions impliquées lors de l'exécution d'une tâche et les études de connectivité fonctionnelle viennent en sus suggérer que l'augmentation des liens entre régions est une caractéristique fondamentale de l'architecture du cerveau âgé, observable même au repos. Sur la base de ces observations, on pourrait déduire que les habiletés cognitives seront globalement affectées, en particulier le contrôle cognitif qui exige une importante implication frontale exécutive. Toutefois, des variations importantes sont constatées d'une étude à l'autre, soulignant qu'une compréhension entière du fonctionnement cognitif chez les aînés ne peut être dissociée ni du contexte dans lequel il est observé ni de la performance comportementale.

### **3. Liens entre changements de l'architecture cérébrale et performance cognitive chez les aînés : synthèse des cadres conceptuels**

Alors que la psychologie cognitive s'est traditionnellement fondée sur des expérimentations visant à manipuler le fonctionnement cognitif lors de tâches complexes, le RS s'est imposé comme champ d'exploration exempt de paradigme expérimental, et parfois exempt d'indication sur la performance cognitive (p.ex.: Sala-Llonch et al., 2015). Cependant, le défi ultime des neurosciences cognitives du vieillissement consiste à déterminer si les changements cérébraux observés sont modulés en fonction de la performance. Puisque de nombreux domaines cognitifs démontrent un déclin, la tendance générale tend à supposer que tout changement neurofonctionnel lié à l'âge est nuisible au fonctionnement cognitif (Park & Reuter-Lorenz, 2009). Toutefois, une augmentation de l'amplitude d'activation a été associée à de meilleures comme de pires niveaux de performance (Grady, 2012) ; tout comme une baisse de performance cognitive a



été corrélée à la fois à un couplage neurofonctionnel augmenté et diminué (Ferreira & Busatto, 2013). Les interprétations neurofonctionnelles doivent donc crucialement être mises en perspective avec les performances cognitives comportementales. Plusieurs modèles neurocognitifs ont été proposés, principalement issues de l'analyse des différences relatives de l'amplitude du signal BOLD entre jeunes et âgés. Les cadres conceptuels les plus récents démontrent bien que les différences dans le fonctionnement neurofonctionnel et comportemental des individus découlent d'une complexe interaction entre facteurs environnementaux et individuels.

### **Cadres conceptuels « classiques »**

Les études s'attardant à la question des liens entre patrons neurofonctionnels et performance cognitive ont pour la majorité utilisé des fonctions typiquement déclinantes dans le vieillissement, comme la mémoire épisodique, la mémoire de travail ou la vitesse de traitement, habiletés regroupées ici sous le terme « contrôle cognitif » (Dixon, Fox, & Christoff, 2014).

### **Habiletés défaillantes de contrôle cognitif**

Les deux phénomènes principalement sont une moindre connectivité entre régions fonctionnellement liées et une augmentation des interactions entre régions non liées à l'exécution de la tâche chez les aînés comparativement aux adultes plus jeunes, en lien avec une plus faible performance.

Lorsque de tels changements ne peuvent être mis en lien avec une meilleure performance cognitive, un **phénomène de dédifférenciation** est invoqué (Cabeza et al., 2018). Ce mécanisme a été suggéré comme le pendant de la différenciation fonctionnelle s'établissant au jeune âge, suivant un décours en U inversé. Il implique le recours à des processus de contrôle cognitif communs à diverses activités cognitives (une moindre spécificité fonctionnelle) et est supposé inefficace (Cabeza et al., 2016). Ainsi, une diminution de la connectivité intra-réseaux (entre régions fonctionnellement liées) est généralement associée à de moindres performances chez les aînés (Andrews-Hanna et al., 2007; Geerligs, Maurits, Renken, & Lorist, 2014; Onoda et al., 2012;

Salami, Pudas, & Nyberg, 2014; Spreng & Schacter, 2012). La connectivité intrinsèque du DMN corrèle positivement avec la performance cognitive à tous les âges (Mak et al., 2017) et s'avère déclinante dès la cinquantaine. Une baisse de connectivité au sein du DMN a été particulièrement liée aux habiletés mnésiques (e.g. mémoire autobiographique, accès aux informations stockées) par des études transversales (Andrews-Hanna, Saxe, & Yarkoni, 2014; Sala-Llonch et al., 2014; Spreng & Grady, 2010) comme longitudinales (Fjell et al., 2015; Persson et al., 2014). Les études reposant sur une tâche induite ont aussi démontré que les aînés inhibent moins l'activité du DMN que les jeunes adultes pendant qu'ils dirigent leur attention sur la tâche, ce qui entraîne une baisse des performances (Grady, Springer, Hongwanishkul, McIntosh, & Winocur, 2006; Lustig & Jantz, 2015; Persson, Lustig, Nelson, & Reuter-Lorenz, 2007; Spreng et al., 2014). En particulier, un moindre découplage (une plus grande FC) entre DMN et réseau fronto-pariétal a été mis en lien avec une baisse des fonctions exécutives et de la mémoire (Grady et al., 2016; Ng et al., 2016; Rieck, Rodrigue, Boylan, & Kennedy, 2017; Spreng et al., 2018; Turner & Spreng, 2015).

Toutefois, dans certains contextes, une interaction accrue avec des régions non prototypiques s'est avérée positivement liée à la performance chez les aînés. L'augmentation de l'interaction entre régions pourrait donc dans certains contextes jouer un **rôle compensatoire** (Cabeza & Dennis, 2012). La compensation est spécifique à un temps et une tâche données et peut prendre plusieurs formes : une augmentation de l'amplitude du signal ou de l'étendue spatiale dans des régions spécialisées (sur-régulation) ; dans des régions non traditionnellement associées au réseau spécialisé (réorganisation) ; ou dans des régions secondairement associées à la tâche tel que démontré à haut niveau de complexité chez les jeunes (sélection) (Cabeza et al., 2018). L'implication augmentée du cortex préfrontal, souvent bilatéralement, a été fréquemment rapporté lors de tâches de contrôle cognitif sur la base d'analyses de l'amplitude du signal, menant aux modèles HAROLD (Cabeza, 2002), PASA (Davis, Dennis, Daselaar, Fleck, & Cabeza, 2008) et STAC (Park & Reuter-Lorenz, 2009). Le cortex préfrontal est ainsi tout particulièrement invoqué comme un hub fonctionnel en support au contrôle cognitif, devenu défaillant avec l'âge (Park & Reuter-Lorenz, 2009). Les analyses de connectivité fonctionnelle confirment une augmentation moyenne de la connectivité entre réseaux chez les aînés (Chan et al., 2014) et particulièrement en interaction avec le cortex préfrontal (Avelar-Pereira, Bäckman, Wåhlin, Nyberg, & Salami, 2017;

Grady et al., 2016). Selon les études menées par Spreng et Turner (Spreng et al., 2014, 2018, 2017; Spreng & Schacter, 2012; Turner & Spreng, 2015), un couplage entre le cortex préfrontal latéral et le DMN est bénéfique à la performance lorsque la tâche induite, quoique exécutive, requiert un accès aux connaissances acquises et stockées en mémoire. Bien qu'il ait initialement été mis en avant par opposition à une tâche -en raison de son activité augmentée au repos- le DMN a depuis gagné la réputation d'un rôle actif dans les processus cognitifs d'accès aux connaissances antérieures (Basso et al., 2013; Binder, Desai, Graves, & Conant, 2009; Price, 2012; Yonelinas, Otten, Shaw, & Rugg, 2005). Toutefois, le tableau s'avère potentiellement équivoque : une étude longitudinale sur 3.5.ans n'a pas reproduit d'effet des interactions intra- et inter-réseaux sur la performance cognitive, suggérant que les conséquences des changements de FC n'est peut-être pas stable à travers l'âge (Fjell et al., 2015). Aux vues des précédentes observations, il apparaît probable qu'une partie de la réponse se trouve dans la variabilité induite par la tâche.

### **Habiletés langagières préservées**

L'imagerie cérébrale fonctionnelle s'est attardée aux pertes plutôt qu'aux gains cognitifs dans le vieillissement, menant à des concepts et théories largement admis dans la communauté scientifique, mais potentiellement incomplets au regard des habiletés préservées. Ces dernières sont encore peu documentées sous une perspective de connectivité neurofonctionnelle chez les aînés. Il apparaît pourtant légitime de s'interroger sur les mécanismes à large échelle qui sous-tendent une telle fonction. Si l'habileté ne décline pas, on peut par exemple s'attendre à un processus cognitif et neurofonctionnel différent de ce qui est rapporté pour une habileté généralement déclinante. C'est d'ailleurs ce qui a été démontré sur la base de l'analyse de l'amplitude du signal comparant les patrons spécifiques à plusieurs tâches en lien avec la performance (Samu et al., 2017) : seules les tâches qui entraînent une baisse de performance avec l'âge montrent une moindre activation des régions liées à la tâche et une moindre désactivation du DMN. Dans le vaste domaine du langage, deux habiletés -en moyenne- stables avec l'âge ont plus particulièrement fait l'objet d'explorations utilisant la FC : la compréhension syntaxique et les processus lexico-sémantiques. C'est le processus de compensation qui a été majoritairement

avancé en soutien à ces activités, à travers l'implication de régions frontales, temporales ou pariétales.

### *Compréhension syntaxique*

La compréhension syntaxique implique un vaste réseau bilatéral frontal, temporal et pariétal, au sein duquel le rôle du gyrus frontal inférieur apparaît capital (Price, 2012; Shafto & Tyler, 2014). On observe fréquemment chez les aînés un élargissement des patrons de FC en comparaison des individus plus jeunes. Sur la base de RS, les jeunes adultes -plus performants- présentaient une plus forte connectivité intrinsèque aux réseaux typiquement syntaxiques. En contraste, une **augmentation de la connectivité en dehors des réseaux syntaxiques** « typiques » (e.g. : mémoire de travail, mémoire sémantique) apparaît parfois **nuisible à la performance** des aînés, surtout lorsque l'hémisphère droit est impliqué (Antonenko et al., 2013). Au moins deux autres études ont lié une moindre habileté de compréhension de structure syntaxiques complexes chez les aînés à une diminution de la FC intrinsèque des régions utiles à la tâche, en parallèle d'une augmentation de la FC globale, portant les auteurs à conclure à une organisation fonctionnelle moins efficace (Meunier, Stamatakis, & Tyler, 2014; Shafto & Tyler, 2014). Ces résultats font écho aux travaux précédents ayant constaté une moindre cohérence entre régions activées par une tâche syntaxique complexe (Peelle, Troiani, Wingfield, & Grossman, 2010) et sont à priori en ligne avec l'hypothèse d'une moindre spécificité fonctionnelle. Ces résultats sont toutefois nuancés par des études subséquentes, décrites plus bas, qui relatent de l'importance du contexte de la tâche.

### *Habilités lexico-sémantiques*

Pour accomplir des activités lexico-sémantiques, plusieurs processus sont exécutés dans un très court délai: l'accès au sens du mot implique le lobe temporal supérieur et moyen bilatéralement; l'accès aux représentations phonologiques repose sur le gyrus temporal supérieur et le gyrus frontal inférieur, principalement latéralisé à gauche ; la production de la parole exige des interactions entre les régions pariétales et temporales latérales postérieures et des régions

antérieures (frontales inférieures, insula antérieure, cortex moteur bilatéralement) (Price, 2012). À ces régions clefs s'ajouteront les régions nécessaires au traitement sensoriel, comme les régions occipitales visuelles postérieures et latérales ou la perception des sons de la parole centralisée dans le gyrus temporal postérieur supérieur.

Quelques études mettant en lien les patrons de connectivité fonctionnelle et la performance à une tâche langagière ont été réalisées. À même niveau de performance, les aînés présentent généralement un **élargissement des réseaux impliqués dans la réalisation de la tâche**. Durant des tâches de fluence lexicale (évoquer un maximum de mots commençant par un critère sémantique ou orthographique) comme au repos, ceci se manifeste notamment par un recrutement intra- et inter-hémisphérique de régions appartenant au même réseau fonctionnel mais typiquement non recrutées par les plus jeunes (Agarwal, Stamatakis, Geva, & Warburton, 2016; La et al., 2016; Muller, Mérillat, & Jäncke, 2016). Muller démontre par exemple que chez les aînés, d'une part l'intégrité du réseau fronto-pariétal et d'autre part l'interaction entre DMN, le réseau de contrôle exécutif et le réseau de langage sont cruciaux pour réussir une tâche de fluence verbale (Muller, 2015). Durant la dénomination d'images, on peut observer une augmentation de la connectivité entre régions, mais plus particulièrement avec des régions dites « secondaires », soit non habituellement incluses parmi le système central à la tâche. Par exemple, Hoyau (Hoyau, Roux-Sibilon, et al., 2018) décrit lors d'une tâche de dénomination une augmentation de FC du cortex temporal médial (hippocampe) avec sa section latérale et avec le cortex préfrontal inférieur. Ces études font écho à de précédentes études par activation, indiquant des augmentations relatives du signal BOLD dans les régions frontales (Gutchess et al., 2005; Persson et al., 2004; Wierenga et al., 2008), mais aussi dans des régions pariétales et temporales (Hoyau et al., 2017; Meunier et al., 2014; Shafto, Randall, Stamatakis, & Wright, 2012) ainsi qu'un recrutement contralatéral en soutien à la performance (e.g., La et al., 2016; Meinzer et al., 2012) ; l'ensemble laissant penser à un phénomène compensatoire. En sus de l'implication de régions liées au contrôle exécutif général, plusieurs observations issues d'analyses d'activation indiquent un appui majoré sur le stock de connaissances sémantiques (Amiri, 2016; Ansado, Marsolais, Methqal, Alary, & Joannette, 2013; Dong et al., 2012; Hoyau et al., 2017; Lacombe, Jolicoeur, Grimault, Pineault, & Joubert, 2015; Methqal, Marsolais, Wilson, Monchi, & Joannette, 2019; Muller et al., 2016; Shafto et al.,

2012). Ceci a été reproduit en FC sur des tâches de fluence verbale et de dénomination d'images (Hoyau, Roux-Sibilon, et al., 2018; Marsolais, Perlberg, Benali, & Joannette, 2014). Ces études portent à croire que les aînés s'appuient sur des mécanismes sémantiques préservés et recrutent les régions temporo-pariétales en soutien à l'accomplissement de tâches à composante sémantique. C'est en essence ce qui est avancé par la théorie du savoir incrémentiel (Ramscar, Hendrix, Shaoul, Milin, & Baayen, 2014), qui suppose une **automatisation des processus lexico-sémantiques** grâce à une exposition répétée aux lexèmes mais qui n'a pas fait l'objet d'une stricte validation neurofonctionnelle. Ici aussi toutefois, plusieurs nuances sont à apporter en fonction du niveau ou du type de demande spécifiquement imposé par la tâche, tel que démontré plus bas.

### **Cadres conceptuels intégratifs : de l'importance du contexte**

Alors que des processus de compensation ou de dédifférenciation ont été avancés pour expliquer les variations de performance intra- et entre groupes d'âge, des études allèguent que ces processus ne sont pas systématiques, et vont varier selon l'état cognitif, le niveau de difficulté ressenti ou le degré d'atteinte cérébrale.

### **L'impact du type d'activité cognitive**

#### *Différents patrons neurofonctionnels liés à l'âge selon l'activité cognitive*

Sur la base d'une forte reproductibilité du connectome entre repos et tâches, les études basées sur un état de repos ont tendance à énoncer des interprétations généralisables à toute activité cognitive : un trait neurofonctionnel (Geerligs, Rubinov, et al., 2015). Pourtant, chez les aînés, la connectivité fonctionnelle semble être tout particulièrement influencée par l'activité cognitive imposée, même lorsque les effets spécifiques de la tâche ont été régressés (Grady, 2016; Liem, Geerligs, Damoiseaux, & Margulies, 2019; Wang, Dew, & Cabeza, 2015). En guise d'exemple, les différences de FC liées à l'âge se sont avérées distinctes à travers 11 états cognitifs, incluant des tâches langagières et de contrôle cognitif (Varangis, 2019). Une observation fréquemment

rapportée par les études au repos est la différence de FC du **DMN chez les aînés** (p.ex. : Chan et al., 2014; Damoiseaux et al., 2008). Sur la base de cette observation est déduit un trait généralisable à la population âgée, utile pour prédire le comportement cognitif (Ding et al., 2014; Mevel et al., 2013) voire comme marqueur clinique de démence (Hu et al., 2019). Pourtant, à travers la littérature en FC portant sur des tâches, une diminution du DMN est rarement mise en avant et c'est parfois même une augmentation qui est observée (Grady et al., 2016), rappelant que le DMN joue potentiellement un rôle actif pour l'accomplissement d'une tâche (Mak et al., 2017). Dans ce contexte, le choix de l'état mental, de la tâche cognitive, apparaît donc crucial à prendre en considération puisque ceci pourrait apporter des nuances pertinentes aux questions cliniques.

### *Différents patrons neurofonctionnels liés à l'âge en association avec la performance*

Puisque nombre d'habiletés cognitives déclinent avec l'avancée en âge, le vieillissement neurocognitif a souvent été exploré à travers des habiletés déclinantes (p.ex. : mémoire de travail, attention, inhibition). Il est donc tentant d'associer systématiquement un déclin comportemental à ces différences neurofonctionnelles sans qu'une association directe ait été avérée (Samanez-Larkin, D'Esposito, & D'Esposito, 2008). Par ailleurs, rares sont les études de FC testant directement les liens entre patrons neurofonctionnels et comportement, dans un domaine où les mesures comportementales sont le plus souvent acquises « offline », parfois même une autre journée que l'acquisition au repos (Campbell et al., 2015). Une revue de littérature datée de 2015 souligne bien le **manque de données mettant en lien vieillissement, FC et comportement** (Sala-Llonch et al., 2015). Pourtant, des interprétations distinctes peuvent être extraites lorsque les données comportementales sont couplées aux mesures de FC. Par exemple, Grady et son équipe (Grady et al., 2016) ont trouvé une association significative entre augmentation de la connectivité et performances des aînés à deux tâches sur trois, la tâche de sélection en mémoire de travail ne montrant pas de différence significative par rapport aux tâches de mémoire associative et d'autoréférence. Malgré les larges différences observées durant le RS et des tâches de contrôle cognitif, des **différences minimales entre groupes d'âge** dans les régions clés qui interagissent durant la tâche sont rapportées pour les activités préservées de langage (Shafto & Tyler, 2014).

Concernant les habiletés lexico-sémantiques plus particulièrement, une méta-analyse des études d'activation démontre que les aînés reposent sur des réseaux similaires, voire présentent une moindre activation dans les régions typiques du réseau sémantique (Hoffman & Morcom, 2018). L'utilisation de FC induite par une tâche peut donc potentiellement fournir des informations complémentaires au repos, mettant en avant les relations entre réseaux durant l'accomplissement de la tâche.

### *Différents processus cognitifs impliqués dans la tâche chez les aînés*

Plusieurs indices pointent vers l'existence de processus fonctionnels stratégiques et spécifiques au contexte lors du vieillissement (Geerligns et al., 2015; Meunier, Stamatakis, & Tyler, 2014; Samu et al., 2017). Considérant l'incontestable déclin neural associé au vieillissement, la comparative préservation des connaissances lexico-sémantiques est interprétée par certains auteurs dans le contexte d'une potentielle **optimisation des ressources disponibles** (Baltes & Baltes, 1990; Craik & Bialystok, 2006). Dans cette perspective adaptative, le recours aux connaissances sémantiques accumulées au fil des expériences de vie par les adultes plus âgés pourrait soutenir les performances sur diverses tâches cognitives. Cette idée fait écho à plusieurs études en activation qui concluent à une implication majorée des **régions postérieures pariétales et temporales** (Ansado et al., 2013; Baciou et al., 2016; Lacombe et al., 2015; Methqal, Marsolais, Wilson, Monchi, & Joannette, 2019; Methqal et al., 2017). Par exemple, lors d'une tâche de fluence verbale, les aînés utilisent une stratégie mettant à profit leur vaste stock sémantique plutôt qu'une stratégie frontale exécutive (Baciou et al., 2016; Methqal et al., 2019). Hoyau (Hoyau et al., 2017) constate un recrutement augmenté des régions temporo-pariétales postérieures en lien avec des temps de réponse réduits en dénomination, et évoque en conséquence un mécanisme contraire au phénomène PASA : l'effet « left anterior-posterior aging » (LAPA). Persson (2004) précise que les jeunes comme les aînés activent plusieurs régions additionnelles dans la condition difficile de sélection verbale, suggérant un effet de la complexité à tout âge, mais des mécanismes stratégiques différents selon les expertises. C'est aussi ce que conclue une étude de trois tâches



lexico-sémantiques : lorsque présents, les mécanismes compensatoires utilisés par les aînés vont varier selon la tâche (Baciu et al., 2016).

C'est aussi en essence l'hypothèse avancée par le modèle de Spreng et Turner (Spreng & Turner, 2019), à travers un mécanisme différent qui implique le **DMN**. Selon le modèle DECHA «*default-executive coupling hypothesis of aging*» (Turner & Spreng, 2015), lors du vieillissement, un processus de sémantisation de la cognition s'opère: alors que les ressources en contrôle cognitive diminuent, le comportement cognitif est de plus en plus influencé par les connaissances antérieures. Le DMN devient alors engagé de manière prééminente, en interaction avec l'activité des régions préfrontales latérales. Les auteurs soulignent toutefois que ce processus peut s'avérer nuisible à la performance lorsque les connaissances sémantiques ne sont d'aucun ressort pour les besoins de la tâche, par exemple une tâche à majeure exécutive comme la Tour de Londres (Spreng et al., 2014). Une autre illustration du rôle majoré du DMN pour la réalisation d'une tâche sémantique dans le vieillissement provient de La (La, 2016) qui a étudié une tâche de fluence verbale à travers le continuum de la vie adulte. Contrairement aux rapports précédents de désactivation du DMN durant la tâche, le DMN ici reste fortement lié au réseau de la tâche, ce qui suggère que durant cette tâche, chez les aînés, le DMN et le réseau du langage ne sont pas dépendants l'un de l'autre. Le choix de la tâche est donc capital pour élucider les complexes interactions entre cognition, fonction cérébrale et âge. Pour observer de tels processus, par essence dynamiques, la modalité de réponse doit être prudemment sélectionnée. Tel qu'évoqué plus haut, une réponse « offline » n'informe peut être que faiblement sur le processus cognitif sous-jacent.

### **L'impact du niveau de difficulté de la tâche**

#### ***Niveau de demande générale ou spécifique à la tâche***

Les patrons neurofonctionnels dépendraient du contexte cognitif, mais aussi du niveau de complexité imposé par la tâche. Les phénomènes précédemment décrits pourraient donc révéler des réactions générales au domaine (« domain general ») et ne seraient pas généralisables à toutes les activités cognitives. Plusieurs effets de l'âge peuvent d'ailleurs être réduits ou annulés

si l'on contrôle les autres variables cognitives (Balota, Burgess, Cortese, & Adams, 2002; Bowles & Salthouse, 2008). En ce sens, plusieurs résultats tendent à indiquer que l'implication accrue du cortex préfrontal inférieur bilatéral lors de tâches n'est peut-être lié qu'à des activités particulièrement exigeantes sur le plan exécutif. Rappelons que le cortex préfrontal était initialement décrit comme un noyau fonctionnel systématiquement sollicité en soutien au fonctionnement cognitif chez les aînés (voir Park, 2009 pour une revue des études d'activation). Toutefois, les preuves s'accumulent pour démontrer le **caractère contextuel de l'implication du cortex préfrontal**. Une étude comparant une approche longitudinale versus transversale a aussi démontré que l'augmentation frontale n'était plus observée, voire diminuée en utilisant une approche longitudinale (Nyberg et al., 2010). Il en est de même avec le DMN. L'effet du niveau de difficulté est suspecté depuis longtemps sur le découplage du PCC (DMN) lors de l'accomplissement d'une tâche. Persson et al. (2007) démontre lors d'une tâche de génération de verbes que les jeunes et les aînés présentent des niveaux similaires de désactivation de régions non liées à la tâche à faible niveau de difficulté. En revanche, les aînés désactivent moindrement ces régions lorsque la difficulté de la tâche augmente, suggérant des difficultés de régulation du contrôle cognitif général. Les différences de FC entre DMN et réseau fronto-pariétal en lien avec l'âge n'ont d'ailleurs été reproduites que sur les tâches exploitant la vitesse de traitement, parmi 11 tâches cognitives différentes (Varangis, 2019).

### Habilités de compréhension syntaxique

Dans le domaine de la compréhension syntaxique, Shafto et Tyler (2014) nous rappellent que la majorité des études utilisant une tâche ne distinguent pas les processus liés à l'accomplissement d'une tâche cognitive des processus spécifiques à l'activité cognitive elle-même. L'équipe a été parmi les premières à mettre à jour des  **patrons de FC spécifiques à la demande intrinsèque à la tâche**. Ces études ont démontré peu de changement intra-réseaux des régions fronto-temporales liés à une tâche de compréhension syntaxique (Campbell et al., 2016). Des augmentations de la FC sont observées entre réseaux en charge du contrôle attentionnel, mais seulement lors de l'accomplissement d'une tâche active et sans impact sur la performance. Ces observations sont fidèles aux études de la même équipe utilisant des analyses d'activation (Davis, Kragel, Madden,

& Cabeza, 2012; Davis, Zhuang, Wright, & Tyler, 2014), et contrastent avec la proposition d'une dédifférenciation globale dans l'organisation fonctionnelle des aînés et générale à tous les domaines cognitives, tel que décrit plus haut. Pour déterminer l'impact du niveau de difficulté sur l'organisation neurofonctionnelle comme sur la performance, il est donc important d'utiliser des variables spécifiques à la tâche.

### Habiletés lexico-sémantiques

Sur des tâches lexico-sémantiques aussi, **le type et le niveau de complexité pourraient modifier les patrons neurofonctionnels**. Les différences rapportées entre groupes sont souvent minimales à bas niveau de difficulté à travers différentes tâches de dénomination, d'évocation lexicale sur critère ou de jugement sémantique (La et al., 2016; Marsolais, Methqal, & Joannette, 2015; Shafto & Tyler, 2014) et les associations entre patrons de réponse neurale et score comportemental sont parfois discordantes, notamment concernant le rôle compensatoire du gyrus frontal inférieur (Diaz et al., 2016). Une méta-analyse des études d'activation portant sur la cognition sémantique souligne bel et bien un changement vers des ressources neurales générales aux domaines -tel qu'avancé par l'hypothèse de dédifférenciation- et une implication majorée du cortex préfrontal, mais seulement quand les aînés ont des scores amoindris et dans le contexte d'une difficulté accrue (Hoffman & Morcom, 2018). Ainsi, face à des conditions plus cognitivement exigeantes lors de tâches langagières, les jeunes comme les aînés activent plusieurs régions additionnelles, confirmant un effet de la complexité à tout âge, mais des mécanismes stratégiques différents selon les expertises (Persson et al., 2004).

En connectivité fonctionnelle, les aînés présentent une moindre connectivité postéro-antérieure du réseau lié à la tâche (similaire au phénomène PASA décrit plus haut), mais seulement en condition linguistique plus complexe, par exemple en utilisant un critère de productivité lexicale restreint (Marsolais et al., 2014). Dans une récente étude sur un grand échantillon, la performance des aînés aux tâches de vocabulaire (synonymes et antonymes) était associée positivement au couplage entre réseau fronto-pariétal et DMN, alors que la relation inverse était observée chez les jeunes, qui présentent des scores moindres (Varangis et al., 2019). Pour expliquer a posteriori cette découverte, les auteurs avancent l'hypothèse qu'une association entre la performance et le

découplage entre réseau fronto-pariétal et DMN n'est peut-être observable que lorsque confronté à un certain niveau de difficulté, ce qui n'est pas le cas des aînés qui montrent des scores plus hauts que les jeunes sur ces tâches. Toutefois, les études d'imagerie cérébrale manipulant le niveau de complexité sur des tâches langagières sont encore insuffisantes en nombre et ne permettent pas de mettre en perspective les modèles actuellement avancés pour décrire le vieillissement neurocognitif.

### ***Niveau de capacité individuelle***

Les précédentes études soulignent bien les liens délicats définissant les notions de compensation et de capacité. En effet, les différences de patrons neurofonctionnels entre groupes d'âge pourraient en fait représenter une compensation pour une **moindre habileté individuelle à répondre aux demandes d'une tâche complexe**. Selon le modèle CRUNCH (*Compensation-Related Utilization of Neural Circuit Hypothesis*), il existe un patron d'activation en forme de U lié à la demande de la tâche (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008): à bas niveau de complexité, les aînés sur-recrutent des régions par rapport aux plus jeunes adultes, ce qui reflète une compensation à l'inefficience neurale sous-jacente. L'efficience est ici définie comme le changement d'activité neurale qui survient en réaction au changement dans le niveau de complexité imposé par la tâche (Barulli & Stern, 2013; Steffener & Stern, 2012). Selon cette vue, à niveau de complexité égale, un individu présentant une plus grande efficience nécessiterait une moindre adaptation de l'activité neurale qu'un individu avec une moindre efficience. Toutefois, lorsque la demande liée à la tâche augmente, ces processus compensatoires atteignent leur capacité maximum et l'amplitude du signal diminue en même temps que la performance à la tâche. La Figure 3 illustre cette notion d'optimisation des ressources en fonction du contexte. En d'autres mots, on devrait observer une asymptote dans l'expression neurale comme dans le comportement lorsque la demande induite par la tâche atteint un maximum (Steffener & Stern, 2012).

Une moindre modulation neurofonctionnelle face à un haut niveau de complexité a été illustrée par bon nombre d'**études d'analyse de l'amplitude d'activation**, incluant des tâches à composante lexico-sémantique (Kennedy et al., 2015; Zhang, Eppes, & Diaz, 2019), syntaxique (Shafto & Tyler,

2014) ou phonétique (Tremblay, Sato, & Deschamps, 2017). À notre connaissance, bien qu'un effet de complexité soit démontré lors de tâches de langage (voir section précédente), cet effet plafond n'a pas encore été démontré sur la base d'études en connectivité fonctionnelle. On peut toutefois suspecter sur la base des études précédentes que l'efficacité serait suffisante pour une performance réussie sur des tâches de langage reposant sur des connaissances purement sémantiques ou lors de la compréhension passive de phrases, que des phénomènes compensatoires surviendraient lors d'une manipulation de la complexité linguistique intrinsèque (tel que décrit dans Marsolais et al., 2014) ou si la demande exécutive était minimale (tel que décrit dans Campbell et al., 2016), mais que la compensation deviendrait insuffisante si la charge cognitive était encore augmentée ou ciblant des processus défaillants (p.ex. : l'inhibition, la phonologie).

En conséquence, les paradigmes expérimentaux doivent être soigneusement contrôlés pour explorer des processus cognitifs spécifiques au vieillissement. Le niveau de demande de la tâche doit être suffisant ; toutefois, les participants devraient tout de même réussir la tâche, au risque de ne pas comparer des processus neurofonctionnels similaires (Steffener & Stern, 2012). Une manière de contrôler ce biais potentiel est d'assurer une performance (temps de réponse et justesse des réponses) similaire entre groupes, afin d'être certain que les différences neurofonctionnelles observées sont attribuables aux différences d'âge plutôt qu'à d'autres facteurs, comme un effort plus important (Aine et al., 2006). Alternativement, le niveau de difficulté de la tâche peut être manipulé de manière à mesurer l'effet différentiel entre groupes (Campbell & Tyler, 2018; Meunier et al., 2014; Peelle et al., 2010; Wingfield & Grossman, 2006). Par ailleurs, le dessin expérimental devrait prendre en considération les habiletés déclinantes, comme la vitesse de traitement. En ce sens, les tâches imposant une contrainte temporelle pourraient être désavantageuses pour les adultes plus âgés.

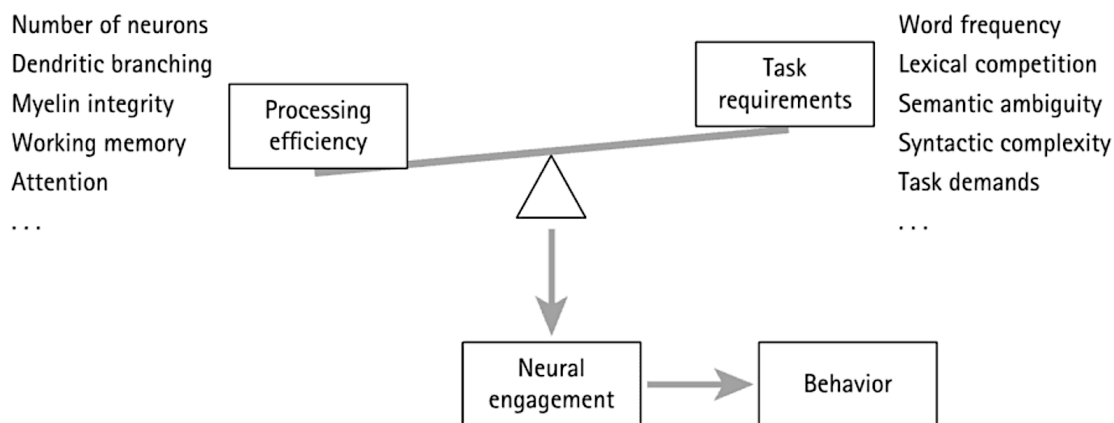


Figure 3. – Illustration des notions d’efficacité, de capacité et de la demande induite par la tâche.

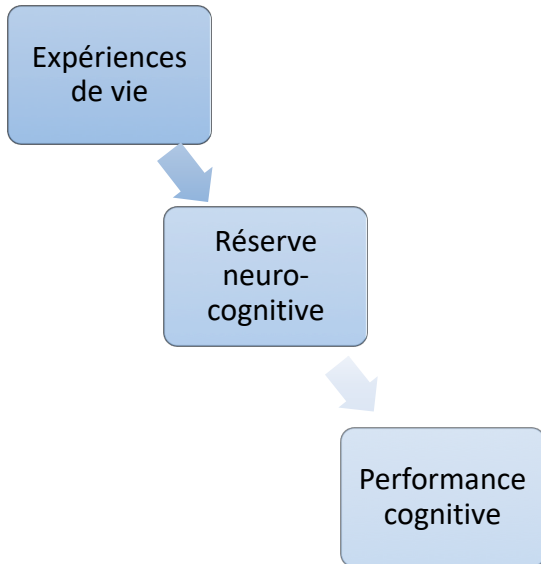
Extrait de « Language and Aging » par Peele, J., dans *The Oxford Handbook of Neurolinguistics*, Chapter 12, p. 298, Copyright © 2019 ; Reproduit avec la permission de Oxford Publishing Limited; permission obtenue par le biais de PLS Clear.

### Le phénomène de réserve neurocognitive:

Les individus âgés n’apparaissent pas égaux dans leurs capacités cérébrales et cognitives, notamment lorsque confrontés à une pathologie cérébrale, et ceci dépendrait en partie au moins de leur niveau de « **réserve neurocognitive** », tel que défini par l’accumulation de ressources cognitives et cérébrales au fil de la vie (Cabeza et al., 2018). Il est désormais évident que la santé cognitive est le résultat d’un ensemble de processus en interaction, incluant des facteurs environnementaux et des facteurs génétiques (Yang, Zuo, et al., 2016). Quoique le profil génétique, l’héritabilité, peut expliquer jusqu’à 60% des habiletés cognitives générales (McClearn et al., 1997), une étude à large échantillon sur des jumeaux a subséquemment démontré que l’association entre le niveau d’éducation et l’incidence de démence n’était pas médié par l’influence génétique (Gatz et al., 2007). Il apparaît donc que des facteurs psychosociaux soient particulièrement robustes pour stimuler la résilience cérébrale des aînés et c’est ce constat qui a mis le concept de réserve en avant (Stern, 2002).

### *Hypothèses opérationnelles d'un phénomène de réserve*

L'opérationnalisation d'un tel phénomène reste encore incertaine, mais l'hypothèse la plus consensuelle -illustré par la Figure 4- est que la participation à des activités stimulantes - les **expériences de vie** (Beydoun et al., 2014) - supporterait la performance cognitive en façonnant la structure et l'activité cérébrale (Cabeza et al., 2018; Stern, Arenaza-Urquijo, et al., 2018). Le



niveau éducationnel, professionnel ou la participation à des activités de loisirs stimulantes ont ainsi été mis en lien avec la performance cognitive durant le vieillissement en santé (Beydoun et al., 2014; Steffener, Barulli, Habeck, O'Shea, et al., 2014; Tucker-Drob & Salthouse, 2011; Zahodne et al., 2015) ainsi qu'avec un développement plus tardif d'un trouble cognitif léger ou une démence (Franzmeier, Caballero, & Taylor, 2016; Manly et al., 2005; Scarmeas et al., 2003; Stern, 2012; Valenzuela & Sachdev, 2005).

Figure 4. – Schématisation du processus opérationnel du phénomène de réserve

Le phénomène de réserve a conséquemment fait l'objet d'un grand intérêt durant les vingt dernières années. En effet, un tel concept suggère de potentiels facteurs protecteur modifiables, qui pourraient ouvrir la voie à une action préventive en soutien à un vieillissement cognitif en santé. La notion de réserve a été reprise dans le modèle STAC-R (Scaffolding Theory Of Aging And Cognition – Revised) (Reuter-Lorenz & Park, 2014), qui souligne que ce sont bien les **expériences acquises au fil de la vie**, qui, cumulativement, améliorent ou préservent l'état cérébral, le potentiel compensatoire et conséquemment la performance comportementale au fil du temps. Fabiani (2012) souligne aussi le **continuum** dans lequel le phénomène de réserve se place. Le modèle GOLDEN (« *Growing Of Lifelong Differences Explains Normal Aging* ») (Fabiani, 2012) caractérise aussi le vieillissement en santé par des transitions graduelles, avec la maturation, vers un élargissement des réseaux cérébraux, invoqués lorsque les processus de contrôle cognitif sont

moins efficaces. La compensation se manifesterait chez les jeunes comme chez les aînés en fonction de la capacité de l'individu et le niveau de difficulté et serait modulée par l'éducation ou la condition physique, à travers une préservation du lobe frontal. Le phénomène de réserve se développerait donc au fil des années, en réponse aux stimulations environnementales.

### **De phénomènes à mécanismes :**

Le phénomène de réserve, comme d'ailleurs tous les phénomènes évoqués dans les cadres conceptuels précédents, peut être interprété comme une démonstration de **la plasticité cérébrale**. La plasticité est ici définie comme le potentiel pour un recrutement cérébral flexible, reflétant des changements structuraux et fonctionnels, parfois en réponse à l'apprentissage et l'expérience (Gutchess, 2014). Le constat qu'une telle plasticité soit possible chez les aînés a suscité beaucoup d'intérêt pour la capacité du cerveau à s'adapter aux effets du vieillissement cérébral. Les mécanismes sous-jacents ont été partiellement étudiés chez l'animal, indiquant par exemple un **effet neurophysiologique d'un environnement enrichi** et comportant de la nouveauté, avec un changement épigénétique sur la structure chromatinique. Chez l'humain aussi, on trouve une corrélation négative entre la stimulation cognitive et la quantité de dépôts bêta-amyloïdes, retardant les manifestations cliniques des démences (Landau et al., 2012). L'activité physique est aussi connue pour stimuler la neuro- et synaptogénèse à travers les facteurs neurotrophiques cérébraux (« brain derived neurotrophic factors ») (pour une discussion voir Robertson, 2013). Toutefois, les outils à notre disposition ne permettent actuellement pas de mesurer directement les mécanismes sous-tendant la réserve neurocognitive chez l'humain.

### **Mesurer la réserve neurocognitive chez l'humain**

Parce qu'il est impossible de mesurer directement la réserve, la plupart des auteurs ont utilisé des marqueurs indirects de réserve pour investiguer comment le niveau de réserve modifiait la fonction ou la structure cérébrale des individus. Des **marqueurs socio-comportementaux** sont supposés co-varier et contribuer à la constitution d'une réserve. De multiples variables ont été utilisées (pour une revue voir Grotz, Seron, Van Wissen, & Adam, 2017; Valenzuela & Sachdev,



2005), mais à toutes fins pratiques, celles qui ont fait l'objet d'études plus systématiques sont le niveau d'éducation, le niveau professionnel, la participation à des activités cognitivement stimulantes, la nutrition, l'activité physique, le niveau intellectuel. Ces marqueurs ne constituent en aucun cas des mesures directes de réserve ou de ses mécanismes et demeurent des estimés grossiers. En conséquence, plusieurs études suggèrent d'utiliser de tels marqueurs en combinaison plutôt qu'en isolé (Consentino & Stern, 2013; Grotz et al., 2017; Jones et al., 2011; Siedlecki et al., 2009). Plus récemment, des mesures « résiduelles » de réserve ont été utilisées (Zahodne et al., 2015), soit la variance subsistant dans le comportement cognitif après avoir retiré l'effet de prédicteurs comme le volume intracrânien. Une telle méthode présente un potentiel intéressant mais demeure faiblement spécifique puisque hautement dépendante de la précision de chaque mesure et de sa capacité à refléter justement les mécanismes sous-jacents, ce sur quoi on connaît très peu encore (Stern, Arenaza-Urquijo, et al., 2018). Afin d'identifier l'expression neurale de la réserve, l'imagerie cérébrale a été utilisée. L'hypothèse sous-jacente à de telles explorations est que les expériences de vie façonnent le fonctionnement cérébral, ce qui aura indirectement un impact sur la performance cognitive. Quoique certaines études se penchent sur les corrélats neurofonctionnels de réserve sans regard à la performance cognitive, la prise en compte de l'ensemble des variables en jeu est nécessaire pour modeler l'effet mécanistique de la réserve (Steffener & Stern, 2012). Tel qu'illustré Figure 5, il faut par exemple pouvoir établir un lien corrélationnel entre les marqueurs indirects (p.ex. les expériences stimulantes, l'éducation) et les patrons neurofonctionnels (p.ex. la FC), mais aussi entre les patrons neurofonctionnels et la performance cognitive (p.ex. les habiletés lexico-sémantiques), ainsi qu'un lien au moins indirect entre les marqueurs indirects et la performance (Steffener & Stern, 2012).

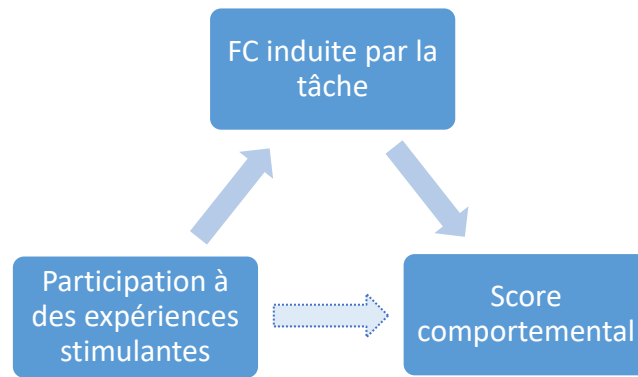


Figure 5. – Schématisation de l’implémentation neurale du phénomène de réserve cognitive

#### La réserve neurocognitive dans la perspective des cadres conceptuels du vieillissement

La notion de réserve n’est donc pas exclusive aux modèles précédemment évoqués. Au contraire, elle s’avère **compatible avec les phénomènes de compensation, de capacité et d’efficacité** face à la difficulté de la tâche. Des marqueurs indirects de réserve ont par exemple été démontrés réduire l’âge cérébral tel que mesuré par le volume cérébral (Steffener et al., 2016) ou diminuer l’impact du rétrécissement volumétrique sur la performance cognitive (Mungas et al., 2018; Steffener, Barulli, Habeck, O’Shea, et al., 2014), suggérant un mécanisme compensatoire. La réserve pourrait aussi prendre la forme d’un plus fort potentiel d’efficacité neurale (Steffener, Barulli, Habeck, & Stern, 2014; Steffener, Reuben, Rakitin, & Stern, 2011) reflétant par exemple une meilleure sélection stratégique des processus permettant d’accomplir la tâche (Barulli, Rakitin, Lemaire, & Stern, 2013). Son expression peut conséquemment être modulée par la demande imposée par la tâche (Darby, Brickhouse, Wolk, Dickerson, & Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative, 2017) ou la capacité individuelle (Bozzali et al., 2015; Serra & Gelfo, 2019) quoiqu’un effet plateau est suspecté lorsque la demande imposée par la tâche surpasse la capacité offerte par la réserve individuelle (Steffener & Stern, 2012). Quelques indices pointent en fait vers une **expression neurofonctionnelle de la réserve adaptée à la tâche**. Une mesure de réserve a été

associée à la performance sur des tâches sémantiques mais pas sur des tâches visuospatiales chez des adultes atteints de pathologie dégénérative (Darby et al., 2017). Dans le domaine du langage, les études sont encore peu nombreuses. Une étude indique des augmentations de l'activité des régions liées à l'accès aux connaissances sémantiques, efficaces pour réduire le temps de réponse en dénomination et en lien avec les expériences individuelles, surtout sociales (Hoyau, Gigueux, et al., 2018). Les auteurs suggèrent un processus compensatoire spécifique à l'activité cognitive. À notre connaissance, les indices de réserve n'ont pas été investigués en connectivité fonctionnelle sur des tâches qui impliquent un maintien des habiletés.

La **connectivité fonctionnelle** s'est toutefois avérée efficace pour participer à la mesure indirecte de l'effet de la réserve neurocognitive. Une plus forte FC a été corrélée à des marqueurs de réserve durant le RS (Bozzali et al., 2015; Franzmeier, Buerger, et al., 2017; Marques et al., 2016) comme durant des tâches (Franzmeier, Hartmann, et al., 2017; Guzzetti & Daini, 2014; Hoyau, Gigueux, et al., 2018), suggérant un rôle compensatoire. Une plus forte FC du DMN a été corrélée au niveau d'éducation (Arenaza-Urquijo et al., 2013). Considérant son rôle potentiellement clef dans les processus compensatoires, le cortex préfrontal a fait l'objet d'une attention particulière. Une FC augmentée du cortex préfrontal gauche avec le DMN et le réseau attentionnel dorsal a ainsi été associée à de meilleures habiletés d'apprentissage mnésique (Franzmeier et al., 2018). Les associations pourraient refléter dans certains cas une plus grande efficacité des réseaux : à l'inverse, un moindre métabolisme des régions postérieures du DMN et du réseau attentionnel dorsal a été mis en lien avec des indices de réserve (Bastin et al., 2012).

Les marqueurs de réserves présentent parfois des **corrélats neurofonctionnels différents entre jeunes et âgés**. Stern (Stern et al., 2008) a mis en avant deux réseaux frontaux qui se désactivent de manière linéaire avec les marqueurs de réserve chez les jeunes adultes alors que le seuil de significativité n'était pas atteint par les âgés. Dans une autre étude, bien que les associations étaient significatives dans les deux groupes, les âgés avec haute réserve présentaient une plus grande activité synchrone entre réseaux alors que le patron était inverse chez les jeunes (Fleck et al., 2017). Les associations entre FC et marqueurs de réserve sont donc variables, avec dans certains cas une augmentation de FC dans certains réseaux en parallèle d'une diminution dans d'autres, parfois même au sein d'une même étude (Marques, Soares, Magalhães, Santos, & Sousa,

2015). Cette large variabilité reflète en premier lieu l'hétérogénéité des méthodes et mesures, mais potentiellement aussi des mécanismes distincts en fonction du contexte ou de la capacité individuelle.

Malgré le grand intérêt constaté à travers la littérature scientifique des dernières années, les études portant sur les habiletés langagières et faisant référence aux indices connus de la réserve cognitive sont encore extrêmement rare: Opdebeeck et collaborateurs (2015) dans leur revue systématique recensent 16 études portant sur langage et éducation (versus 53 pour mémoire), 4 sur les expériences cognitivement stimulantes, aucune sur le statut professionnel. Considérant la relative préservation des aptitudes lexico-sémantique, il semble toutefois essentiel de caractériser les liens entre phénomène de réserve et performance lexico-sémantique.

#### **4. Contextualisation du problème de recherche**

L'ensemble d'études issues de l'imagerie cérébrale a permis de mettre en lumière des phénomènes flexibles qui se jouent à l'échelle du cerveau entier au fil de l'avancée en âge. Toutefois, une compréhension précise des processus qui soutiennent un vieillissement neurocognitif en santé ne pourrait être complet sans inclure d'informations sur le comportement. Alors que les processus de contrôle cognitif tendent à démontrer qu'une réorganisation fonctionnelle est nécessaire pour maintenir la fonction dans le vieillissement, dans le contexte général d'un processus général de dédifférenciation, l'organisation fonctionnelle en place semble suffisante pour accomplir des activités syntaxiques ou lexico- sémantiques dans des contextes naturels ou peu complexes. Lorsque des différences sont notées entre jeunes et âgés, elles prennent soit la forme d'une dépendance accrue sur les connaissances sémantiques acquises, ou du recrutement de régions de contrôle attentionnel général dans des contextes plus exigeants, la performance étant améliorée dans certains cas mais pas systématiquement. Les modèles actuellement disponibles ne permettent toutefois pas d'expliquer que certaines habiletés langagières sont généralement préservées avec l'avancée en âge, ou que la capacité individuelle de répondre aux demandes de la tâche varient d'un individu à l'autre, ou encore que certains

individus suivent une trajectoire vers un processus cérébral dégénératif plus tôt que d'autres. De toute évidence, les différences comportementales et neurofonctionnelles entre individus découlent d'une complexe interaction entre facteurs environnementaux et individuels. En effet, dans la majorité des scénarios évoqués, les patrons neurofonctionnels dépendront des expériences individuelles préalables, expériences constituant au fil des années une « réserve neurocognitive ». Les mécanismes par lesquels le phénomène de réserve s'expriment, par exemple à travers la connectivité fonctionnelle, demeurent faiblement explorés, en particulier au regard des habiletés langagières préservées.

L'état de l'art de la littérature démontre bien le besoin d'investigation testant différents contextes cognitifs et niveaux de demande ainsi que la prise en considération de facteurs environnementaux, acteurs potentiels du phénomène de réserve neurocognitive. De plus, la connectivité fonctionnelle présente un fort potentiel pour éclairer l'organisation des réseaux de langage et l'exploration de leurs liens avec la tâche, la performance et les marqueurs indirects de réserve.

**Ce travail vise donc à caractériser l'organisation de l'architecture fonctionnelle sous-tendant les habiletés lexico-sémantiques - un exemple d'habileté cognitive préservée - ainsi que l'impact potentiel du niveau d'exigence linguistique de la tâche et des marqueurs de réserve neurocognitive au cours du vieillissement en santé.**

Pour ce faire, une **première étude** propose une comparaison systématique des changements de FC induits par trois tâches lexico-sémantiques ainsi qu'un état de repos, afin de déterminer si l'état cognitif induit des nuances dans l'effet de l'âge sur la FC. Au regard de la littérature disponible, il est attendu que l'effet de l'âge sur la FC soit plus évident durant des tâches induites que durant le RS.

Si cette hypothèse est validée, ceci justifierait une **deuxième étude** utilisant une méthodologie spécifiquement adaptée pour caractériser les différences d'âge sur la FC lors d'une tâche induite. Une tâche de dénomination apparaît propice à ce type d'exploration, puisqu'il s'agit d'une tâche prototypique en évaluation clinique et relativement préservée dans le vieillissement. En outre, une tâche de dénomination permet de manipuler le niveau de demande intrinsèque à la tâche à

travers la fréquence d'occurrence lexicale. Ceci constituerait un premier pas vers l'exploration de l'impact de facteurs spécifiques à une tâche langagière sur les patrons neurofonctionnels des aînés, en opposition aux facteurs cognitifs généraux. Dans le contexte d'une tâche généralement préservée, il est attendu que peu de différences soient observées en fonction du niveau de fréquence entre adultes jeunes et aînés, supportant l'idée d'un maintien des habiletés lexico-sémantiques dans le vieillissement.

Il reste à déterminer si des processus neurofonctionnels et un phénomène de réserve sous-tendent la performance cognitive des aînés durant une tâche de langage préservée. C'est ce qui est exploré dans **une troisième étude**. Il est attendu que les jeunes et les aînés reposent sur des circuits distincts en soutien à la tâche, et qu'une relation indirecte existe entre le niveau de participation à des activités stimulantes et la performance cognitive, tel que médié par la FC.

## Chapitre 2 – Article 1 –

# Resting-state and Vocabulary Tasks Distinctively Inform On Age-Related Differences in the Functional Brain Connectome

Perrine Ferré<sup>1</sup>, Yassine Benhajali<sup>1</sup>, Jason Steffener<sup>1,2,3</sup>, Yaakov Stern<sup>4</sup>, Yves Joannette<sup>1</sup>, Pierre Bellec<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre de recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM), Université de Montréal | <sup>2</sup>PERFORM Center, Concordia University | <sup>3</sup>Interdisciplinary School of Health Sciences, University of Ottawa | <sup>4</sup>Cognitive Neuroscience Division, Columbia University, USA

*Publié dans la revue Language, Cognition and Neuroscience*

Ferré, P., Benhajali, Y., Steffener, J., Stern, Y., Joannette, Y., & Bellec, P. (2019). Resting-state and vocabulary tasks distinctively inform on age-related differences in the functional brain connectome. *Language, Cognition and Neuroscience*, 1-24

### **Contribution respective des auteurs**

Perrine Ferré

A contribué au développement conceptuel et méthodologique, au développement d'outils d'analyse des données, à l'analyse des données comportementales et en IRMf, l'interprétation des résultats ainsi qu'à la rédaction de l'article.

Yassine Benhajali

A contribué au développement d'outils d'analyse des données

Jason Steffener

A contribué au développement conceptuel préliminaires à l'acquisition et à l'accès aux données

Yaakov Stern

A contribué à l'acquisition l'accès aux données

Yves Joanette

A contribué au développement conceptuel, au soutien financier de l'étude, à la révision du manuscrit (directeur de recherche)

Pierre Bellec

A contribué au développement conceptuel méthodologique, au développement d'outils d'analyse des données, à l'analyse des données IRMf, à l'interprétation des résultats et à la révision du manuscrit (co-directeur de recherche)



## Abstract

Most of the current knowledge about age-related differences in brain neurofunctional organization stems from neuroimaging studies using either a “resting state” paradigm, or cognitive tasks for which performance decreases with age. However, it remains to be known if comparable age-related differences are found when participants engage in cognitive activities for which performance is maintained with age, such as vocabulary knowledge tasks. A functional connectivity analysis was performed on 286 adults ranging from 18 to 80 years old, based either on a resting state paradigm or when engaged in vocabulary tasks. Notable increases in connectivity of regions of the language network were observed during task completion. Conversely, only age-related decreases were observed across the whole connectome during resting-state. While vocabulary accuracy increased with age, no interaction was found between functional connectivity, age and task accuracy or proxies of cognitive reserve, suggesting that older individuals typically benefits from semantic knowledge accumulated throughout one's life trajectory, without the need for compensatory mechanisms.

Keywords: aging, functional connectivity, vocabulary, resting state

## Introduction

By 2050, the number of individuals over the age of 60 is projected to have more than tripled by reference to 2000, (United Nations, 2017). As a consequence, the incidence of cognitive impairments is set to increase sharply. Cognitive impairments are the most feared health conditions associated with aging amongst younger adults (Anderson, Day, Beard, Reed, & Wu, 2009; CDC, 2013). Cognitive health is central to quality of life (“WHO | What is Healthy Ageing?,” 2018). Language abilities in particular allow for the creation or maintenance of inter-personal relationships, the basis of social participation.

Cognitive abilities in general depend on a large and dynamic brain architecture that is known to change as we age (Andrews-Hanna et al., 2007; Damoiseaux et al., 2008; Marstaller, Williams, Rich, Savage, & Burianová, 2015; Sporns, 2014). It is thus important to go beyond studies of isolated regions and explore the capacity of different brain regions to interact together.

Functional connectivity (FC) has proven to be a reliable tool for capturing statistical dependencies between the activities of distant regions. FC measures have repeatedly been shown to be associated with age (e.g., Cao et al., 2014; Arenaza-Urquijo et al., 2013; Damoiseaux et al., 2008; Li et al., 2012; Perry et al., 2015). The vast majority of FC studies in aging has relied on a resting state (RS) paradigm, rather than a task, and has focused on a small number of functionally meaningful regions, such as the default mode network (DMN). Brain areas of the DMN are active at rest or when individuals are engaged in internal thoughts (e.g., autobiographical memory retrieval, envisioning the future), but critically deactivate during externally oriented tasks (Buckner 2008). The RS paradigm has gained popularity and is now considered a gold standard for the study of brain organization and cognitive mechanisms in aging. For some authors, an RS paradigm would reveal a somewhat "universal" functional architecture (Ito et al., 2017; Krienen, Yeo, & Buckner, 2014). The structure of the networks observed at rest is indeed claimed to share up to 80% of the variance with that observed during cognitive tasks (Cole, Bassett, Power, Braver, & Petersen, 2014) and show significant association with structural connectivity (Hagmann et al., 2008). RS is also thought to overcome potential confounds associated with task-based paradigm, such as a lower signal to noise ratio and artificial co-fluctuations driven by the temporal structure of the task (Birn, Diamond, Smith, & Bandettini, 2006; Hillenbrand, Ivry, & Schlerf, 2016; Sadaghiani & Kleinschmidt, 2013). As such, RS-FC is being advocated by some as a potential "functional fingerprint" (Iordan & Reuter-Lorenz, 2017), a trait, that is highly predictive of task-related activation (Chan, Alhazmi, Park, Savalia, & Wig, 2017) and cognitive behaviour (Damoiseaux et al., 2008).

But a number of authors have raised concerns (Campbell & Schacter, 2016; Davis, Stanley, Moscovitch, & Cabeza, 2017; Geerligs & Tsvetanov, 2016; Grady, 2016) about the small number of FC studies that use task-based designs or report language regions (see Campbell and Schacter's review article (2017), as well as the limitations of an RS paradigm when addressing questions specific to cognition. For example, the actual cognitive state of the participant may be difficult to

monitor during an RS acquisition (Davis 2017) and many note a tendency to fall asleep, which can dramatically affect functional connectivity patterns (Haimovici, Tagliazucchi, Balenzuela, & Laufs, 2017; Wang, Han, Nguyen, Guo, & Guo, 2017).

Also, semantic networks identified using RS are not identical to those obtained from task-based FC (Jackson, Hoffman, Pobric, & Lambon Ralph, 2015). Critical to the present exploration, age-related differences in RS connectivity appear to generalize poorly across different cognitive tasks (Grady, 2016; Mennes, Kelly, Colcombe, Castellanos, & Milham, 2012; Spreng & Schacter, 2012). Evidence rather points towards domain-specific strategic processes and differential involvement of functional brain networks in aging (Geerligs, Rubinov, & Henson, 2015; Meunier, Stamatakis, & Tyler, 2014; Samu et al., 2017).

Considering that age does not affect all cognitive abilities at the same level, there exist a strong motivation to study aging of brain connectivity in other contexts than RS. Intriguingly, in the language domain, some processes appear to be remarkably well preserved. For example, semantic processes, at the heart of knowledge representation, appear relatively well maintained during the aging trajectory. A classic conceptualization of vocabulary knowledge includes a combination of semantic, phonological or orthographic information retrieved either to understand or to produce words. Different test formats are available to examine knowledge representation (e.g., semantic judgment, picture naming, word definition). Together, these tests provide a way to examine vocabulary constructs through different access routes to semantic information (Salthouse, 2014).

The ability to understand the meaning of written or oral words (e.g., semantic judgment, word association) is typically spared until 65 years of age (Salthouse, 2014) and beyond (Fabiani, 2012; Schaie, 2005; Schaie & Willis, 2010; Verhaegen & Poncelet, 2013; Verhaeghen, 2003). Tasks that tap into lexical production (e.g., picture naming, fluency, word definition) bring more inconsistencies, according to the chosen method (see for example Shafto 2016, Goulet 1994, Feyereisen 1994). Performance is often similar to that of younger adults, and sometimes better (Salthouse, 2014), especially when accuracy measures, rather than response times, are used (Verhaeghen 2013) in a constrained (Schmitter-Edgecombe 2000) and untimed task (Wieranga, 2008). In effect, both active and passive vocabulary thus appear to be behaviourally preserved when task demand is controlled, at least until 65 years of age (Salthouse, 2014).

The majority of task-based FC investigation of cognitive aging tapped into abilities known to weaken with age (for a review see Sala-Llonch, 2015). Evidence thus remains scarce and inconsistent with respect to the functional brain mechanisms underpinning the maintenance of semantic knowledge with age. Among the few studies that have used word production or comprehension tasks, some report an age-related cerebral dedifferentiation, i.e. a reduction in hemispheric asymmetry (Chan et al., 2017; La et al., 2016) or increases in connectivity between regions of the language network (Hoyau et al., 2018). Such patterns are atypical for younger adults and suggestive of compensatory mechanisms. In addition, the interplay of the DMN with language and domain-general networks seems crucial to explain cognitive performance of older adults (Dong et al., 2012; Meinzer et al., 2012; Muller, Mérillat, & Jäncke, 2016; Muller & Meyer, 2014). In addition to the effect of age or performance, FC could further be modulated by individual factors acquired through life experiences, such as cognitive reserve. Cognitive reserve is a hypothetical construct, hypothesized to promote efficiency, maintenance or compensation of neural circuitry and consequently contribute to preserved cognition in aging (Stern, 2009). Cognitive reserve is estimated indirectly, using measures such as education level, vocabulary skills and intelligence. These variables presumably reflect life experiences, above and beyond that of age, and have been used in the literature as proxies for cognitive reserve, either in isolation or in combination. Previous explorations suggest that cognitive reserve is associated with greater functional connectivity during RS (Bozzali et al., 2015; Franzmeier, Hartmann, et al., 2017; Marques et al., 2016) and tasks (Guzzetti & Daini, 2014), and supports better cognitive performance in the face of aging (Bozzali et al., 2015; Franzmeier, Buerger, et al., 2017; Tucker-Drob & Salthouse, 2011). Here again, investigations were conducted either with an RS paradigm or with cognitive tasks characterized by a progressive diminution of performance with age. To our knowledge, cognitive reserve estimates have never been investigated with FC in relation to age during tasks which involve maintained abilities, such as vocabulary.

Also, despite the presence of competing points of view in the literature between RS and task-based paradigms, no study directly compares age-related differences in connectivity during vocabulary tasks with those observed in RS. It remains to be known whether age-related

differences in FC will vary according to the cognitive context, and inside the same construct across different vocabulary tasks in particular.

Given that the neurofunctional basis of cognitive aging have mostly been explored with RS paradigm or tasks which involve a decrease in performance, a connectome-wide exploration of age effect on FC associated with different cognitive states will contribute to disentangle the mechanisms underlying the behavioural preservation of vocabulary knowledge in healthy aging.

The general goal of this study is thus to describe and compare the age-related differences in FC associated with RS and vocabulary tasks, with a focus on DMN and language regions' connectivity. More specifically, the first main objective is to assess the association between age and accuracy for vocabulary tasks as well as tasks from other cognitive domains. The second objective is to evaluate the association between age and functional connectivity for each cognitive state as well as the main association or interaction with variables such as cognitive reserve estimates or task accuracy. The third objective is to quantify similarities in age effect between and within cognitive states. It was first anticipated that vocabulary accuracy would generally be maintained with age, in dissociation with other cognitive tasks. Second, functional connectivity of the whole connectome is expected to mainly decrease with age, in particular in respect to the DMN activity, with some increases in the connectivity of language regions during task performance. Accuracy measures as well as cognitive reserve estimates are hypothesized to be associated with FC for the whole sample, but also to influence the effect of age on functional connectivity (e.g., an interaction between the effect of age and cognitive reserve on FC increases) during vocabulary tasks in particular. Third, the effect of age on FC is expected to vary according to the induced cognitive state, regardless of the experimental paradigm, noise or potential confound parameters.

## Methods

To answer our three main objectives, a cohort of 300 participants were scanned with fMRI during a RS paradigm and three vocabulary tasks. We conducted a series of experiments which have been summarized in Table 1.

## Participants

Data analysed in this paper are a subset of those collected as part of the Reference Ability Neural Network (RANN) study (Stern et al., 2014). The overall objective of the RANN study is to “determine whether spatial fMRI networks that are uniquely associated with the performance of each reference ability can be derived.” (Stern et al., 2014). The present project focuses on the language behavioural and imaging (MRI) domains, with the addition of RS. Among the 301 participants that were recruited, 286 individuals qualified after fMRI quality control and behavioural screening, with ages ranging from 20 to 80 years (*Mean age = 48.45, SD = 17.13*) (see Table 2 for distributions of sex and education across age continuum). All participants gave informed consent according to Columbia University Medical Center Ethical Committee (CF-AAAS8207), USA, between December 2015 and June 2016. Secondary analysis of the RANN sample for the purposes of this study was approved by the local ethics committee at the “Centre de Recherche de l’Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal”, University of Montréal, Canada. Participants were native English speakers, right-handed, and free of medical or psychiatric conditions that could affect cognition. All individuals underwent extensive screening questionnaires to exclude participants with MRI contraindications, hearing, visual perception and functional impairment, with a Mattis Dementia Rating Scale greater than 135 (Mattis, 1988).

## Tasks

Previous studies have mostly examined vocabulary knowledge through a single measure. Different formats of vocabulary tests provide insights into different access routes to semantic information (Salthouse, 2014). Three tasks were thus selected to reflect word semantic knowledge. Participants completed two word comprehension tasks (synonyms and antonyms judgment) and one expressive lexical retrieval task (picture naming). The synonyms and antonyms tasks required subjects to match a written probe word to its synonym or antonym, respectively (Salthouse & Kersten, 1993). The probe word was presented on the screen along with four written choices for either antonym or synonym, and participants indicated their choice using a button press. The task began with a 36-second fixation cross, had five 42-second task blocks interspersed with 28-second

fixation blocks, for a total of 5 blocks of three items each. Each item was presented for 13.5 s with a 500 ms inter-stimulus interval between items. Accuracy score was defined as the proportion of synonyms or antonyms correctly identified in the time constraint. Response times were also computed for the synonyms and antonyms tasks. The picture naming task presented 40 coloured bitmap images to the participants, who had to name these images out loud, adapted from the picture naming task of the WJ-R Psycho-Educational battery (Woodcock, Johnson, & Mather, 1989). The task began with a 36-second fixation-cross and there was a 28-second fixation time between blocks, for a total of five 40-second blocks. Each picture was presented for 4.5 s with a 500-ms ISI between items. Accuracy (not response time) was computed online, as defined by the proportion of pictures correctly named in the time constraint. Fixed criteria (Salthouse, 1998) were used to define a correct answer, with two exceptions. First, credit was given if the correct word was included in the subject's response (e.g., "printing press" for "press"). Second, a slight mispronunciation of the correct word also received credit (e.g., "cumberbund" for cummerbund). General cognitive measures were also collected in the scanner with computerized subtests adapted from the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-3) (Wechsler, 1997). Focus was given on the accuracy score (proportion of correct responses) for the Matrix, Digit-Symbol and Letter-Number subtests, measures of fluid reasoning, perceptual speed and working memory, respectively. The Vocabulary subtests of the WAIS-3 were also used as a proxy of cognitive reserve. Incomplete tasks (due to technical issues or unfinished assessments) were discarded, as well as extreme values (defined by 1.5 x interquartile range, SPSS).

## **Imaging protocol**

All magnetic resonance images were acquired on a 3.0 T Philips Achieva Magnet. Each session started with a scout T1-weighted image, to determine patient position and adjust the 240 mm field of view. In total, there were two, 2-hour MR imaging sessions to accommodate the functional acquisitions of the twelve tasks as well as all other imaging runs. The presentation order of the tasks did not vary within session, but the order of the two sessions was counterbalanced across subjects. Three functional imaging runs collected vocabulary tasks (6 mins and 30 seconds)

following a block design. An additional resting BOLD functional run (7 minutes) was acquired. All fMRI acquisitions used an EPI sequence with 41 axial slices; TE/TR (ms) 20/2000; Flip Angle (deg) 72°; in-plane resolution (voxels) 112 × 112; slice thickness/gap (mm) 3/0. In our sample of 286 participants, 128 individuals had their T1 done in a separate session. Seven individuals had their RS acquired at a different session than their language tasks. A neuroradiologist reviewed each subject's scans for incidental finding, which were conveyed to the subject's primary care physician.

## Image preprocessing

The fMRI data were preprocessed using the pipeline implemented in the neuroimaging analysis kit (NIAC, [http://niac.simexp-lab.org/pipe\\_preprocessing.html](http://niac.simexp-lab.org/pipe_preprocessing.html)), including the following steps.

*Registration.* The three first volumes of each run were removed to allow the magnetization to reach equilibrium. Individual time series were corrected for inter-slice difference in acquisition time and rigid body motion (within and between runs). For each subject, the median volume of one arbitrary reference run was co-registered with a T1 individual scan using Minctracc (Collins, Neelin, Peters, & Evans, 1994), which was itself nonlinearly transformed to the Montreal Neurological Institute (MNI) nonlinear template (Fonov et al., 2011) using the CIVET pipeline (Ad-Dab'bagh et al., 2006). The rigid-body transform, fMRI-to-T1 transform and T1-to-stereotaxic transform were all combined, and the functional volumes were resampled in the MNI space at a 3 mm isotropic resolution.

*Quality control - registration.* Each scan for each run was individually reviewed to assess if anatomical/functional alignments were adequate. For cases that failed the quality control, an attempt was made to manually center the anatomical and functional images prior to automated registration (four individuals). If the registration remained unsatisfactory, the scans were excluded from further analysis (two picture naming runs).

*Quality control - motion.* It has been shown that participant motion can have large effects on functional connectivity estimates, and motion is more prevalent in older adults, compared to young adults (Mowinckel, Espeseth, & Westlye, 2012). To minimize such effects, regression of the motion parameters as well as a “scrubbing” procedure was then applied (Power et al., 2014;



Power, Barnes, Snyder, Schlaggar, & Petersen, 2012). This approach decreases spurious correlations related to motion (Yan et al., 2013) and improves network identifiability (Ciric et al., 2017). Scans in which the displacement was larger than 0.5 mm with respect to the previous scan were removed, as well as the volume before and three volumes after. For each task, time series with less than 60 frames after scrubbing were excluded from further analysis. These criteria led to the exclusion of 42 (out of 299) individual fMRI runs available for the antonyms task, 34 (out of 298) for the synonyms task, and 24 (out of 287) for the RS. The picture naming task generated a lot more head movement in comparison with the other tasks, because participants were asked to verbally name the pictures, which led to the exclusion of 169 functional runs (out of 295).

*Noise regression and smoothing.* To reduce spurious correlations arising from various noise sources (Giove, Gili, Iacovella, Macaluso, & Maraviglia, 2009), the following nuisance parameters were regressed out from the time series at each voxel: slow time drifts (basis of discrete cosines with a 0.01 Hz high-pass cut-off), average signals in conservative masks of the white matter and the lateral ventricles, as well as the first principal components (95% energy) of the six rigid-body motion parameters and their squares (Lund, Madsen, Sidaros, Luo, & Nichols, 2006). The fMRI volumes were finally spatially smoothed with a 6 mm isotropic Gaussian blurring kernel. Global signal regression was not used in the present study, as it is suspected to lead to difficulties in reliably interpreting patterns of negative and positive correlations (Murphy, Birn, Handwerker, Jones, & Bandettini, 2009; Saad et al., 2012).

## **Brain parcellation and selection of regions of interest**

The present functional connectivity analysis follows a connectome-wide, seed-based approach, using a whole-brain cluster parcellation derived from the sample under study. Functional connectivity was first analyzed for all pairs of seeds/parcels, and then four regions of the language and default mode networks were selected for further analysis.

*Data-driven functional parcellation.* Brain parcellation plays a key role in connectivity studies. It is traditionally defined by classic networks observed at rest in a sample of young and healthy participants, but our study specifically aims at comparing cognitive states throughout the age

trajectory. Parcellation should thus be unbiased towards a specific cognitive state (task or rest) or age group (younger or older).

Also, the connectivity of language regions is suspected to be unveiled only by task states (Binder, Desai, Graves, & Conant, 2009; Lohmann et al., 2010; Tomasi & Volkow, 2012a; Turken & Dronkers, 2011; H.-D. Xiang, Fonteijn, Norris, & Hagoort, 2010): RS fMRI analyses typically aggregate left perisylvian language regions with an extended network of multimodal regions, including the left inferior frontal, posterior temporal and inferior parietal cortices. Parcels were thus generated using an integrative functional parcellation approach (Geerligs, Renken, Saliassi, Maurits, & Lorist, 2015; Lancichinetti & Fortunato, 2012), pooling data from all participants, tasks and rest.

A region-growing algorithm was first applied to reduce each fMRI dataset into a time x space array, with regions of approximately 1000 mm<sup>3</sup> each (Bellec et al., 2006). A cluster analysis is then applied on the average time series within each region for all subjects, to identify parcels that consistently exhibit a similar response at the individual level and that are stable at the group level (BASC, Bellec, Rosa-Neto, Lyttelton, Benali, & Evans, 2010). Reducing the number of seeds is a straightforward way to mitigate the impact of multiple comparisons (Bellec et al., 2015). The BASC method has been shown to generate group functional parcellations with homogeneity concurrent to state-of-the-art method (Urchs et al., 2017) and good reproducibility (Garcia-Garcia et al., 2017). As suggested by Sporns, methods such as the BASC overcome the “difficulty to choose a single (“best”) representative partition [...] by expressing the optimal partition not as a single “best” partition but as a meaningful average across multiple near-optimal partitions” (Sporns & Betzel, 2016). Such multidimensional parcellations derived from functional data have recently shown to outperform anatomical atlases (Sala-Llonch, Smith, Woolrich, & Duff, 2018).

A multiscale stepwise selection (MSTEPS) method (Bellec, 2013) as well as previous guidelines on statistical power (Bellec et al., 2015) were used to select the more accurate summary of the stable cluster solutions, in the range 10 to 500. A trade-off between sensitivity and anatomical resolution led us to select 53 clusters as the lowest number of clusters that clearly captured traditional (functional as well as structural) word comprehension and production regions. While connectivity changes were computed at the whole connectome level and were individually

checked (i.e., the connectivity of all 53\*53 brain parcels), the present study focuses on resting-state and vocabulary tasks. Regions of interest (ROI) were consequently selected a-posteriori among the 53 parcels, in a hypothesis-driven fashion and anchored in previous connectivity studies.

#### *Regions of interest selection.*

With the objective to investigate canonical regions of the language and default mode functional networks, we selected parcels that best overlapped with language and DMN regions reported in previous studies. Four regions of interest among our 53 parcels were thus selected a posteriori (Figure 1).

The DMN was seeded in the posterior cingulate cortex (PCC, mni coordinates [-13 -50 33]). Indeed, both RS fMRI and PET studies show consistently across research sites that brain activity is centralized in posterior regions of the precuneus – PCC, suggesting that it is a central hub for intrinsic brain activity (Andrews-Hanna et al., 2007; Greicius, Krasnow, Reiss, & Menon, 2003; Kong et al., 2018; Tomasi & Volkow, 2010).

While vocabulary knowledge likely engage all of the brain to some extent, some regions respond more specifically and strongly when performing word comprehension and production tasks: the posterior superior temporal gyrus (pSTG, including Heschl gyrus (primary auditory area) [-40 -24 7] and planum temporal (Wernicke's region) [-57 -20 1]), the inferior frontal gyrus (IFG, including Pars opercularis (Broca region) [-48 13 17] and Pars triangularis (Broca's region) [-47 27 6]), the posterior middle temporal gyrus (pMTG, including the middle temporal gyrus [-59 -29 -6] and a portion of occipito-temporal area [-47 -52 -12]) (Lohmann et al., 2010; Tomasi & Volkow, 2012b; H. Xiang, Dediu, Roberts, Norris, & Hagoort, 2012).

Although this choice is based on human judgment and visual inspection, one advantage of the clustering approach (as well as ICA) is that “human judgment is incorporated at a high perceptual cluster- or network-level, rather than during the early-stage ROI selection, as is required in traditional seed-based approaches.” (Margulies et al., 2010).

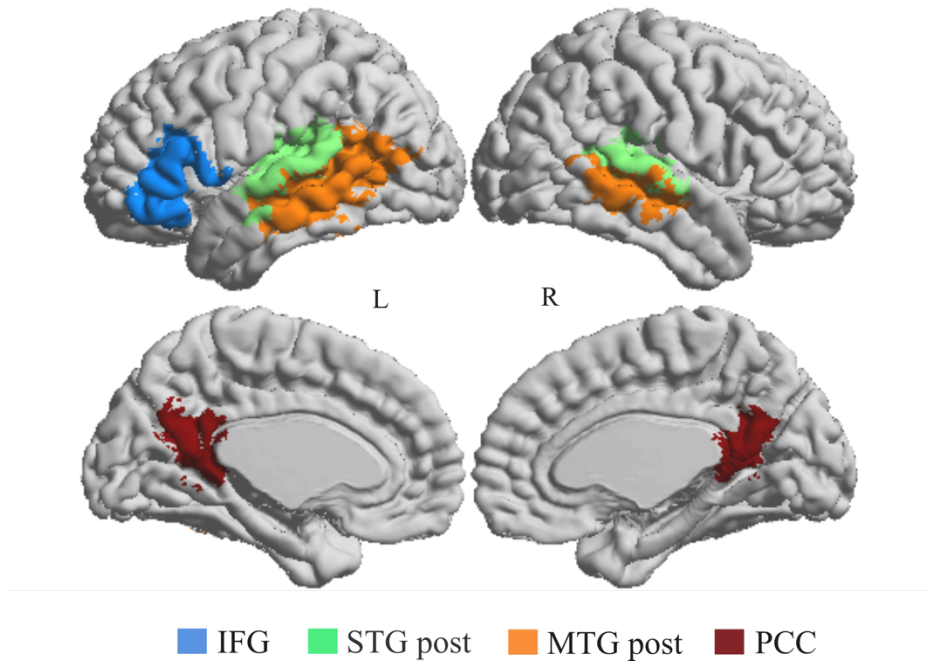


Figure 6. – Figure 1 | Regions of interest after pooling connectivity data from all cognitive states and from all participants, as defined by a consensus and multilevel cluster analysis (BASC-MSTEPS).

PCC: posterior cingulate cortex; IFG: inferior frontal gyrus; STG post: posterior superior temporal gyrus; MTG post: posterior middle temporal gyrus.

## Statistical analysis

### *Behavioural analysis.*

Vocabulary and general cognitive tests' accuracy were explored in correlation with age. Pearson's bivariate correlation coefficients were used to assess the relationship between age and accuracy scores. Preliminary descriptive analysis was performed to ensure no violation of normality and linearity. Partial correlation was used to explore the relationship while controlling for sex, and education level (in years of schooling), known to significantly associate with cognitive performance.

### *Functional connectivity measures.*

Analysis were performed at a connectome-wide level: for each task and each pair of parcel at resolution 53, between-parcels connectivity was measured using the Fisher transform of the Pearson correlation between the average time series of the parcels. The intra-parcel connectivity was the Fisher transform of the average over the correlations between all voxel time series within a parcel. An individual connectome was thus a  $53 \times 53$  matrix, with intra-parcel connectivity as diagonal elements, and inter-parcel connectivity off-diagonal.

#### *General Linear Model.*

A general linear model (GLM) was used to assess the mean sample effect for the whole sample and test the association between phenotypes of interest (e.g., age, education, performance etc.) and the connectome at the group level, for each pair of two regions across all 53 brain regions. While GLM exploration was held at the whole connectome level, further analysis focused on the four selected ROIs. Thus, for a given region of interest, the correlation of its signal with the other 52 regions was calculated for each cognitive state. The GLM systematically included an intercept, the age of participants, and sex as co-variables of no interest. The parameters of the model were estimated through minimum least-square, and a t-test with associated p-value was derived under a Gaussian, independent and identically distributed assumption on the residuals. A Benjamini-Hochberg false discovery rate (FDR) was implemented to correct for multiple comparisons across all brain connections across all 53 regions (Benjamini & Yekutieli, 2001), with a significance threshold of 0.05. The validity of the p-values was recently investigated on both simulations and a number of real datasets, including “negative control experiments” consisting of comparison of random groups with similar demographic characteristics (Bellec et al., 2015). These evaluations concluded to a tight control of false positive rate to the nominal value.

#### *Statistical contrasts.*

GLM analyses were used to detect effects for each task separately. Main sample effect was computed preliminarily to obtain an average map of functional connectivity during each cognitive state. The main contrast of interest for this study was age (in years). All covariates except the intercept were corrected to a zero mean. Secondary models tested for associations between connectivity and other individual measures such as task accuracy (respectively antonyms, synonyms, picture naming or the average accuracy score of the three language tasks in

percentage) and a compound index of cognitive reserve. The cognitive reserve index was defined as the averaged z-score for the WAIS vocabulary subtest, National Adult Reading Test -NART-score, years of education. A compound indicator may provide a more precise measure of reserve than individual measures and limit potential collinearity issues (Jones et al., 2011). Such method was proven to attain good convergent and discriminant validity for cognitive reserve by Siedlecki et al., 2009.

Finally, interaction effects with age and connectivity metrics were also investigated by adding a second variable of interest (task accuracy, cognitive reserve index or education) in the model.

#### *Measure of effect size.*

For all GLM, Cohen's  $f^2$  (Cohen, 1988) was used to visualize spatial maps of the effect size of age on FC, and compare them across tasks. The variant of Cohen's  $f^2$  used here measured local effect size, i.e., the additional variance uniquely accounted by a variable of interest (age), expressed as a proportion of the variance unexplained by the model as a whole. This measure is useful for multivariate regression models including many variables (Selya, Rose, Dierker, Hedeker, & Mermelstein, 2012).

#### *Quantification of spatial maps similarities across and within cognitive states.*

We further investigated whether the effect of age on connectivity is largely driven by the cognitive state or rather stable across paradigms, using an analysis similar to Cole et al. (2014) and Geerligs et al. (2015). After averaging the connectivity matrices across participants within each cognitive state, a Pearson's correlation coefficient was used to quantify the similarity between age effect ( $f^2$ ) maps - for each ROI - in order to index the similarity in age-effect on FC across cognitive states. With the aim to further validate that the previous findings were robust, the intra-run reproducibility of age effect maps was additionally investigated. The internal consistency of the results was first tested by separating each available individual time series in two halves for each task, and repeating the GLM statistical analysis independently on each half (split-half reliability testing). Second, the impact of the block experimental design - alternating periods of task and periods of rest - was tested: connectivity measures were generated using only time points collected within each block (IB), "purely" composed of task state. This step was not performed for the resting-state, which did not follow a block experimental design. We compared intra-run age

effect maps using Pearson's correlation coefficients, as was done for between-state comparisons, both for the split-half and the within-block replication experiments.

#### *Potential confounds.*

Sex was always included in our regression models as a confounding variable. The regression model initially did not include motion, i.e., FD, or a measure of brain atrophy, i.e., volume of cortico-spinal fluid relative to brain volume (RCSF). Both motion and atrophy are associated with aging, and may remove meaningful age-related variance. The impact of these additional confound regressors was assessed at the whole-connectome level by replicating the previous age-FC regression analysis with FD only, RCSF only, or both FD and RCSF. The volume of CSF was measured using partial volume effects of tissue types on the anatomical scan, and estimated with the trimmed minimum covariance determinant method (Tohka, Zijdenbos, & Evans, 2004).

### **Computational environment**

All analyses were executed in parallel on the "Guillimin" supercomputer ([www.computecanada.ca](http://www.computecanada.ca)), under CentOS. The datasets were preprocessed using the Neuro Imaging Analysis Kit (NIAK) [niak-boss-0.18.1](https://github.com/niak-boss/niak-boss-0.18.1) container powered by singularity (<http://singularity.lbl.gov/docs-docker>). The container includes an Ubuntu operating system, the pipeline system for Octave and Matlab (PSOM) version 1.2.1 (Bellec et al., 2012), Octave version 3.6.1 (<http://gnu.octave.org>) and the Minc toolkit version 0.3.18 ([www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesSoftware/ServicesSoftwareMincToolKit](http://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesSoftware/ServicesSoftwareMincToolKit)).

Table 1 | Summary of the specific objectives, experiments and findings of the study

Specific <b>objectives</b> and <i>hypotheses</i>	Experiments	Main findings
<p>1. <b>Assess the association between age and accuracy for vocabulary tasks as well as other cognitive tests.</b></p> <p><i>A positive association is expected between age and vocabulary accuracy, and a negative association for other behavioural domains.</i></p>	<p>Pearson correlation coefficients were computed with age and task accuracy as continuous variables.</p>	<p>There was a significant correlation between age and accuracy across all tasks. Increasing age was positively associated with accuracy for vocabulary tasks, whereas the association was negative for other cognitive domains (Figure 2).</p>
<p>2.a. <b>Explore average connectivity at the sample level and evaluate associations with task accuracy or cognitive reserve estimates during tasks and rest.</b></p> <p><i>Significant associations were expected in the connectome for all tasks, as well as rest, regardless of age. In particular, association with cognitive reserve estimates as well as vocabulary accuracy were expected in brain connectivity of both language and default mode network regions.</i></p>	<p>A connectome-wide association analysis was computed for each cognitive state. A general linear model (GLM), controlling for age, tested the association between each variable and functional connectivity, for all pairs within the 53 parcels. For the four selected regions of interest, Cohen's <math>f^2</math> (Cohen, 1988) was used to visualize spatial maps of the effect size.</p>	<p>Average patterns of connectivity are coherent with previously reported DMN and language networks (Figure 3). Associations between accuracy or cognitive reserve estimates on brain connectivity were heterogeneously found, with no consistent pattern.</p>
<p>2.b. <b>Evaluate the association between age and functional connectivity for each cognitive state.</b></p> <p><i>An association in connectivity and age was expected across all cognitive states. Mostly decreases in connectivity were previously reported, but increases may also be observed. Such increase would in particular be observed during tasks in-between the selected language regions and with domain-general regions.</i></p>	<p>Same as 2a, with different predictive variables and controlling for sex.</p>	<p>Significant association between age and connectivity were found throughout the connectome. Significant decreases as well as increases were found in particular in all of the four selected parcels (Figure 4).</p>



<p><b>2.c. Test the interaction between age and task accuracy or cognitive reserve estimates on functional connectivity.</b></p> <p><i>Significant interaction effects were expected. In particular, an interaction was expected between age and accuracy, the cognitive reserve index and education.</i></p>	<p>Same as 3a, adding the second variable of interest in the model</p>	<p>Only the interaction between age and years of education - exclusively during resting-state - brought substantial and significant connectome-wide changes.</p>
<p><b>2.d. Assess the impact of potential confounds in the choice of regression parameters (sex, movement, brain atrophy) on the age-FC associations reported in 2b.</b></p> <p><i>The associations were expected to be robust to the inclusion of confounding variables.</i></p>	<p>In further models, the regression analysis was replicated by cumulatively adding confounding variables.</p>	<p>The various models showed overall very high agreement (Figure 8). Only sex was thus included as a confound variable in our GLM regression model.</p>
<p><b>3.a. Quantify similarities in age effect between cognitive states.</b></p> <p><i>The effect of age on functional connectivity was expected to be dependent on the cognitive state, with a higher similarity between word comprehension and production tasks than between tasks and rest.</i></p>	<p>A Pearson's spatial correlation coefficient was used to quantify the similarity between age (<math>f^2</math>) effect maps across the different cognitive states for each ROI (Figure 5).</p>	<p>Age effect maps had the highest spatial similarity during antonyms and synonyms tasks. Age effect maps during picture naming was less similar with both antonyms/synonyms and rest. Resting state was most dissimilar (Figure 5).</p>
<p><b>3.b. Validate the reliability of age effect within cognitive states.</b></p> <p><i>Age effect on functional connectivity was expected to be relatively consistent within each cognitive state, indicating that age-effects are mostly driven by the cognitive state rather than random noise or the design of the experimental paradigm.</i></p>	<p>Analyses were replicated using a split-half procedure and by extracting only data points within task blocks instead of the full run.</p>	<p>A strong spatial correlation between age maps was observed when comparing split-half, intra-blocks and whole run models within each cognitive state (Figure 6). In comparison, age effects are much more variable when comparing one cognitive state to another.</p>



## Results

### Behavioural performance analysis

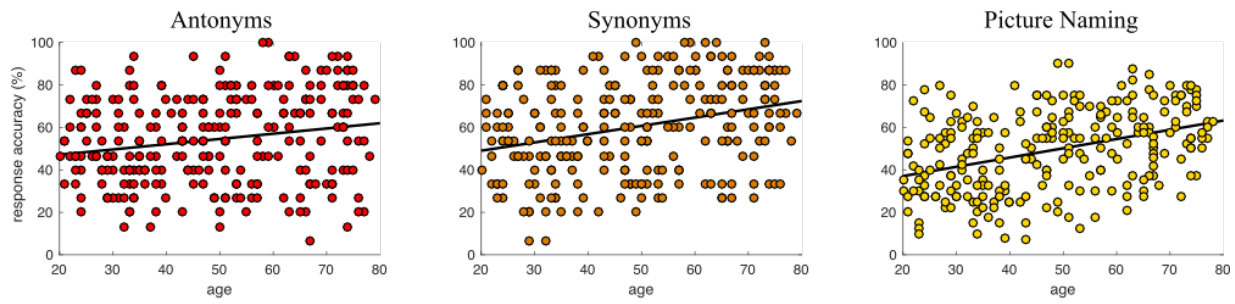
Behavioural accuracy scores were computed for each experimental task. Cognitive data that was complete and within interquartile range is presented in Table 2 for the whole sample, divided into three age groups to illustrate age trajectory in cognitive scores.

Table 2 | Demographics and cognitive testing

Age range (N)	20-35 (93)	36-59 (106)	60-80 (87)
Mean years of education [min-max]	16 [9-24]	16 [11-22]	17 [12-22]
Sex (male/female)	60/33	52/54	40/47
Mean accuracy ( <i>sd</i> ) [min-max]			
Antonyms	50 (19) [13-93]	53 (20) [13-100]	60 (24) [7-93]
Synonyms	53 (21) [7-86]	59 (22) [20-100]	69 (21) [27-100]
Picture Naming	41 (17) [10-80]	48 (20) [8-90]	58 (16) [21-86]
WAIS-Matrix	42 (10) [9-56]	37 (13) [9-57]	34 (13) [9-100]
WAIS-Digit Symbol	42 (10) [9-56]	37 (13) [9-57]	34 (13) [9-100]
WAIS-Letter Number	68 (16) [30-100]	58 (13) [32-94]	48 (11) [22-78]

There was a significant correlation between age and accuracy across all neuropsychological and vocabulary tasks, ranging from small ( $r < 0.15$ ) to large ( $r > 0.35$ ) (Cohen, 1988). When controlling for sex and education (partial correlation), the effect of age remained significant for all tasks ( $p < 0.05$ ). Increasing age was positively associated with performance for all vocabulary tasks (Antonyms:  $r = 0.2$ ,  $n = 258$ ,  $p = 0.002$ ; Synonyms:  $r = 0.3$ ,  $n = 253$ ,  $p < 0.001$ ; Picture Naming:  $r = 0.37$ ,  $n = 242$ ,  $p < 0.001$ )<sup>1</sup>, while the association was negative for other cognitive domains (Matrix:  $r = -0.3$ ,  $n = 239$ ,  $p < 0.001$ ; Letter Number:  $r = -0.2$ ,  $n = 244$ ,  $p = 0.000$ ; Digit Symbol:  $r = -0.5$ ,  $n = 245$ ,  $p = 0.000$ ) (Figure 2).

### a. Vocabulary tasks



### b. Neuropsychological tasks

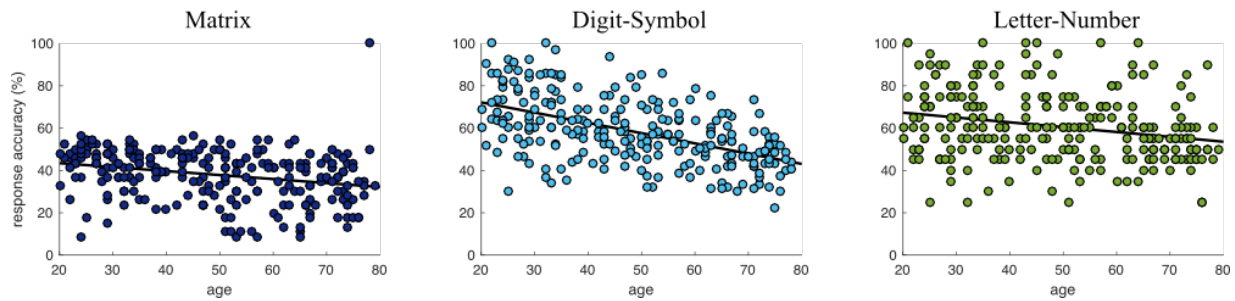


Figure 7. – Figure 2 | Behavioral regression plots for vocabulary and other cognitive tasks.

In the upper row are the three vocabulary tasks (antonyms, synonyms, picture naming). In the bottom row are the three neuropsychological tasks (WAIS Matrix, Digit Symbol, Letter Number). For each, the graph shows the distribution of performance among the sample as well as the slope of the regression line. Vocabulary scores exhibit a significant and positive association with age, whereas the association is negative with neuropsychological scores.

## Mean sample effects on the brain functional connectome

Average functional connectivity was first computed for the whole sample, while controlling for age, during tasks and rest (Figure 3). This preliminary step aimed at better discerning general FC organization from age-specific effects. Mean connectivity maps revealed a consistent brain connectivity pattern across cognitive states. The IFG, pSTG and pMTG generally showed high connectivity levels with temporal regions and the premotor and ventrolateral prefrontal cortex. The language ROI also showed high connectivity with occipital visual cortices and ventral and posterior parietal areas, respectively involved in visuo-perceptual abilities and cognitive control

(Christophel, Cichy, Hebart, & Haynes, 2015). This pattern followed ventral and dorsal pathways traditionally described for language processes (Saur et al., 2008). Regions of the DMN were also highly correlated, whether during tasks or during rest: the PCC exhibited a strong connectivity with prefrontal regions as well as with a large area surrounding the angular gyrus, and to a lesser extent with temporal regions, in accordance with previous reports (Greicius et al., 2003).

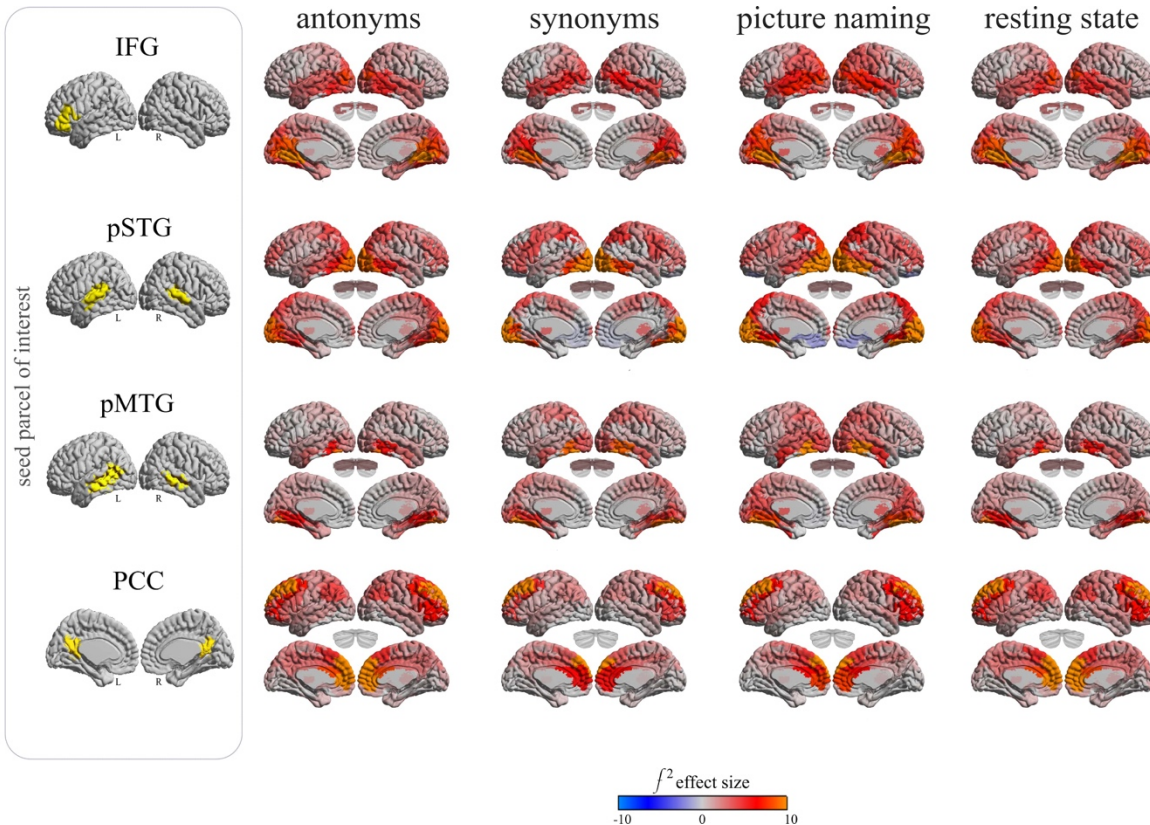


Figure 8. – Figure 3 | Average connectivity maps for each region of interest (ROI), during each cognitive state.

Each map represents the  $f^2$  size of average connectivity between the seed region and all other regions in the brain (FDR correction  $<0.05$ , over the full connectome). The left column shows the localization of the ROI: inferior frontal gyrus (IFG), posterior superior temporal gyrus (STG), posterior middle temporal gyrus (MTG) and posterior cingulate cortex. Each row shows the average connectivity of the designated ROI with the rest of the brain; and each column represent a different cognitive state, from left to right: antonyms, synonyms, picture naming and resting state.

Main associations at the whole sample level were further investigated over the connectome for each independent variable (accuracy, education, cognitive reserve index). When considering the whole sample, few significant effects were found and those were diversely expressed. Brain regions in which effects were significant were rather heterogeneous, but all included to some extent portions of the DMN. Only during the synonyms task was there a significant association in FC with accuracy, in a large region including the cingulate cortex, the primary somatosensory cortex, the angular gyrus and the pMTG. The cognitive reserve index showed a significant main association during all cognitive states except the synonyms in regions of the posterior cingulate cortex, the angular gyrus, the primary motor cortex as well as the STG and MTG. Education alone was significantly associated with RS connectivity of the angular gyrus, the primary motor cortex, the primary somatosensory cortex, the ventral posterior part of the cingulate cortex, and the pSTG and not with other cognitive states.

### **Effect of age on functional connectivity of the DMN and language regions of interest**

A regression analysis, repeated across all region-to-region connections (53x53), showed mostly age-related reductions in connectivity across cognitive states over the connectome. We investigated more specifically selected ROIs in language and the DMN regions.

Association with age varied according to the ROI and effect sizes (FDR corrected  $< 0.05$ , over the entire connectome) ranged from small [ $f^2 < 0.15$ ] to moderate [ $0.15 \geq f^2 < 0.35$ ] according to Cohen's guidelines (Cohen, 1988) (Figure 4). Fairly high similarity across all tasks was observed in the age effect connectivity maps of the pSTG and pMTG. By contrast, similarities were lower for the IFG when compared with other ROI.

The direction of the association was of special interest: language ROIs exhibited an age-related increase in connectivity with the rest of the connectome, during tasks only. In contrast, the resting-state in general (across all ROIs) and the DMN in particular (across all cognitive states) exhibited only age-related decreases (Figure 4). Connectome-wide analyses confirmed that no

significant age-related increases were seen outside of the language ROIs. Specifically, posterior MTG and STG both showed significant age-related increases in FC with occipital regions during language tasks. The IFG also showed an age-related increase in connectivity with parietal regions bilaterally, posterior to the central sulcus, in the angular and supramarginal gyrus and the parieto-occipital junction, during the antonyms and synonyms tasks. In contrast with connectivity increases for the language ROIs, there was a global age-related decrease in DMN connectivity (seeded in the PCC) across all cognitive states.

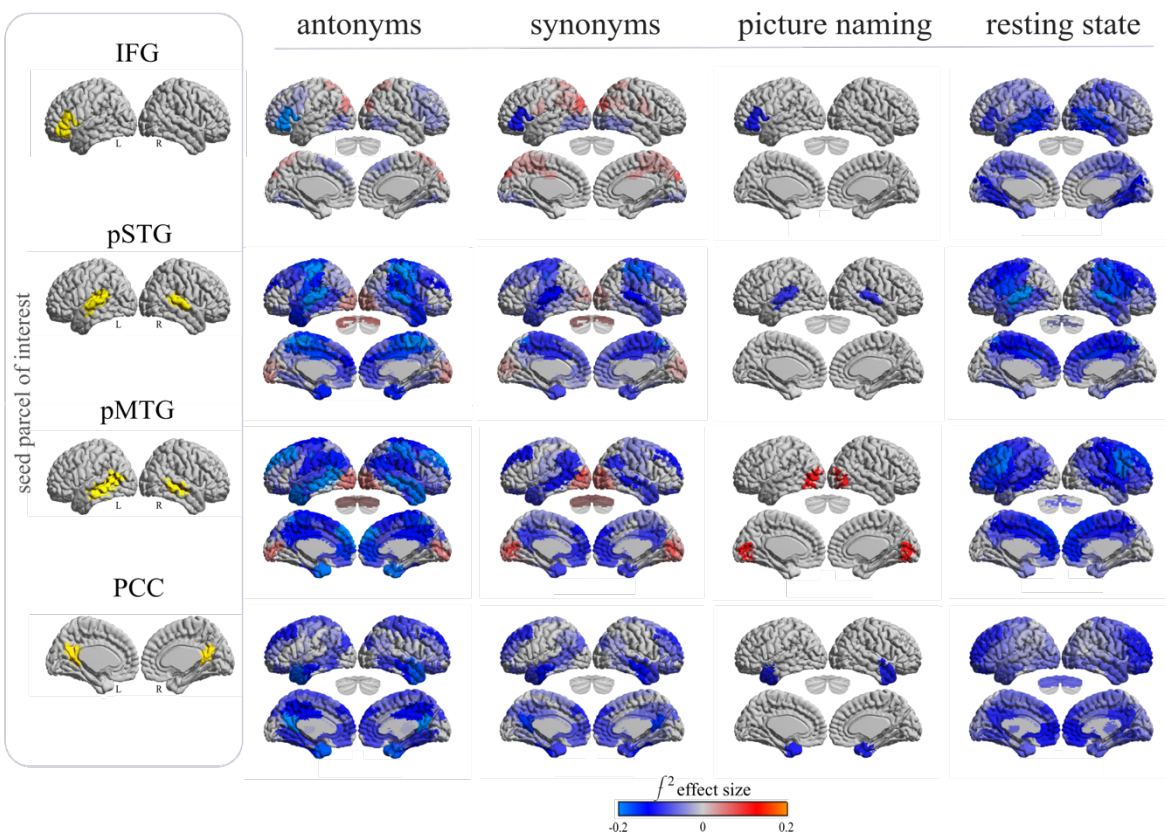


Figure 9. – Figure 4 | Age effect on cortical and cerebellar connectivity for each region of interest (ROI), for each cognitive state.

Each map represents the  $f^2$  size of age effects for the connectivity between the seed region and all other regions in the brain (FDR correction  $<0.05$ , over the full connectome). The left column shows the localization of the ROI: inferior frontal gyrus (IFG), posterior superior temporal gyrus (STG), posterior middle temporal gyrus (MTG) and posterior cingulate cortex. Each row shows the

changes in connectivity of the designated ROI with the rest of the connectome; and each column represent a different cognitive state, from left to right: antonyms, synonyms, picture naming and resting state. Regions of the language network exhibit significant age-related connectivity increases during vocabulary tasks. Resting state is conversely marked by a general decrease in connectivity as a function of age. Spatial connectivity patterns also vary from one region of the language network to another.

### **Interaction between age and other independent measures on the brain functional connectome**

Interaction effects were explored between the effect of age and other individual variables (task accuracy, cognitive reserve index, years of education) on connectivity. The only significant interaction was found between age and years of education, and exclusively during the RS. This interaction showed significant changes in connectivity in the form of a local increase in a bilateral fronto-parietal network (IFG, primary motor and somatosensory cortex, angular gyrus) as well as portions of the DMN (ventral posterior, dorsal and anterior cingulate cortex, angular gyrus). This result suggests that education influences the relationship between age and FC. No interaction was found between accuracy or the compound index of cognitive reserve and age-FC relationship.

### **Age-effects similarities across cognitive states**

Previous visualization of age effect maps (Figure 4) qualitatively revealed that the spatial expression of age effects varies from one cognitive state to another. The similarity in age effects between all cognitive states was further quantified. A correlation between the spatial maps of age effect for each ROIs and each possible pair of cognitive state (whole run) was computed (Figure 5).



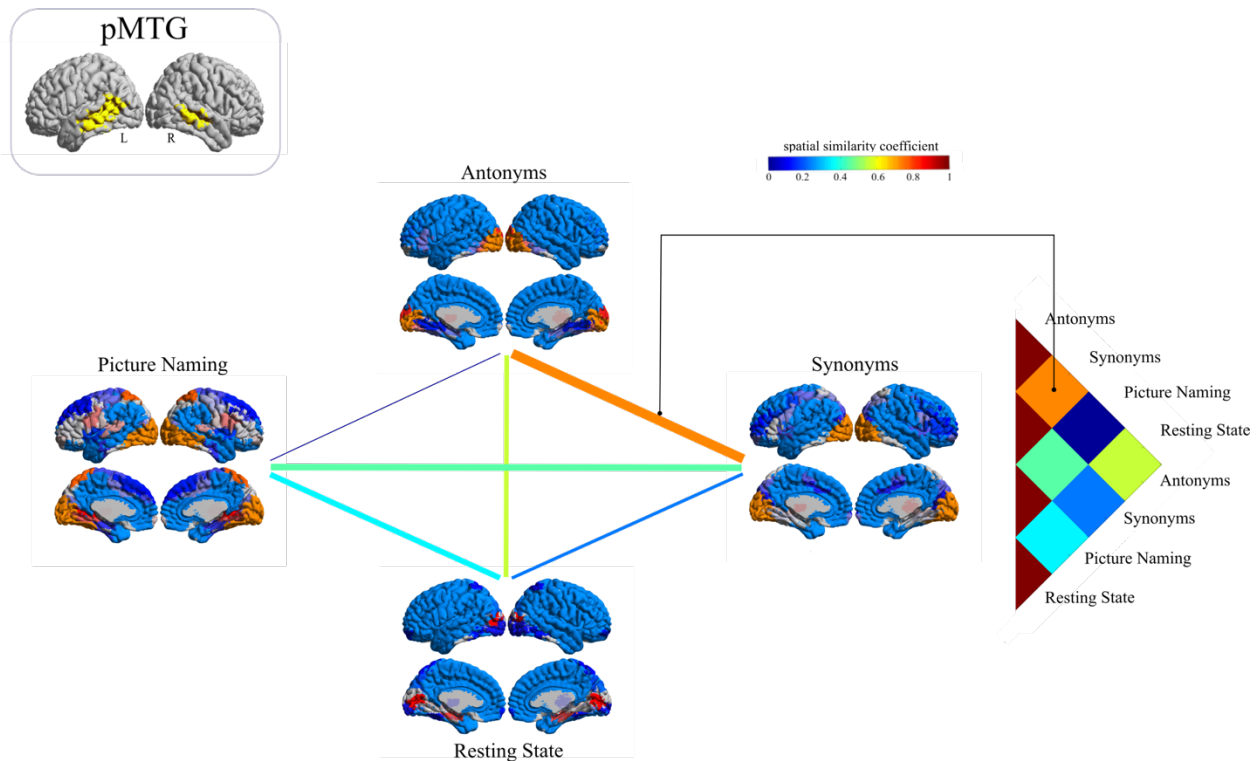


Figure 10. – Figure 5 | Illustration of the method used for comparison across cognitive states (whole run).

The similarity in age effects were evaluated by correlating the statistical spatial maps for each pair of task, and for each ROI. Here is presented as an example the spatial similarity of spatial maps between each task for the posterior middle temporal gyrus (pMTG). The thickness and color scale represent the strength of the correlation. For example, the functional connectivity spatial maps of the synonyms and antonyms tasks present high similarity ( $r = 0.83$ ).

Note: the figure illustrates the method using unsigned values, whereas the signed values are used in the Figure 6

Correlation strength varied according to pairs of cognitive states ( $r = 0.03$  to  $0.99$ ; see Figure 6). Antonyms and synonyms, which are the two most cognitively similar tasks in this study, also had the highest similarity in terms of age effects (minimum  $r = 0.70$ ; maximum  $r = 0.90$ ). In other words, the effect of age on the connectivity of language and DMN regions was spatially similar during the completion of both tasks. Age effect in the antonyms and synonyms tasks were most dissimilar with RS. In comparison, age effect during picture naming was less similar to the latter tasks

(minimum  $r = 0.27$ ; maximum  $r = 0.78$ ). Nonetheless, age effect during picture naming had even more dissimilarity to rest (minimum  $r = 0.10$ ; maximum  $r = 0.47$ ).

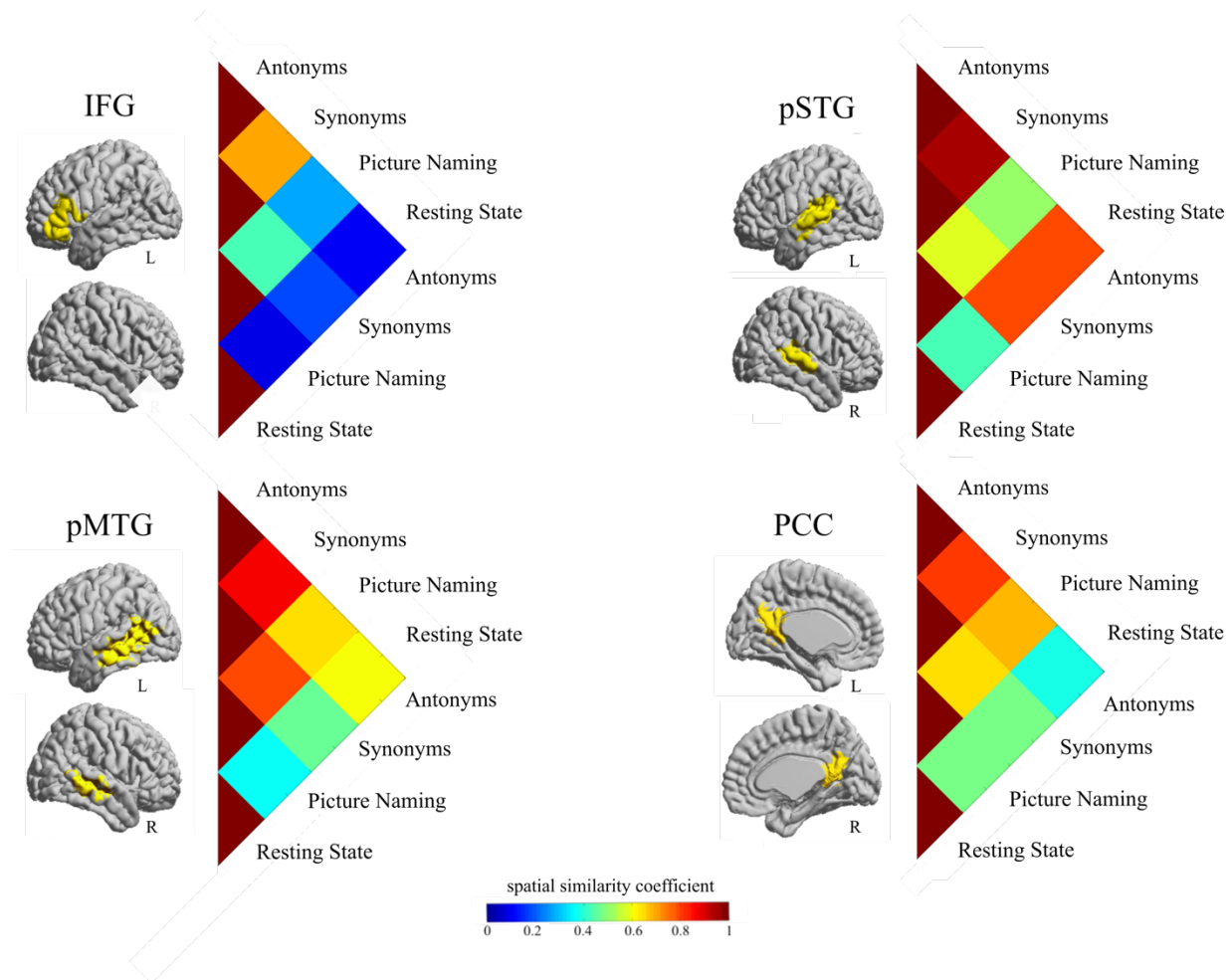


Figure 11. – Figure 6 | Inter task (whole run) age effect comparison.

For each ROI (IFG, STG, MTG, PCC),  $r$  correlation matrix of effect sizes connectivity between cognitive states (antonyms; synonyms; picture naming; resting- state). Note: the FC maps are not corrected for FDR, to allow for comparison between actual functional connectivity values. There is higher similarity in age effect between antonyms and synonyms tasks throughout regions of the language network. Age effect on brain connectivity during the resting state is generally less correlated to vocabulary tasks, although this pattern varies from seed to seed.

## **Robustness of age-effects within each cognitive state**

With the aim to validate that age effects on FC were mostly driven by the cognitive context rather than random noise or the design of the experimental paradigm, the intra-run reliability of age effect maps was assessed. Reproducibility testing was done first by replicating analyses after splitting the data into two halves, and, second, by analyzing only data points within task blocks instead of the whole run. The previous conclusions (similarity levels in age effect between cognitive states when considering the whole runs) generalized to all models elaborated within cognitive state: within each cognitive state, a strong spatial correlation between age effect maps was observed when comparing split-half, intra-blocks and whole run models (Figure 7). The antonyms task, in particular, reached an almost perfect within-run correlation ( $r = 0.92, 0.98, 0.97, 0.93$ ) in age effects, for all ROI. These observations were confirmed visually, with highly similar spatial maps across models, in particular between split-halves (supplementary figure 2).

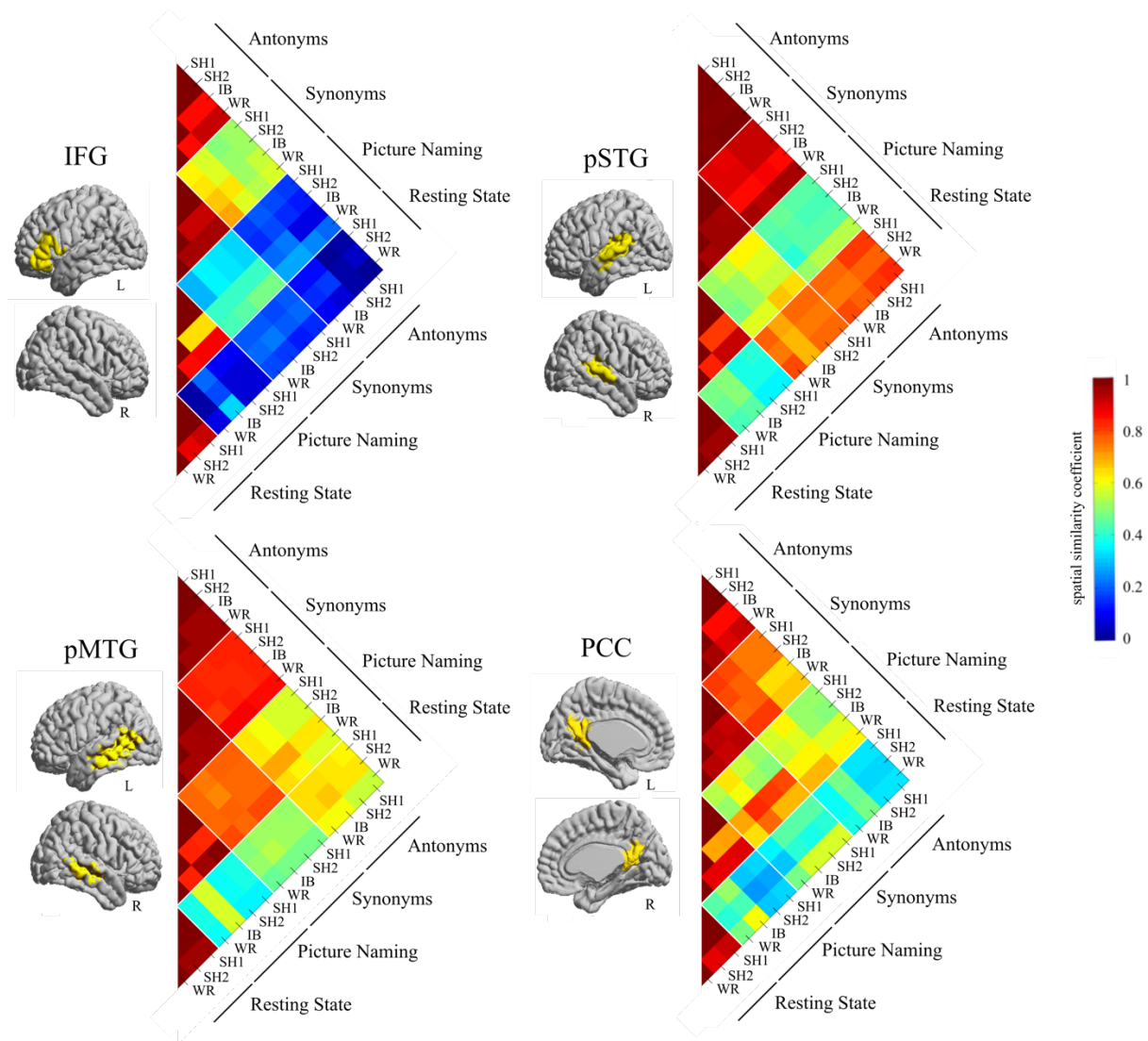


Figure 12. – Figure 7 | Intra and inter-task age effect comparison.

For each ROI (IFG, pSTG, pMTG, PCC), correlation matrix ( $r$  correlation coefficient) between FC effect size maps within and across cognitive states (antonyms, synonyms, picture naming and resting state) for each GLM model investigated: split half validation (SH1 and SH2), intra-block connectivity (IB), and whole-run (WR). Note: the FC matrices are not corrected for FDR, to allow for comparison between actual functional connectivity values. Intra-task, there is a strong spatial correlation within each task when comparing split-half, intra-blocks and whole run models.

## Impact of confound parameters

We systematically assessed at the whole-connectome level the impact of a number of covariates on age effects: sex, motion measured by frame displacement (FD), atrophy measured by relative corticospinal fluid (RCSF). A spatial Pearson's correlation was generated for each ROI, measuring the similarity between age effect maps derived from different models (age+sex, age+sex+FD, age+sex+RCSF, age+sex+FD+RCSF). The various models showed overall very high correlations. Only the simultaneous use of three covariates (age+sex+FD+RCSF) appeared to substantially impact the results but still showed a moderate association with other models (Figure 8). Cumulating all covariates in the model resulted in fewer discoveries: fewer brain regions were associated with age-related decreased functional connectivity. Local increases in connectivity of the language ROI persisted, even if there were also less numerous associations. We concluded that our findings are robust: additional confounds entered in the regression model do not modify the findings.

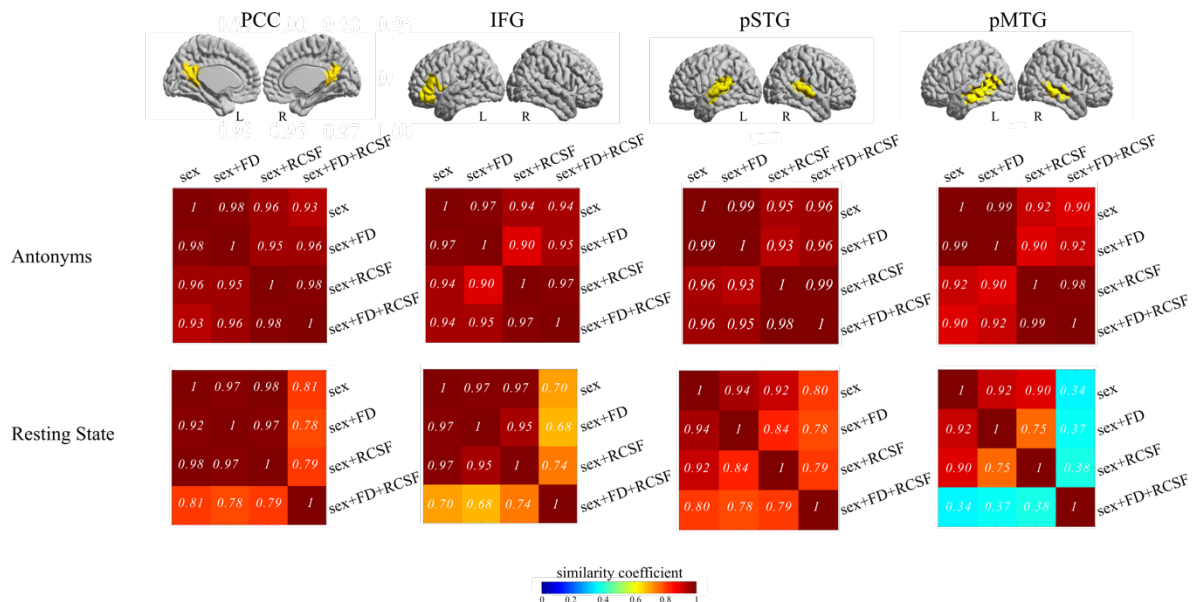


Figure 8 | systematic comparison of potential confound parameters in the main GLM contrast: age-effect on the connectome. The matrix shows for two example cognitive states (antonyms and resting state) the correlation (Pearson's r) between effect sizes (f<sup>2</sup>) of the various models

tested: only sex included as a regressor, sex and frame displacement (FD), sex and relative cerebrospinal fluid (RCSF) or sex, frame displacement and relative cerebrospinal fluid altogether. There is high similarity between spatial maps obtained with each model, whether during the vocabulary tasks or during the resting-state task

## Discussion

The main goals of this study were to describe and compare age-related differences in functional connectivity between vocabulary tasks and resting state. While resting-state has been widely studied, vocabulary is an example of a preserved cognitive ability throughout the age trajectory. Secondary objectives included assessment of the association between age and accuracy for vocabulary and other cognitive tasks, as well as potential interactions with accuracy or cognitive reserve estimates. Results first confirmed that accuracy scores for semantic and vocabulary knowledge constantly improve throughout one's lifetime in our sample, in contrast to other cognitive domains. The concomitant FC patterns showed widespread age-related decreases in and between the language and default-mode networks. These age-related FC decreases were observed both in RS and vocabulary tasks. Remarkably, age-related FC increases were found specifically for core language regions during vocabulary tasks. Yet, there was no evidence of an interaction between FC, age and task accuracy or cognitive reserve estimates, challenging most cognitive models of aging. This study demonstrates that age-related differences in FC largely depend on the cognitive state. In other words, results derived from RS only do not systematically generalize to other cognitive states.

### **The increase of vocabulary accuracy throughout age trajectory**

All vocabulary tasks exhibited a significant increase in accuracy with age. By contrast, age-related decreases in accuracy were found with fluid reasoning, perceptual speed and working memory tasks. These results are in line with prior reports (Diaz, Rizio, & Zhuang, 2016; Fabiani, 2012; Kavé,

Fridkin, & Ayalon, 2018; Schaie & Willis, 2010; Verhaeghen, 2003).

While the literature has reported a dissociation in age effects on reception and production abilities, the present vocabulary tasks were not designed to dissociate those aspects. In particular, the choice of constructs, linguistic properties of stimuli, as well as response modalities were not adapted to contrast reception and production.. Both vocabulary reception and production tasks revealed an age-related increase in accuracy. Performance on the picture naming task may appear surprising, knowing that older adults typically complain of word finding and tip-of-the-tongue problems in everyday life (Schwartz & Frazier, 2005; Shafto, Burke, Stamatakis, Tam, & Tyler, 2007). Inconsistent findings were previously reported in regards with picture naming performance. Those may in part be explained by methodological choices (Bowles & Salthouse, 2008; Goulet, Ska, & Kahn, 1994). The picture naming task was designed here to focus on vocabulary knowledge and, as such, did not disadvantage older individuals for four reasons. First, accuracy was used as a measure of performance, rather than response time, known to reflect general cognitive abilities (Shafto, James, Abrams, & Tyler, 2016). Second, participants had 4.5 sec to answer, limiting the impact of processing speed. Third, exceptions to the scoring criteria may have favoured individuals with slight phonological difficulties, but cases were rare. Finally, a one-word response was required, while word finding difficulties typically occur in the flow of a conversation (Schmitter-Edgecombe, Vesneski, & Jones, 2000).

The vocabulary tasks used here have been reported to follow non-linear trajectories in accuracy within a larger sample (>4000), with an increase until age 65, followed either by a plateau, for synonyms, or a slight decrease, for antonyms and picture naming (Salthouse, 2014). Within the age range of the present study (18-80 y.o.), a clear and steady increase in accuracy was observed for all vocabulary tasks. They are thus particularly suitable to study potential brain mechanisms related to the preservation of cognition.

## Age-related functional connectivity changes in regions of the default mode network

A widespread trend was a decrease in FC with age, observed both in vocabulary tasks and RS. This result extends - across all cognitive states and most regions - the decrease within DMN connectivity with age commonly described at rest (see Sala-Llonch, Bartrés-Faz, & Junqué, 2015 for a review). This connectivity decrease across all cognitive states suggests a generalized disruption in gray and white matter integrity (Andrews-Hanna et al., 2007).

Age-related increases were previously reported in DMN inter-network connectivity, i.e. less segregation of the DMN with age, during tasks (Chan et al., 2017; Geerligs, Maurits, Renken, & Lorist, 2014). Such increases appeared in tasks for which cognitive performance is declining with age and might thus depend on the level of task demand (Sambataro et al., 2010).

The DMN was initially described by subtracting BOLD activity levels of task and baseline epochs. Such “task-negative” approach has since been criticized (see Callard & Margulies, 2014), as it might conceal dynamic functional processes (Li, Wang, Yao, Hu, & Friston, 2012) better characterized using FC analysis. The DMN indeed plays an active role in processes such as internalized thoughts (Spreng & Grady, 2010) and - of particular interest for this study – semantics (Humphreys, Hoffman, Visser, Binney, & Lambon Ralph, 2015; Seghier, Fagan, & Price, 2010; Wirth et al., 2011). The DMN and the networks activated by semantic tasks also partially overlap (Muller & Meyer, 2014; Seghier et al., 2010). In sum, it might be hypothesized that vocabulary tasks do not generate large differences in DMN connectivity (Spreng & Schacter, 2012), either because they do not highly challenge older individuals’ capacity; or because they activate regions functionally related with the DMN. Unfortunately, the scarce number of studies exploring functional networks outside the DMN limits interpretation. With the aim of expanding upon the large majority of research that has focused on the DMN, this study additionally explores the impact of age on the connectivity of regions of the language network.



## **Age-related functional connectivity changes in regions of the language network**

As observed with the DMN, connectivity between core language regions (inferior frontal gyrus, posterior middle and superior temporal gyrus) showed age-related decreases. This observation contradicts our initial hypothesis. Previous work indeed reported increases within the fronto-temporal network (Meinzer, 2012; Agarwal, Stamatakis, Geva, & Warburton, 2016), which are suspected to reflect top-down mechanism in support to cognitive performance (compensation). These two studies used fluency tasks and a phonological rhyming judgment task, respectively, that place more demand on executive and phonological processes than the word semantic tasks used here. Other abilities preserved with age, such as syntax comprehension, have not shown differential recruitment of neural networks in older adults, when task demand is controlled (Shafto & Tyler, 2014).

The most striking result of this study was that core language regions increased their connectivity with regions outside the canonical language system, solely during the vocabulary tasks. Although effect sizes are of small amplitude (Figure 4), those increases truly contrast with the general decrease seen in the rest of the connectome and during RS.

First, during vocabulary tasks, temporal regions classically associated with the retrieval of semantic conceptual knowledge (Price, 2012) increased their connectivity with posterior (occipital and cerebellar) regions. The increase in temporo-occipital connectivity might suggest a higher reliance on networks specialized for the visual-semantic components of the task a strategy potentially beneficial to older adults. The left lateral and ventral visual cortex were indeed demonstrated to serve visual-semantic mechanisms in aging during visual object recognition (Park et al., 2004) and skilled reading (Price, 2012). Alternatively, the confound of perceptual abilities should not be underestimated in older adults (Monge & Madden, 2016; Price & Devlin, 2003; Salthouse, Hancock, Mein, & Hambrick, 1996). In this study, this potential confound was mitigated by providing fMRI compatible lenses, when needed. Yet these lenses do not achieve complete visual correction and might bring additional effort to complete the task. Challenges in low-level visual perception for older adults might thus be a straightforward explanation for the temporo-occipital connectivity increase with age. In turn, the increase in temporo-cerebellar connectivity is

compatible with recent works on functional specialization of cerebellar territories (Buckner, Krienen, & Yeo, 2013): the more posterior lobules (VI,VII,IX) are thought to modulate cognition in general and language in particular (e.g., semantic judgment, verbal fluency, covert reading and higher linguistic levels, see Price, 2012 for a review). Because the cerebellum is still often unreported in fMRI studies, information remains scarce and further investigation will be required to better understand its rich interplay with cognition and aging (Bernard & Seidler, 2014).

Second, the left IFG (Broca region) shows FC increases with parietal medial and posterior regions as well as superior posterior occipital regions. A diversity of information is conveyed across these two systems, including perception, attention, expectation and regulation. The IFG region was repeatedly suggested to be a binding point for neural compensation in aging, operating in support of regions engaged in the task in order to reach better performance (Cabeza & Dennis, 2012; Park & Reuter-Lorenz, 2009). The fronto-parietal increase in connectivity, for instance, may be evocative of a higher reliance on domain general abilities (Campbell & Tyler, 2018). Directly testing the role of general cognitive abilities in aging would require a battery of tasks, including both preserved and declining abilities, as well as varying cognitive loads. This is an important line for future work, initiated by the RANN (Stern, 2014) and the Cambridge Centre for Aging and Neuroscience (Cam-CAN, Taylor et al., 2015) studies.

The interpretation of increases in connectivity as compensation, although tempting, needs to be explicitly tied to modulations in cognitive task performance (Steffener et al., 2014), as well as individual life experiences.

### **The association between performance, cognitive reserve estimates and brain connectivity**

The compensatory nature of a neural pattern needs to be supported by a three-way interaction: the higher the accuracy, the more connectivity would change as a function of age. Compensatory patterns should also exhibit recruitment of atypical functional resources. Contrary to the initial hypothesis, this study reports few associations between functional connectivity and other individual variables.

Results did not show the expected interaction between connectivity and accuracy scores in relation with aging, as was originally reported during RS (Andrews-Hanna et al., 2007; Damoiseaux et al., 2008; Jockwitz et al., 2017; Onoda, Ishihara, & Yamaguchi, 2012). In fact, connectivity studies that used tasks tapping into preserved language abilities in aging (e.g., word production or syntax comprehension task) often similarly failed to find associations between brain function and performance scores (Agarwal et al., 2016; Chan et al., 2017; Davis, Zhuang, Wright, & Tyler, 2014; Diaz, Rizio, & Zhuang, 2016; Hoyau et al., 2018; La et al., 2016; Marsolais, Perlberg, Benali, & Joannette, 2014; Meunier, Stamatakis, & Tyler, 2014; Tyler et al., 2010). This lack of association suggests that age-related changes tend to decrease when task complexity is controlled. Because semantic knowledge is generally maintained with age, older individuals on average might not reach their maximum capacity threshold and adapt the efficiency of their neural system to the task demand (Bartres-Faz & Arenaza-Urquijo, 2011; Barulli, Rakitin, Lemaire, & Stern, 2013; Persson et al., 2016; Steffener & Stern, 2012).

Beyond performance, another goal of this study was to investigate if cognitive reserve - as assessed through education level alone or a compound index - is associated with brain FC. Cognitive reserve is conceptualized as the potential to mitigate age-related brain decline and support cognitive performance (Stern 2009, Steffener, 2011, 2014). Existing evidence relating healthy aging and cognitive reserve is still scarce in fMRI - even more so in the FC literature - and, to the best of our knowledge, the link between FC and cognitive reserve has never been investigated in the particular context of language abilities. Precise a priori hypotheses were consequently lacking regarding the relationship between age, cognitive reserve and FC. In this study, the main effect of the compound index of cognitive reserve on FC was detected in most cognitive states. No interaction was found between the compound index of cognitive reserve and age-FC relationship. Conversely, the main effect of education on FC was only detected in RS, as well as a significant interaction between age and education on fronto-parietal FC. Education level might in fact critically influence the brain's ability to use more specialized functional networks (Marques et al., 2016) and was reported to associate with increases in bilateral fronto-parietal connectivity (Arenaza-Urquijo et al., 2013; Franzmeier, Buerger, et al., 2017; Perry et al., 2017).

The lack of significant age-education interaction on FC during vocabulary tasks remains hard to interpret and warrants further exploration using tasks drawn from a variety of cognitive contexts.

### **Age-effects dependence on the cognitive state**

The last contribution of this study lies in its comparison of age effects across vocabulary tasks and RS. RS is frequently presented as a fixed backbone that supports cognitive functioning (Ito et al., 2017) and, as such, could be considered as a stable individual ‘trait’, generalizable to any cognitive state. When comparing RS and three vocabulary tasks, the effect of age on brain connectivity was clearly distinguishable in each cognitive context, with a tendency for more resemblance between similar paradigms (i.e., tasks relying on a motor response after semantic processing and word selection).

A split-half reliability analysis further demonstrated that age-effects maps are highly reproducible within that sample, rather than related to random noise. And secondly, the similarity of age effect maps between cognitive states cannot be explained by a simple model of response to the inherent timing of the task paradigm (within block model), contrary to previous propositions (Shah, Cramer, Ferguson, Birn, & Anderson, 2016).

In contrast with what is observed during RS, and as discussed above, vocabulary tasks all exhibit localized increases in connectivity with age. Thus, even though average connectivity might be comparable across cognitive states (Cole et al., 2014; Mattar, Cole, Thompson-Schill, & Bassett, 2015), cognitive states can reveal considerable inter-individual differences (Dixon et al., 2017; Finn et al., 2017; Geerligs, Rubinov, & Henson, 2015; Mill, Ito, & Cole, 2017). This is in line with the idea that RS, rather than a stable measure of individual cognitive traits, reflects a collection of various mental states (Allen et al., 2014; Dubois, 2016).

### **Methodological considerations**

There are several general methodological limitations that should be taken into account when interpreting the present results. First, when contrasting cognitive states, the potential impact of

movement cannot be overlooked. Vocabulary tasks, and in particular the overt picture naming task, suffered from more volumes suppressions than RS, thus limiting the number of frames and participants subjected to analysis, and negatively impacting statistical power. This may explain the lower number of connections exhibiting significant age effects, for the picture naming task in particular. Conversely, RS exhibited less movement in comparison with tasks, leading to a larger number of frames submitted to analysis, which might have in turn maximized the number of statistical discoveries. However, a scrubbing procedure was carefully implemented to reduce motion artefacts and the effect of including movement as a covariate in our GLM model was negligible.

The statistical correction applied for multiple comparisons in whole-brain FC studies might also limit the number of positive discoveries for association with cognitive performance. For example, Geerligs in 2015 mentions that the correlation obtained between behaviour and FC graph-measures did not survive FDR correction and should therefore be interpreted with caution. While univariate correlation analysis used in the present study is beneficial to the understanding of linear relationships between age and functional coupling between brain regions, other methods such as intra age-group univariate analysis (Andrews-Hanna et al., 2007; Jockwitz et al., 2017; Stern, Gazes, Razlighi, Steffener, & Habeck, 2018), dynamic functional connectivity (Cabral et al., 2017; Shine et al., 2016) or multivariate methods (Battaglia et al., 2017; Samu et al., 2017; Schultz & Cole, 2016) have been pointed out as having a strongest potential to qualify individual heterogeneity. Additionally, future explorations of the cognitive and neural reserve might further benefit from more precise manipulation of the task paradigm (as described in length in Mill et al., 2017), using more complex conditions (Stanley, Dagenbach, Lyday, Burdette, & Laurienti, 2014) or tapping both maintained and declining abilities to reach the “efficiency” threshold.

Participant selection was another critical aspect of the present large-sample study. Out of 300, only 113 participants remained when including those with complete data after quality control, across the whole range of neuroimaging and behavioural tasks. Considering this large attrition, all subjects with available data for a given contrast were included in statistical test with the aim of maximizing statistical power (Bhattacharjee, Dhar, & Subramanian, 2011). High statistical power

was particularly important in the initial phase of connectome-wide exploration of age-related connectivity during vocabulary tasks.

Finally, but importantly, the interpretation of increases or decreases in connectivity remains an open question in the literature. Based on a univariate model alone, it is impossible to deduce the underlying neural action, because both activation or deactivation are theoretically possible. For example, this study cannot conclude whether top-down or bottom-up processes occur between frontal and posterior regions. Connectivity decreases are suspected to affect the ability to transfer information between brain areas, thus hindering cognitive performance (Damoiseaux et al., 2008; Geerligs, Saliasi, Renken, Maurits, & Lorist, 2014; Onoda et al., 2012). In this view, only tasks that show performance decline with age would reveal decreases in connectivity of task-related regions, as well as decreased coupling with default mode activity (Samu et al., 2017). Conversely, a decrease in functional connectivity can be interpreted dramatically differently, as enhanced efficiency and proficiency. This was evidenced, for example, in motor (Doyon et al., 2009) or second language learning (Ghazi Saidi et al., 2013). The present study does not allow us to conclude which of these distinctive interpretations is the right one, but since older participants do achieve a performance level that is comparable to that of younger adults, the idea of a more efficient functional network is a very attractive one. In this view, a decrease in FC between core language regions would reflect more cost-effective communication (Di & Biswal, 2018), which would parallel the development of vocabulary knowledge throughout one's lifetime. In turn, age-related increases in the connectivity of language regions with posterior areas could hypothetically reflect less efficient sensory and attentional processes.

## **Conclusion**

This study highlights that distinct information is provided by task-based and resting-state designs in the exploration of the impact of aging on the brain functional connectivity. Using a seed-based and connectome-wide approach, results suggest that preserved vocabulary knowledge do not abide to traditional models of cognitive aging that were developed from other domains, or to the snapshot offered by RS. The implications are that neuroscience of aging should not ignore the

effect of the specific cognitive context under study. The resting state itself is not homogeneous, but rather constitutes another experimental condition, composed of a mixture of many uncontrolled cognitive states (Gonzalez-Castillo et al., 2015; Shah et al., 2016) and as such should not be considered as independent “trait” (Geerligts & Tsvetanov, 2016). Acquired world knowledge - through word semantic constructions - stands very peculiarly among human cognitive abilities and may help support the preservation of our role in society, without regards to age trajectory. Specifically, increases in connectivity between language regions and posterior brain areas during vocabulary tasks may hypothetically reflect an increased ability to take advantage of the semantic knowledge acquired throughout one's life, without the need to rely on compensatory mechanisms. Cognitive models of aging should thus be expanded in the future to encompass both losses and gains in cognitive performance, within a perspective geared towards multifaceted functional mechanisms.

Footnote:

Response times were available for the antonyms and synonyms tasks only. For those two tasks, the relationship with age was not significant (Antonyms:  $r = -0.08$ ,  $n = 258$ ,  $p = 0.22$ ; Synonyms:  $r = -0.07$ ,  $n = 253$ ,  $p = 0.24$ ).

## References

- Ad-Dab'bagh, Y., Lyttelton, O., Muehlboeck, J. S., Lepage, C., Einarson, D., Mok, K., ... Fombonne, E. (2006). The CIVET image-processing environment: a fully automated comprehensive pipeline for anatomical neuroimaging research. In *Proceedings of the 12th annual meeting of the organization for human brain mapping* (p. 2266). Florence, Italy.
- Agarwal, S., Stamatakis, E. A., Geva, S., & Warburton, E. A. (2016). Dominant hemisphere functional networks compensate for structural connectivity loss to preserve phonological retrieval with aging. *Brain and Behavior, 6*(9), e00495. <https://doi.org/10.1002/brb3.495>
- Allen, E. A., Damaraju, E., Plis, S. M., Erhardt, E. B., Eichele, T., & Calhoun, V. D. (2014). Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state. *Cerebral Cortex, 24*(3), 663–676.
- Anderson, L. A., Day, K. L., Beard, R. L., Reed, P. S., & Wu, B. (2009). The Public's Perceptions About Cognitive Health and Alzheimer's Disease Among the U.S. Population: A National Review. *The Gerontologist, 49*(S1), S3–S11. <https://doi.org/10.1093/geront/gnp088>
- 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>
- Arenaza-Urquijo, E. M., Landeau, B., La Joie, R., Mevel, K., Mézenge, F., Perrotin, A., ... & Chételat, G. (2013). Relationships between years of education and gray matter volume, metabolism and functional connectivity in healthy elders. *Neuroimage, 83*, 450-457.
- Bartres-Faz, D., & Arenaza-Urquijo, E. M. (2011). Structural and functional imaging correlates of cognitive and brain reserve hypotheses in healthy and pathological aging. *Brain Topography, 24*(3–4), 340–357. <https://doi.org/10.1007/s10548-011-0195-9>
- Barulli, D. J., Rakitin, B. C., Lemaire, P., & Stern, Y. (2013). The Influence of Cognitive Reserve on Strategy Selection in Normal Aging. *Journal of the International Neuropsychological Society, 19*(07), 841–844. <https://doi.org/10.1017/S1355617713000593>
- Battaglia, D., Thomas, B., Hansen, E. C., Chettouf, S., Daffertshofer, A., McIntosh, A. R., ... Jirsa, V. (2017). Functional Connectivity Dynamics of the Resting State across the Human Adult Lifespan. *BioRxiv, 107243*. <https://doi.org/10.1101/107243>
- Bellec, P. (2013). Mining the Hierarchy of Resting-State Brain Networks: Selection of



- Representative Clusters in a Multiscale Structure. In *2013 International Workshop on Pattern Recognition in Neuroimaging* (pp. 54–57). IEEE. <https://doi.org/10.1109/PRNI.2013.23>
- Bellec, P., Benhajali, Y., Carbonell, F., Dansereau, C., Albouy, G., Pelland, M., ... Orban, P. (2015). Impact of the resolution of brain parcels on connectome-wide association studies in fMRI. *NeuroImage*, *123*, 212–28. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.071>
- Bellec, P., Lavoie-Courchesne, S., Dickinson, P., Lerch, J. P., Zijdenbos, A. P., & Evans, A. C. (2012). The pipeline system for Octave and Matlab (PSOM): a lightweight scripting framework and execution engine for scientific workflows. *Frontiers in Neuroinformatics*, *6*(April), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fninf.2012.00007>
- Bellec, P., Perlberg, V., Jbabdi, S., Péligrini-Issac, M., Anton, J.-L., Doyon, J., & Benali, H. (2006). Identification of large-scale networks in the brain using fMRI. *NeuroImage*, *29*(4), 1231–1243.
- Bellec, P., Rosa-Neto, P., Lyttelton, O. C., Benali, H., & Evans, A. C. (2010). Multi-level bootstrap analysis of stable clusters in resting-state fMRI. *NeuroImage*, *51*(3), 1126–39. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.02.082>
- Benjamini, Y., & Yekutieli, D. (2001). The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. *Annals of Statistics*, 1165–1188.
- Bernard, J. A., & Seidler, R. D. (2014). Moving forward: Age effects on the cerebellum underlie cognitive and motor declines. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *42*, 193–207. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.02.011>
- 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>
- Birn, R. M., Diamond, J. B., Smith, M. A., & Bandettini, P. A. (2006). Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. *NeuroImage*, *31*(4), 1536–1548. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.048>
- Bowles, R. P., & Salthouse, T. A. (2008). Vocabulary test format and differential relations to age. *Psychol Aging*, *23*(2), 366–376.
- Bozzali, M., Dowling, C., Serra, L., Spanó, B., Torso, M., Marra, C., ... Cercignani, M. (2015). The impact of cognitive reserve on brain functional connectivity in Alzheimer's disease. *Journal of*

- Alzheimer's Disease*, 44(1), 243–250. <https://doi.org/10.3233/JAD-141824>
- Buckner, R. L., Krienen, F. M., & Yeo, B. T. T. (2013). Opportunities and limitations of intrinsic functional connectivity MRI. *Nature Publishing Group*, 16(7), 832–837. <https://doi.org/10.1038/nn.3423>
- Cabeza, R., & Dennis, N. a. (2012). Frontal lobes and aging. *Principles of Frontal Lobe Function*, (2), 628–652. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195134971.001.0001>
- Cabral, J., Vidaurre, D., Marques, P., Magalhães, R., Moreira, P. S., Soares, J. M., ... & Kringelbach, M. L. (2017). Cognitive performance in healthy older adults relates to spontaneous switching between states of functional connectivity during rest. *Scientific reports*, 7(1), 5135.
- Callard, F., & Margulies, D. S. (2014). What we talk about when we talk about the default mode network. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 619. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00619>
- Campbell, K. L., & Schacter, D. L. (2016). Aging and the Resting State: Is Cognition Obsolete? *Language, Cognition and Neuroscience*, 32(6), 661–668.
- Campbell, K. L., & Tyler, L. K. (2018). Language-related domain-specific and domain-general systems in the human brain. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 21, 132–137. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.04.008>
- Cao, M., Wang, J. H., Dai, Z. J., Cao, X. Y., Jiang, L. L., Fan, F. M., ... He, Y. (2014). Topological organization of the human brain functional connectome across the lifespan. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 7(16), 76–93. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2013.11.004>
- CDC. (2013). Self-reported increased confusion or memory loss and associated functional difficulties among adults aged ≥60 years—21 states. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 62(18), 347–350.
- Chan, M. Y., Alhazmi, F. H., Park, D. C., Savalia, N. K., & Wig, G. S. (2017). Resting-State Network Topology Differentiates Task Signals across the Adult Life Span. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 37(10), 2734–2745. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2406-16.2017>
- Christophel, T. B., Cichy, R. M., Hebart, M. N., & Haynes, J.-D. (2015). Parietal and early visual cortices encode working memory content across mental transformations. *NeuroImage*, 106,

198–206. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2014.11.018>

Ciric, R., Wolf, D. H., Power, J. D., Roalf, D. R., Baum, G. L., Ruparel, K., ... Davatzikos, C. (2017). Benchmarking of participant-level confound regression strategies for the control of motion artifact in studies of functional connectivity. *Neuroimage*.

Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates. *Inc, Publishers*.

Cole, M. W., Bassett, D. S., Power, J. D., Braver, T. S., & Petersen, S. E. (2014). Intrinsic and task-evoked network architectures of the human brain. *Neuron*, *83*(1), 238–51. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.014>

Collins, D. L., Neelin, P., Peters, T. M., & Evans, A. C. (1994). Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *Journal of Computer Assisted Tomography*, *18*(2), 192–205.

Damoiseaux, J. S., Beckmann, C. F., Arigita, E. J. S., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., ... Rombouts, S. A. R. B. (2008). Reduced resting-state brain activity in the “default network” in normal aging. *Cerebral Cortex*, *18*(8), 1856–1864. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm207>

Davis, S. W., Stanley, M. L., Moscovitch, M., & Cabeza, R. (2017). Resting-state networks do not determine cognitive function networks: a commentary on Campbell and Schacter (2016). *Language, Cognition and Neuroscience*, *32*(6), 669–673.

Davis, S. W., Zhuang, J., Wright, P., & Tyler, L. K. (2014). Age-related sensitivity to task-related modulation of language-processing networks. *Neuropsychologia*, *63*, 107–15. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.08.017>

Di, X., & Biswal, B. B. (2018). Toward Task Connectomics: Examining Whole-Brain Task Modulated Connectivity in Different Task Domains. *Cerebral Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy055>

Diaz, M. T., Rizio, A. A., & Zhuang, J. (2016). The neural language systems that support healthy aging: Integrating function, structure, and behavior. *Language and Linguistics Compass*, *10*(7), 314–334. <https://doi.org/10.1111/lnc3.12199>

Dixon, M. L., Andrews-Hanna, J. R., Spreng, R. N., Irving, Z. C., Mills, C., Girn, M., & Christoff, K. (2017). Interactions between the default network and dorsal attention network vary across

- default subsystems, time, and cognitive states. *NeuroImage*, 147, 632–649. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2016.12.073>
- Dong, L., Shen, Y., Lei, X., Luo, C., Qing-Wei, L., Wu, W.-Y., ... Chun-Bo, L. (2012). The heterogeneity of aging brain: altered functional connectivity in default mode network in older adults during verbal fluency tests. *Chin Med J*, 125(4), 604–610. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.04.009>
- Doyon, J., Bellec, P., Amsel, R., Penhune, V., Monchi, O., Carrier, J., ... Benali, H. (2009). Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behavioural Brain Research*, 199(1), 61–75. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2008.11.012>
- Dubois, J. (2016). Brain Age: A State-Of-Mind? On the Stability of Functional Connectivity across Behavioral States. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 36(8), 2325–8. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4312-15.2016>
- Fabiani, M. (2012). It was the best of times, it was the worst of times: A psychophysiology's view of cognitive aging. *Psychophysiology*, 49(3), 283–304. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01331.x>
- Finn, E. S., Scheinost, D., Finn, D. M., Shen, X., Papademetris, X., & Constable, R. T. (2017). Can brain state be manipulated to emphasize individual differences in functional connectivity? *NeuroImage*, 160, 140–151. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2017.03.064>
- Fonov, V., Evans, A. C., Botteron, K., Almli, C. R., McKinstry, R. C., Collins, D. L., & Group, B. D. C. (2011). Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies. *Neuroimage*, 54(1), 313–327.
- Franzmeier, N., Buerger, K., Teipel, S., Stern, Y., Dichgans, M., Ewers, M., & (ADNI, A. D. N. I. (2017). Cognitive reserve moderates the association between functional network anti-correlations and memory in MCI. *Neurobiology of Aging*, 50, 152–162.
- Franzmeier, N., Hartmann, J. C., Taylor, A. N. W., Caballero, M. Á. A., Simon-Vermot, L., Buerger, K., ... Ewers, M. (2017). Left frontal hub connectivity during memory performance supports reserve in aging and mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 59(4), 1381–1392. <https://doi.org/10.3233/JAD-170360>
- Garcia-Garcia, M., Nikolaidis, A., Bellec, P., Craddock, R. C., Cheung, B., Castellanos, F. X., & Milham,

- M. P. (2018). Detecting stable individual differences in the functional organization of the human basal ganglia. *NeuroImage*, *170*, 68–82.
- Geerligs, L., Maurits, N. M., Renken, R. J., & Lorist, M. M. (2014). Reduced specificity of functional connectivity in the aging brain during task performance. *Human Brain Mapping*, *35*(1), 319–30. <https://doi.org/10.1002/hbm.22175>
- Geerligs, L., Renken, R. J., Saliassi, E., Maurits, N. M., & Lorist, M. M. (2015). A Brain-Wide Study of Age-Related Changes in Functional Connectivity. *Cerebral Cortex*, *25*(7), 1987–99. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu012>
- Geerligs, L., Rubinov, M., & Henson, R. N. (2015). State and Trait Components of Functional Connectivity: Individual Differences Vary with Mental State. *The Journal of Neuroscience*, *35*(41), 13949 LP-13961.
- Geerligs, L., Saliassi, E., Renken, R. J., Maurits, N. M., & Lorist, M. M. (2014). Flexible connectivity in the aging brain revealed by task modulations. *Human Brain Mapping*, *35*(8), 3788–3804. <https://doi.org/10.1002/hbm.22437>
- Geerligs, L., & Tsvetanov, K. A. (2016). The use of resting state data in an integrative approach to studying neurocognitive ageing—commentary on Campbell and Schacter (2016). *Language, Cognition and Neuroscience*, *32*(6), 684–691. <https://doi.org/10.1080/23273798.2016.1251600>
- Ghazi Saidi, L., Perlberg, V., Marrelec, G., Péligrini-Issac, M., Benali, H., & Ansaldi, A.-I. (2013). Functional connectivity changes in second language vocabulary learning. *Brain and Language*, *124*(1), 56–65. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2012.11.008>
- Giove, F., Gili, T., Iacovella, V., Macaluso, E., & Maraviglia, B. (2009). Images-based suppression of unwanted global signals in resting-state functional connectivity studies. *Magnetic Resonance Imaging*, *27*(8), 1058–1064.
- Gonzalez-Castillo, J., Hoy, C. W., Handwerker, D. a., Robinson, M. E., Buchanan, L. C., Saad, Z. S., & Bandettini, P. A. (2015). Tracking ongoing cognition in individuals using brief, whole-brain functional connectivity patterns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *112*(28), 8762–8767. <https://doi.org/10.1073/pnas.1501242112>
- 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.  
<https://doi.org/10.1044/jshr.3703.629>

Grady, C. L. (2016). Age Differences in Functional Connectivity at Rest and During Cognitive Tasks. In *Cognitive Neuroscience of Aging* (105–130). Oxford University Press.  
<https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199372935.003.0005>

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 of the United States of America*, 100(1), 253–8.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0135058100>

Guzzetti, S., & Daini, R. (2014). Inter-hemispheric recruitment as a function of task complexity, age and cognitive reserve. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, 21(6), 722–45.  
<https://doi.org/10.1080/13825585.2013.874522>

Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C. J., Wedeen, V. J., & Sporns, O. (2008). Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol*, 6(7), e159.

Haimovici, A., Tagliazucchi, E., Balenzuela, P., & Laufs, H. (2017). On wakefulness fluctuations as a source of BOLD functional connectivity dynamics. *Scientific Reports*, 7(1), 5908.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-06389-4>

Hillenbrand, S. F., Ivry, R. B., & Schlerf, J. E. (2016). Impact of task-related changes in heart rate on estimation of hemodynamic response and model fit. *NeuroImage*, 132, 455–468.  
<https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2016.02.068>

Hoyau, E., Roux-Sibilon, A., Boudiaf, N., Pichat, C., Cousin, E., Krainik, A., ... Baciú, M. (2018). Aging modulates fronto-temporal cortical interactions during lexical production. A dynamic causal modeling study. *Brain and Language*, 184, 11–19.  
<https://doi.org/10.1016/j.bandl.2018.06.003>

Humphreys, G. F., Hoffman, P., Visser, M., Binney, R. J., & Lambon Ralph, M. A. (2015). Establishing task- and modality-dependent dissociations between the semantic and default mode networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(25), 7857–62. <https://doi.org/10.1073/pnas.1422760112>

- Jordan, A. D., & Reuter-lorenz, P. A. (2017). Age-related change and the predictive value of the “Resting state”: a commentary on Campbell and Schacter (2016). *Language, Cognition and Neuroscience*, 0(0), 1–4. <https://doi.org/10.1080/23273798.2016.1242759>
- Ito, T., Kulkarni, K. R., Schultz, D. H., Mill, R. D., Chen, R. H., Solomyak, L. I., & Cole, M. W. (2017). Cognitive task information is transferred between brain regions via resting-state network topology. *BioRxiv*.
- Jackson, R. L., Hoffman, P., Pobric, G., & Lambon Ralph, M. A. (2015). The nature and neural correlates of semantic association versus conceptual similarity. *Cerebral Cortex*, 25(11), 4319–4333. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv003>
- Jockwitz, C., Caspers, S., Lux, S., Eickhoff, S. B., Jütten, K., Lenzen, S., ... Amunts, K. (2017). Influence of age and cognitive performance on resting-state brain networks of older adults in a population-based cohort. *Cortex* 89, 28-44. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.01.008>
- Jones, R. N., Manly, J., Glymour, M. M., Rentz, D. M., Jefferson, A. L., & Stern, Y. (2011). Conceptual and Measurement Challenges in Research on Cognitive Reserve. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(04), 593–601. <https://doi.org/10.1017/S1355617710001748>
- Kavé, G., Fridkin, S., & Ayalon, L. (2018). Demographic factors and retrieval of object and proper names after age 70. *PLOS ONE*, 13(1), e0191876. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191876>
- Kong, R., Li, J., Orban, C., Sabuncu, M. R., Liu, H., Schaefer, A., ... Yeo, B. T. T. (2018). Spatial Topography of Individual-Specific Cortical Networks Predicts Human Cognition, Personality, and Emotion. *Cerebral Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy123>
- Krienen, F. M., Yeo, B. T. T., & Buckner, R. L. (2014). Reconfigurable task-dependent functional coupling modes cluster around a core functional architecture. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 369(1653). <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0526>
- La, C., Garcia-Ramos, C., Nair, V. A., Meier, T. B., Farrar-Edwards, D., Birn, R., ... Prabhakaran, V. (2016). Age-Related Changes in BOLD Activation Pattern in Phonemic Fluency Paradigm: An Investigation of Activation, Functional Connectivity and Psychophysiological Interactions. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 110. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00110>

- Lancichinetti, A., & Fortunato, S. (2012). Consensus clustering in complex networks. *Scientific Reports*, *2*, 336.
- Li, B., Wang, X., Yao, S., Hu, D., & Friston, K. (2012). Task-Dependent Modulation of Effective Connectivity within the Default Mode Network. *Frontiers in Psychology*, *3*, 206. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00206>
- Lohmann, G., Hoehl, S., Brauer, J., Danielmeier, C., Bornkessel-Schlesewsky, I., Bahlmann, J., ... Friederici, A. (2010). Setting the frame: the human brain activates a basic low-frequency network for language processing. *Cerebral Cortex*, *20*(6), 1286–92. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp190>
- Lund, T. E., Madsen, K. H., Sidaros, K., Luo, W.-L., & Nichols, T. E. (2006). Non-white noise in fMRI: does modelling have an impact? *Neuroimage*, *29*(1), 54–66.
- Margulies, D. S., Böttger, J., Long, X., Lv, Y., Kelly, C., Schäfer, A., ... Villringer, A. (2010). Resting developments: a review of fMRI post-processing methodologies for spontaneous brain activity. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, *23*(5-6), 289-307. <https://doi.org/10.1007/s10334-010-0228-5>
- Marques, P., Moreira, P., Magalhães, R., Costa, P., Santos, N., Zihl, J., ... Sousa, N. (2016). The functional connectome of cognitive reserve. *Human Brain Mapping*, *37*(9), 3310–3322.
- Marsolais, Y., Perlberg, V., Benali, H., & Joanette, Y. (2014). Age-related changes in functional network connectivity associated with high levels of verbal fluency performance. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *58*, 123–38. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.05.007>
- Marstaller, L., Williams, M., Rich, A., Savage, G., & Burianová, H. (2015). Aging and large-scale functional networks: White matter integrity, gray matter volume, and functional connectivity in the resting state. *Neuroscience*, *290*, 369–378. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2015.01.049>
- Mattar, M. G., Cole, M. W., Thompson-Schill, S. L., & Bassett, D. S. (2015). A Functional Cartography of Cognitive Systems. *PLoS Computational Biology*, *11*(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004533>
- Mattis, S. (1988). *Dementia Rating Scale: DRS: Professional Manual*. PAR.



- Meinzer, M., Flaisch, T., Seeds, L., Harnish, S., Antonenko, D., Witte, V., ... Crosson, B. (2012). Same modulation but different starting points: performance modulates age differences in inferior frontal cortex activity during word-retrieval. *PloS One*, 7(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033631>
- Mennes, M., Kelly, C., Colcombe, S., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2012). The Extrinsic and Intrinsic Functional Architectures of the Human Brain Are Not Equivalent. *Cerebral Cortex*, 23(1), 223–229. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs010>
- Meunier, D., Stamatakis, E. a, & Tyler, L. K. (2014). Age-related functional reorganization, structural changes, and preserved cognition. *Neurobiology of Aging*, 35(1), 42–54. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.07.003>
- Mill, R. D., Ito, T., & Cole, M. W. (2017). From connectome to cognition: The search for mechanism in human functional brain networks. *NeuroImage*, 160, 124–139. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.060>
- Monge, Z. A., & Madden, D. J. (2016). Linking cognitive and visual perceptual decline in healthy aging: The information degradation hypothesis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 69, 166–173. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.031>
- Mowinckel, A. M., Espeseth, T., & Westlye, L. T. (2012). Network-specific effects of age and in-scanner subject motion: a resting-state fMRI study of 238 healthy adults. *Neuroimage*, 63(3), 1364–1373.
- Muller, A. M., Mérillat, S., & Jäncke, L. (2016). Older but still fluent? Insights from the intrinsically active baseline configuration of the aging brain using a data driven graph-theoretical approach. *NeuroImage*, 127, 346–362. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.12.027>
- Muller, A. M., & Meyer, M. (2014). Language in the brain at rest: new insights from resting state data and graph theoretical analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 228. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00228>
- Murphy, K., Birn, R. M., Handwerker, D. A., Jones, T. B., & Bandettini, P. A. (2009). The impact of global signal regression on resting state correlations: are anti-correlated networks introduced? *Neuroimage*, 44(3), 893–905.
- Nooner, K. B., Colcombe, S. J., Tobe, R. H., Mennes, M., Benedict, M. M., Moreno, A. L., ... Milham,

- M. P. (2012). The NKI-Rockland Sample: A Model for Accelerating the Pace of Discovery Science in Psychiatry. *Frontiers in Neuroscience*, 6, 152. <https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00152>
- Onoda, K., Ishihara, M., & Yamaguchi, S. (2012). Decreased Functional Connectivity by Aging Is Associated with Cognitive Decline. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24(11), 2186–2198. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00269](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00269)
- Park, D. C., Polk, T. A., Park, R., Minear, M., Savage, A., & Smith, M. R. (2004). From The Cover: Aging reduces neural specialization in ventral visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(35), 13091–13095. <https://doi.org/10.1073/pnas.0405148101>
- Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annual Review of Psychology*, 60, 173–96. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093656>
- Perry, A., Wen, W., Kochan, N. A., Thalamuthu, A., Sachdev, P. S., & Breakspear, M. (2017). The independent influences of age and education on functional brain networks and cognition in healthy older adults. *Human Brain Mapping*, 1–67. <https://doi.org/10.1002/hbm.23717>
- Perry, A., Wen, W., Lord, A., Thalamuthu, A., Roberts, G., Mitchell, P., ... Breakspear, M. (2015). The organisation of the elderly connectome. *NeuroImage*, 114, 414-426. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.009>
- Persson, N., Ghisletta, P., Dahle, C. L., Bender, A. R., Yang, Y., Yuan, P., ... Raz, N. (2016). Regional brain shrinkage and change in cognitive performance over two years: The bidirectional influences of the brain and cognitive reserve factors. *NeuroImage*, 126, 15–26. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.11.028>
- Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage*, 59(3), 2142–2154. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.018>
- Power, J. D., Mitra, A., Laumann, T. O., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2014). Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI. *NeuroImage*, 84, 320–341. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.048>
- 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), 816–47. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.062>
- Price, C. J., & Devlin, J. T. (2003). The myth of the visual word form area. *NeuroImage*, 19(3), 473–481. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00084-3](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00084-3)
- Saad, Z. S., Gotts, S. J., Murphy, K., Chen, G., Jo, H. J., Martin, A., & Cox, R. W. (2012). Trouble at rest: how correlation patterns and group differences become distorted after global signal regression. *Brain Connectivity*, 2(1), 25–32.
- Sadaghiani, S., & Kleinschmidt, A. (2013). Functional interactions between intrinsic brain activity and behavior. *NeuroImage*, 80, 379–386. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.100>
- Sala-Llonch, R., Bartrés-Faz, D., & Junqué, C. (2015). Reorganization of brain networks in aging: a review of functional connectivity studies. *Frontiers in Psychology*, 6, 663. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00663>
- Sala-Llonch, R., Smith, S. M., Woolrich, J. P., Mark, & Duff, E. P. (2018). Spatial parcellations, spectral filtering, and connectivity measures in fMRI: Optimizing for discrimination. *40(2)*, 407-419. <https://doi.org/10.1002/hbm.24381>
- Salthouse, T. A. (1998). Independence of age-related influences on cognitive abilities across the life span. *Developmental Psychology*, 34(5), 851.
- Salthouse, T. A. (2014). Quantity and structure of word knowledge across adulthood. *Intelligence*, 46, 122–130. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2014.05.009>
- Salthouse, T. A., Hancock, H. E., Meinz, E. J., & Hambrick, D. Z. (1996). Interrelations of Age, Visual Acuity, and Cognitive Functioning. *Journal of Gerontology: psychological sciences*, 51(6), 317–33.
- Salthouse, T. A., & Kersten, A. W. (1993). Decomposing adult age differences in symbol arithmetic. *Memory & Cognition*, 21(5), 699–710.
- Sambataro, F., Murty, V. P., Callicott, J. H., Tan, H.-Y., Das, S., Weinberger, D. R., & Mattay, V. S. (2010). Age-related alterations in default mode network: impact on working memory performance. *Neurobiology of Aging*, 31(5), 839–52. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.022>
- Samu, D., Campbell, K. L., Tsvetanov, K. A., Shafto, M. A., Cam-CAN, & Tyler, L. K. (2017). Preserved

- cognitive functions with age are determined by domain-dependent shifts in network responsivity. *Nature Communications*, 1–14. <https://doi.org/10.1038/ncomms14743>
- Saur, D., Kreher, B. W., Schnell, S., Kümmerer, D., Kellmeyer, P., Vry, M.-S., ... Weiller, C. (2008). Ventral and dorsal pathways for language. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(46), 18035–40. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805234105>
- Schaie, K. W., & Willis, S. L. (2010). The Seattle Longitudinal Study of Adult Cognitive Development. *ISSBD Bulletin*, 57(1), 24–29.
- Schmitter-Edgecombe, M., Vesneski, M., & Jones, D. W. R. (2000). Aging and word-finding: A comparison of spontaneous and constrained Naming Tests. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(6), 479–493. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(99\)00039-6](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(99)00039-6)
- Schultz, D. H., & Cole, M. W. (2016). Higher Intelligence Is Associated with Less Task-Related Brain Network Reconfiguration. *Journal of Neuroscience*, 36(33). <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0358-16.2016>
- Schwartz, B. L., & Frazier, L. D. (2005). Tip-of-the-Tongue States and Aging: Contrasting Psycholinguistic and Metacognitive Perspectives. *The Journal of General Psychology*, 132(4), 377–391. <https://doi.org/10.3200/genp.132.4.377-391>
- Seghier, M. L., Fagan, E., & Price, C. J. (2010). Functional subdivisions in the left angular gyrus where the semantic system meets and diverges from the default network. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(50), 16809–17. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3377-10.2010>
- Selya, A. S., Rose, J. S., Dierker, L. C., Hedeker, D., & Mermelstein, R. J. (2012). A practical guide to calculating Cohen's  $f^2$ , a measure of local effect size, from PROC MIXED. *Frontiers in Psychology*, 3, 111.
- 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. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.12.2060>
- Shafto, M. A., James, L. E., Abrams, L., & Tyler, L. K. (2016). Age-related increases in verbal knowledge are not associated with word finding problems in the Cam-CAN cohort: What you

- know won't hurt you, 72(1), 100-106. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbw074>
- Shafto, M. A., & Tyler, L. K. (2014). Language in the aging brain: The network dynamics of cognitive decline and preservation. *Science*, 346(6209), 583–588.
- Shah, L. M., Cramer, J. A., Ferguson, M. A., Birn, R. M., & Anderson, J. S. (2016). Reliability and reproducibility of individual differences in functional connectivity acquired during task and resting state. *Brain and Behavior*, 456, 1–15. <https://doi.org/10.1002/brb3.456>
- Shine, J. M., Bissett, P. G., Bell, P. T., Gorgolewski, K. J., Moodie, C. A., Poldrack, R. A., ... Balsters, J. H. (2016). Supplementary Info: The Dynamics of Functional Brain Networks: Integrated Network States during Cognitive Task Article The Dynamics of Functional Brain Networks : Integrated Network States during Cognitive Task Performance. *Neuron*, 92(2), 544–554. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.018>
- Siedlecki, K. L., Stern, Y., Reuben, A., Sacco, R. L., Elkind, M. S. V., & Wright, C. B. (2009). Construct validity of cognitive reserve in a multiethnic cohort: The Northern Manhattan Study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(04), 558–569.
- Sporns, O. (2014). Contributions and challenges for network models in cognitive neuroscience. *Nat Neurosci*, 17(5), 652–660. <https://doi.org/10.1038/nn.3690>
- Sporns, O., & Betzel, R. F. (2016). Modular Brain Networks. *Annual Review of Psychology*, 67(1), 613–640. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122414-033634>
- Spreng, R. N., & Grady, C. L. (2010). Patterns of Brain Activity Supporting Autobiographical Memory, Propection, and Theory of Mind, and Their Relationship to the Default Mode Network. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(6), 1112–1123. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21282>
- Spreng, R. N., & Schacter, D. L. (2012). Default Network Modulation and Large-Scale Network Interactivity in Healthy Young and Old Adults. *Cerebral Cortex*, 22(11), 2610–2621. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr339>
- Stanley, M. L., Dagenbach, D., Lyday, R. G., Burdette, J. H., & Laurienti, P. J. (2014). Changes in global and regional modularity associated with increasing working memory load. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 954.

- Steffener, J., Barulli, D., Habeck, C., O'Shea, D., Razlighi, Q., Stern, Y., ... Bosch, B. (2014). The Role of Education and Verbal Abilities in Altering the Effect of Age-Related Gray Matter Differences on Cognition. *PLoS ONE*, *9*(3), e91196. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091196>
- Steffener, J., Reuben, A., Rakitin, B. C., & Stern, Y. (2011). Supporting performance in the face of age-related neural changes: testing mechanistic roles of cognitive reserve. *Brain Imaging and Behavior*, *5*(3), 212–221.
- Steffener, J., & Stern, Y. (2012). Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, *1822*(3), 467–473. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.09.012>
- Stern, Y., Gazes, Y., Razlighi, Q., Steffener, J., & Habeck, C. (2018). A task-invariant cognitive reserve network. *NeuroImage*, *178*, 36–45. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.033>
- Stern, Y., Habeck, C., Steffener, J., Barulli, D., Gazes, Y., Razlighi, Q., ... Salthouse, T. (2014). The Reference Ability Neural Network Study: motivation, design, and initial feasibility analyses. *NeuroImage*, *103*, 139–51. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.09.029>
- Taylor, J. R., Williams, N., Cusack, R., Auer, T., Shafto, M. A., Dixon, M., ... Henson, R. N. (2015). The Cambridge Centre for Ageing and Neuroscience (Cam-CAN) data repository: Structural and functional MRI, MEG, and cognitive data from a cross-sectional adult lifespan sample. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.09.018>
- Tohka, J., Zijdenbos, A., & Evans, A. (2004). Fast and robust parameter estimation for statistical partial volume models in brain MRI. *NeuroImage*, *23*(1), 84–97. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.05.007>
- Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2010). Functional connectivity density mapping. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(21), 9885–9890. <https://doi.org/10.1073/pnas.1001414107>
- Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2012a). Aging and functional brain networks. *Molecular Psychiatry*, *17*(5), 471, 549–58. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.81>
- Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2012b). Language network: segregation, laterality and connectivity. *Molecular Psychiatry*, *17*(8), 759. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.99>
- Tucker-Drob, E. M., & Salthouse, T. A. (2011). Individual Differences in Cognitive Aging. In *The*

- Wiley-Blackwell Handbook of Individual Differences*, 242. Wiley-Blackwell.
- Turken, A. U., & Dronkers, N. F. (2011). The neural architecture of the language comprehension network: converging evidence from lesion and connectivity analyses. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 5(1). <https://doi.org/10.3389/fnsys.2011.00001>
- Tyler, L. K., Wright, P., Randall, B., Marslen-Wilson, W. D., Stamatakis, E. A., Ashburner, J., ... Haupt, W. (2010). Reorganization of syntactic processing following left-hemisphere brain damage: does right-hemisphere activity preserve function? *Brain : A Journal of Neurology*, 133(11), 3396–408. <https://doi.org/10.1093/brain/awq262>
- United Nations. (2017). World Population Ageing. Retrieved October 13, 2018, from [http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017\\_Highlights.pdf](http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017_Highlights.pdf).
- Urchs, S., Armoza, J., Benhajali, Y., St-Aubin, J., Orban, P., & Bellec, P. (2017). MIST: A multi-resolution parcellation of functional brain networks. *MNI Open Research*, 1.
- Verhaeghen, P. (2003). Aging and vocabulary scores : a meta-analysis. *Psychology Aging*, 18, 332–339.
- Wang, J., Han, J., Nguyen, V. T., Guo, L., & Guo, C. C. (2017). Improving the Test-Retest Reliability of Resting State fMRI by Removing the Impact of Sleep. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 249. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00249>
- Wechsler, D. (1997). *WAIS-3., WMS-3: Wechsler Adult Intelligence Scale, Wechsler Memory Scale: Technical Manual*. (P. Corporation, Ed.).
- WHO | What is Healthy Ageing? (2018). Retrieved February 8, 2018, from <http://www.who.int/ageing/healthy-ageing/en/>
- 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>
- Woodcock, R. W., Johnson, M. B., & Mather, N. (1989). *Woodcock-Johnson Psycho-educational Battery--Revised: Woodcock-Johnson tests of cognitive ability*. DLM Teaching Resources.
- Xiang, H.-D., Fonteijn, H. M., Norris, D. G., & Hagoort, P. (2010). Topographical functional

connectivity pattern in the perisylvian language networks. *Cerebral Cortex*, 20(3), 549–60.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhp119>

Xiang, H., Dediu, D., Roberts, L., Norris, D. G., & Hagoort, P. (2012). Language Aptitude, Working Memory, and IQ in the Perisylvian Language Network. *Language Learning*, 62(Suppl.2), 110–130.

Yan, C.-G., Cheung, B., Kelly, C., Colcombe, S., Craddock, R. C., Di Martino, A., ... Milham, M. P. (2013). A comprehensive assessment of regional variation in the impact of head micromovements on functional connectomics. *NeuroImage*, 76, 183–201.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.004>



## Chapitre 3 – Article 2 –

# Task-induced functional connectivity of picture naming in healthy aging: the impact of age and task complexity

Ferré, P.<sup>1</sup>, Jarret, J.<sup>1</sup>, Brambati, S.,<sup>1</sup>, Bellec, P.<sup>1</sup>, Joannette, Y.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre de recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM), Université de Montréal

*Publié dans la revue Neurobiology of Language*

*Ferré, P., Jarret, J., Brambati, S., Bellec, P., & Joannette, Y. (2020). Task-induced functional connectivity of picture naming in healthy aging: the impact of age and task complexity. Neurobiology of Language, (Just Accepted), 1-61.*

## **Contribution respective des auteurs**

Perrine Ferré

A contribué au développement conceptuel et méthodologique, au recrutement de participants, à l'acquisition des données comportementales et de neuroimagerie, au développement d'outils d'analyse des données, à la préparation et l'analyse des données comportementales et en IRMf, à l'interprétation des résultats ainsi qu'à la rédaction de l'article.

Julien Jarret

A contribué au recrutement de participants, à la préparation et l'analyse des données en IRMf,

Simona Brambati

A contribué au développement conceptuel et méthodologique, au financement du projet ainsi qu'à la révision du manuscrit.

Pierre Bellec

A contribué au développement conceptuel et à la révision du manuscrit (co-directeur de recherche)

Yves Joanette

A contribué au développement conceptuel, au soutien financier de l'étude, à la révision du manuscrit (directeur de recherche)

## Abstract

The topological organization of the brain, governed by the capacity of brain regions to synchronize their activity one with another, allows for a cost-effective performance during everyday cognitive activity. Functional connectivity is an fMRI method deemed task-specific and demand-dependent. While the brain undergoes significant changes during healthy aging, there is a general preservation of conceptual knowledge and word production accuracy. The exploration of task-induced functional connectivity (FC) patterns during active picture naming may thus provide additional information about healthy functional cerebral mechanisms distinctly adapted to the cognitive activity at hand.

The goal of this study is to assess and describe age-related differences in functional connectivity during an overt picture naming task, as well as to compare age-related differences under complex task demand, defined by lexical frequency.

Results suggest both age and task-specific mechanisms. In the context of a preserved behavioral performance in a picture-naming task, older adults show a complex array of differences in FC architecture, in the form of both increases and decreases.

In brief, there is increased segregation and specialization of regions classically attributed to naming processes. Results also expand upon previous word production studies and suggest that motor regions are particularly subject to age-related differences. This study also provides the first indication that intrinsic task demand as manipulated by task requirement -i.e.: lexical frequency- interacts little with the relationship between age and FC.

Altogether, findings confirm the interest of task-induced FC analysis to uncover the brain organization that subserves task performance during healthy aging.

## Introduction

The aging of societies worldwide comes with both immense opportunities as well as numerous challenges regarding health and wellness. This critical change in demographics compels neuroscientists to engage in studies of cognition in aging, and understand better the constituents of cognitive health, central to the quality of life (“WHO | What is Healthy Ageing?,” 2018). While

many cognitive abilities typically decline with healthy aging, conceptual knowledge is long preserved (Ben-David, Erel, Goy, & Schneider, 2015; Goulet, Ska, & Kahn, 1994; Salthouse, 2014). When impaired, it may be an early marker of major or mild neurocognitive disorders (Blackwell et al., 2004; Miller, Rogers, Siddarth, & Small, 2005; Reilly, Peelle, Antonucci, & Grossman, 2011). The assessment of conceptual knowledge classically includes picture naming, a sensitive word production test, core to many clinical assessments (e.g., intraoperative language mapping; differential diagnosis) (Moritz-Gasser, Herbet, & Duffau, 2013). When naming pictures, older adults often show accuracy scores similar to younger adults, but this usually occurs at the expense of longer response times (Baciu et al., 2016; Hoyau et al., 2017; Wierenga et al., 2008). The dissociation between time and accuracy makes this task particularly interesting as it suggests that older adults engage in adaptive mechanisms to adequately perform the task. This study thus aims at the exploration of the specific neurofunctional processes that undermines picture naming, a preserved cognitive ability.

The field of cognitive neuroscience of aging (Cabeza, Nyberg, & Park, 2016) has brought forward a dynamic interplay between declines in structural and functional resources and plastic phenomenon in support to cognitive performance. Consistent patterns of enhanced recruitment with older age, including greater prefrontal bilateral activation, were found across many cognitive tasks using task-induced BOLD amplitude activation differences (Cabeza, 2002; S. W. Davis, Dennis, Daselaar, Fleck, & Cabeza, 2008). Such manifestations of functional brain adaptation potentially relate with greater demands for cognitive-control processes in older adults (Park & Reuter-Lorenz, 2009; Schneider-Garces et al., 2010). When age-related differences such as decreased specificity and more diffuse brain activity do not associate with performance, a dedifferentiation phenomenon is invoked (Cabeza et al., 2018). While such phenomenon were mostly explored using abilities known to decline with age, less is known about the functional organization sustaining a well-preserved ability.

With age, older individual may complain about word finding difficulties, exhibit latencies and phonological imprecision (Feyereisen, 1997; Goulet et al., 1994; Shafto, James, Abrams, & Tyler, 2017). However, average accuracy is generally preserved, sometimes improved, when using a

simple naming task, scoring accuracy instead of response time and under little time constraint (LaBarge, Edwards, & Knesevich, 1986; Salthouse, 2014; Schmitter-Edgecombe, Vesneski, & Jones, 2000; Verhaegen & Poncelet, 2013; Wierenga et al., 2008). Overall, naming abilities appear behaviourally preserved when task demand is controlled, at least until 65 years of age (Salthouse, 2014). Picture naming typically involves an extensive neural network reflecting every cognitive step required to produce a known word. While many inter-individual variations exist, core areas were described in young adults (Duffau, Moritz-Gasser, & Mandonnet, 2014; Friederici & Gierhan, 2013; Price, 2012; Sarubbo et al., 2016). The occipital cortex and the middle and inferior posterior temporal cortex are involved in the semantic processing of visual attributes, along with the orbital IFG for multimodal processing. The opercular IFG, premotor cortex, insula, inferior parietal and superior temporal cortex together are in charge of phonological processing and articulation. These core areas, although segregated, do not operate in isolation. In particular, the age-related neurofunctional reorganization will often happen at the scale of networks, if not the whole brain, by changing between-regions' activity interactions (Perry et al., 2015; Tomasi & Volkow, 2012; Tsvetanov et al., 2016). Thus, functional connectivity (FC) is a tool of choice to study neurofunctional mechanisms associated with aging.

FC in healthy aging has mainly been studied using resting-state and associated networks, such as the default mode network (DMN) (Sala-Llonch, Bartrés-Faz, & Junqué, 2015). Integrity of the DMN connectivity appears particularly affected by age and related with performance (Mak et al., 2017). Generally speaking, a decrease in within-network FC is reported, along with increased FC between functionally related regions (Mak et al., 2017; Sala-Llonch et al., 2015). Such pattern appears in line with previous activation studies that demonstrated a decreased deactivation of the DMN during task performance in older individuals (Persson, Pudas, Nilsson, & Nyberg, 2014). Examples of increased brain FC with regions belonging to the same functional network but typically not recruited by younger adults was also brought forward using lexico-semantic tasks (Agarwal, Stamatakis, Geva, & Warburton, 2016; Hoyau et al., 2018; La et al., 2016; Marsolais, Perlberg, Benali, & Joannette, 2014; Muller, Mérellat, & Jäncke, 2016a). Some studies of word production reported BOLD signal increases in parietal, frontal or temporal regions with age (e.g., Elena Hoyau et al., 2017; Meunier, Stamatakis, & Tyler, 2014) as well as contralateral recruitment (e.g., La et al.,

2016; Meinzer et al., 2012). Along with an impact of age, an impact of the behavioral performance and task demand is yet expected: a recent meta-analysis focused on semantic cognition and aging (Hoffman & Morcom, 2018) concluded that such augmented activation was principally observed when older adults performed more poorly than the young, for example, during tasks drawing on executive functions.

However, authors recently argued in favor of state-dependent differences in regional functional connectivity with age (Campbell & Schacter, 2016; Greene, Gao, Scheinost, & Constable, 2018; Samu et al., 2017). In regards to lexical knowledge, recent evidence points towards distinct FC patterns for different tasks (e.g., synonyms, antonyms, picture naming) in older adults (Ferré et al., 2019; Varangis, Razlighi, Habeck, Fisher, & Stern, 2019).

Importantly, task paradigm allows for direct manipulation of the task requirement to characterize neural mechanisms that underlie brain-behavior associations and potential strategic mechanisms (Crowell et al., 2019; Finn et al., 2017; Greene et al., 2018; Persson, Lustig, Nelson, & Reuter-Lorenz, 2007; Steffener et al., 2014). Prior studies of aging and cognition concluded to an enhanced involvement of general domain control processes under increased general cognitive load, to which older adults appear particularly sensitive (Campbell et al., 2016; Park & Reuter-Lorenz, 2009; Peelle, 2019; Wang, Dew, & Cabeza, 2015). Yet, little is known about the impact of manipulating task requirement through a psychometric criteria. (D. M. Cole, Smith, & Beckmann, 2010) For example, lexical frequency influences brain activity as well as performance during naming (e.g., Basso 2013, Burke et al. 1991). Indeed, low-frequency words produce more tip of the tongue states than high-frequency words (Burke et al. 1991) and older adults show more difficulty producing the correct name for low frequency items (Au et al., 1995; LaGrone & Spieler, 2006; Rogalski, Peelle, & Reilly, 2011). Lexical frequency thus offers another way to manipulate the requirements of a picture-naming task, using intrinsic task characteristics.

The general aim of this study is thus to characterize possible age differences in task-induced functional connectivity, using a picture naming task, while considering the impact of lexical frequency as an indicator of task requirement.

The first goal was to assess and describe age-related differences in FC of the regions activated by the picture naming task as well as in the DMN during word production.

On the basis of previous reports of increased activity during task performance, older adults were expected to show higher FC of the regions activated by the task, in relation with higher reliance on life-long accumulated semantic knowledge (Agarwal, 2016, Hoyau, 2018; Marsolais et al., 2014; Tran, 2018) or general domain control mechanisms (La, 2016; Geerligs, 2014; Cabeza, 2018). Decreases within DMN regions, along with increases with the rest of the brain, are also expected during task performance, in line with most previous FC studies of aging (Geerligs 2014, Damoiseaux 2008; Andrews-Hanna et al., 2007).

The second goal of the study was to describe the differential impact of lexical frequency on FC as a function of age. Differences between conditions were expected to be larger for older adults and sign enhanced connectivity, as a result of a more demanding psycholinguistic processing and as observed in the context of stronger task demand (Avelar-Pereira, Bäckman, Wåhlin, Nyberg, & Salami, 2017; Campbell & Schacter, 2016; Dixon et al., 2017; Dubois & Adolphs, 2016; Geerligs, Rubinov, & Henson, 2015; Grady, Sarraf, Saverino, & Campbell, 2016).

By gathering such a task-specific set of information, this study will offer a baseline for further exploration of adaptive mechanisms subserving preservation of cognition along life trajectory.

## **Method**

### **Population**

Seventy-two participants (38 young adults, 34 older adults) gave their informed consent to participate in this study, following local ethical committee guidelines. Participants were native French speakers, right-handed, and free of neurological disorder, history of drug or alcohol dependency, major depression or moderate to severe auditory or visual disorder. Adults over 65 years old underwent a cognitive and hearing screening. The Montreal Cognitive Assessment (MOCA) (Nasreddine et al., 2005) was used to test for mild cognitive impairment, with a standard cutoff score of 26. A pure-tone test was used to assure that all older participants had a hearing

acuity within the ISO norms 7029 2000. Extensive screening questionnaires were also used to exclude participants with MRI contraindications. The final sample, after quality control of fMRI preprocessing, included 37 young adults and 31 older adults (Table 1).

Table 1- Socio-demographic and behavioral characteristics

<b>Age group</b>	<b>18-35 (N=37)</b>	<b>61-80 (N=31)</b>
Mean Age ( <i>sd</i> )	26 (5.2)	70 (5.5)
Sex (male/female)	21/16	12/19
Mean years of education ( <i>sd</i> ) [min-max]	14 (3.3) [9-20]	14 (3.4) [11-21]
Mean accuracy ( <i>sd</i> ) [min-max]		
BNT	45 (7.7) [24-57]	48 (5.5) [34-55]
BNT –easy condition	27 (2.9) [23-30]	28 (2.2) [26-30]
BNT – hard condition	18 (5.1) [7-27]	17 (3.9) [9-25]
BNT –reaction time (sec)	1284 (189.3) [959-1815]	1423 (208.1) [1001-1906]
MOCA	-	28 (1.2) [26-30]

## Task design

Participants were asked to complete an overt object naming task during fMRI data acquisition: the Boston Naming Test (BNT) (Goodglass, Kaplan, & Weintraub, 1983). The BNT is among the most widely used picture naming task in both clinical and experimental settings. It was thus felt it provided a basis for knowledge development. Participants were asked to overtly name the pictures they saw on the screen as fast as possible. Word production processes occur rapidly, typically within 600 milliseconds of seeing an object (Indefrey & Levelt, 2004), but can be slowed down by access/retrieval difficulties (Kaplan et al. 1983). Pilot acquisitions with both young and healthy adults were before settling on the final task paradigm.

Each of the 60 stimuli of the BNT was presented for 1500ms and participants had an extra 1500ms to give their answer before the next trial. A long response time duration was preferred as it is only after 700 milliseconds that neurofunctional response to the tip of the tongue phenomenon is typically observed (Shafto & Tyler, 2014) and as suggested by the pilot acquisitions. Previous FC studies frequently used resting-state and offline performance measures, but such method is



suspected to reflect less closely the actual cognitive processes during the task (Campbell & Schacter, 2016; Tran et al., 2018). An overt naming task was thus preferred in this study. An inter-stimulus interval of 350ms separated the stimuli. A fixation cross indicated that the end of the trial. The task was composed of 12 blocks of 17.5 sec and five images to name each. The blocks were separated by rests epochs (fixation cross) of 17.5 seconds for a total of 145 volumes. Half of the blocks had a low frequency (high requirement) level. Linguistic complexity was defined by the lexical frequency obtained from the French lexical database lexique3 (<http://lexique.org/>). To validate the fact that a frequent item should generally be successfully named, the items' categorization was confronted with the success rate of the test item from the French norms: a word designated frequent systematically reached 80% success (Roberts & Doucet, 2011).

### **Behavioral analysis**

Accuracy (number of correct responses given in the maximum time window) and response times (RT) of all naming trials were first analyzed to assert whether task performance was similar across age groups. Three trained raters independently scored accuracy and reached a consensus. Age groups were compared in their total score as well as for each complexity level using a two independent sample T-tests. An analysis of variance (ANOVA) tested the relationship between age group and accuracy or RT for each frequency level. No deviations from homoscedasticity or normality were observed. Three individuals were excluded from the behavioral analysis because of technical issues causing missing data (e.g., unplugged microphone, inaudible answer). Table 1 presents all behavioral results.

### **MRI scanning and data processing**

MRI images were acquired with a 32-channel head coil and a 3T SIEMENS TrioTim magnetic resonance imaging system. Participants were instructed to limit their movement as much as possible, and a practice session was done before the scanning session to ensure they knew how to limit their movement. Foam rubber pads within the head coil also restricted head movement.

Earplugs reduced scanner noise. A microphone was oriented towards the mouth to allow vocal recording (MRConfon™). When necessary, the vision was corrected using MRI- 175 compatible lenses that matched the distance prescription used by the participant. The tasks stimuli were presented using DMDX presentation software (Forster & Forster, 2003).

Anatomical images (T1) were acquired with a Multi Echo Multi Planar Rapid Gradient Echo (MEMPRAGE) pulse sequence and an acceleration factor GRAPPA using the following parameters: FoV 256.0 mm<sup>2</sup>, matrix size 256 x 256, 176 slices covering whole brain, 1 mm isotropic voxel size, TE/TR = 1.64/253 ms, flip angle 7.0 °.

Functional images (T2\*) were acquired with echo-planar imaging (EPI) pulse sequence and an acceleration factor GRAPPA using the following parameters: FoV 220x220mm, matrix size 74x74, 50 ascending slices covering the whole brain, 3 mm isotropic voxel size, TR/TE= 3000/20 ms, flip angle 90°. T2\* images acquisition was oriented -30° from the AC-PC line (to reduce the anterior temporal lobes signal loss). The first five volumes of each run were automatically discarded during acquisition.

### **Preprocessing**

Preprocessing of structural and BOLD functional metrics was completed using SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) and CONN toolboxes (v.18.b; [www.nitrc.org/projects/conn](http://www.nitrc.org/projects/conn)) implemented in Matlab 2015b (<https://www.mathworks.com/>)

Functional images were first coregistered for slice timing and realigned to account for minor head motion using CONN preprocessing pipeline.

Using VBM12 toolbox in SPM12 (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>), coregistered structural (T1) images were segmented into gray matter (GM), white matter (WM), and cerebrospinal fluid with a sampling of 1.5mm×1.5mm ×1.5mm using trilinear interpolation. After segmentation, we performed image normalization using Diffeomorphic Anatomical Registration through Exponentiated Lie (DARTEL) (Ashburner, 2007) to create a custom template. The flow field images obtained during the DARTEL template creation was used to warp all realigned functional images and the co-registered structural images into the MNI (Montreal Neurological Institute) space. Images were modulated by multiplying the Jacobian deformation parameters defined during normalization to preserve the total amount of original gray matter before normalization

(Ashburner & Friston, 2005; Zhu et al., 2013). Next, the modulated/warped images were smoothed with a 6-mm full-width half-maximum (FWHM) isotropic Gaussian kernel and normalized into MNI space.

Functional images were coregistered to the structural T1 images obtained during the previous realignment step using CONN options. Smoothed normalized images were entered in the CONN toolbox.

A motion censoring procedure was applied to remove unwanted motion, physiological and other artifactual effects from the BOLD signal. An ART-based functional outlier detection method was used, as implemented in CONN toolbox (Mazaika, Whitfield, & Cooper, 2005). The threshold was established using the maximum voxel displacement with a scrubbing criteria established at 0.9mm scan to scan head motion or global signal intensity 5sd above the mean signal for the session (Mazaika, Hoefft, Glover, & Reiss, 2009; Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012). A dummy variable represented each outlier in the first level denoising step. The average number of invalid scans was 4.84, or 3.34% of the total number of volumes. Three participants who presented with more than 25% outliers out of the total volumes were excluded from further FC analysis.

An anatomical component-based noise correction method (aCompCor) was additionally applied (Behzadi, Restom, Liau, & Liu, 2007), regressing the white matter and cerebrospinal fluid from the BOLD signal. This method has proven useful to improve the specificity of connectivity measurements (Muschelli et al., 2014) and partially reduced the effect of vascular health on FC measures (Geerligs, Tsvetanov, & Henson, 2017).

The six realignment parameters (with their first temporal derivatives), as well as the task effect (BOLD time series orthogonalization to task effects), were additionally included as regressors.

Finally, a high pass filter was applied after nuisance regression, to filter signals below 0.01 Hz, potentially related to physiological or motion artifacts (Muschelli et al., 2014; Satterthwaite et al., 2013). A high pass filter was demonstrated to produce stronger and more reliable age-effects compared with a bandpass filter (Geerligs et al., 2017).

Quality assessment was performed before and after denoising, by visually inspecting the overlay of functional and structural individual realigned images, the overlay of the functional images and the MNI template as well as BOLD functional time points movie and distribution of the scrubbed

volumes across time. One participant was excluded from further FC analysis because of an isolated but massive amplitude movement. No other particularity was noted.

In sum, 4 participants were excluded out of the initial 72. The remaining sample was composed of 68 individuals: 37 young adults and 31 older adults.

### **Functional connectivity fMRI analysis**

Regions of interest were defined based on the BOLD signal characterizing the execution of the naming task (the main effect of naming contrast). This method reduces the number of observations and guides the FC data analysis. Reduction allows for simpler and clearer interpretation and is deemed a simple yet powerful method (Fjell & Walhovd, 2016).

### ***Task-induced ROI definition***

A data-driven approach using a task and sample-specific template was favored over canonical resting-state networks because the later may be less sensitive to task-related changes in network connectivity (Crowell et al., 2019; Simon W Davis, Stanley, Moscovitch, & Cabeza, 2017). For example, several of the networks found in left perisylvian language regions during active language tasks (e.g., left inferior frontal, posterior temporal and inferior parietal cortices) may appear as a unique network of correlated regions using a resting-state (Jackson, Hoffman, Pobric, & Lambon Ralph, 2015; Liljeström, Stevenson, Kujala, & Salmelin, 2015; Tran et al., 2018). Thus, seed regions of interest were based on the whole brain statistical parametric map of the task main effect for the whole sample. However, to reduce the number of observation and limit redundancy, we selected the activation peaks that best summarized the whole brain activation maps in the whole brain for the whole sample.

First, voxel-wise T-maps were constructed for each subject using a task>rest contrast (task main effect). Second level group analyses were additionally performed to test for significant differences across groups. Activation peaks of the union of the task main effect maps (T-tests) of both age group. A sphere was centered on each peak with a radius of 7mm using MARSBAR (<http://marsbar.sourceforge.net>). Euclidean distance between the centroid's coordinates in the

standard MNI space was additionally calculated, to verify that the distance between peaks was at least two times the width of the smoothing kernel (i.e., 12mm).

Second, we grouped the activation peaks according to their response during the task and selected the most relevant of each grouping. A one-sample T-test was computed for all participants using all activation peaks during the task condition. A ROI to ROI hierarchical clustering algorithm sorted all regions and grouped ROIs showing the most similar time series, using a network based statistic (NBS, Zalesky, Fornito, & Bullmore, 2010) with a FDR connection-level threshold  $p < .0001$  at the analysis-level. The ROIs showing the largest size (i.e., the number of suprathreshold connections between this seed and all other ROIs) in each cluster was selected for further seed-to-voxel analysis.

To better compare the present results with previous literature, one additional seed was selected to represent the default mode network (DMN). Age-related differences in DMN connectivity have indeed been consistently reported, especially so in the posterior cingulate cortex (PCC) (Andrews-Hanna et al., 2007; Chan, Alhazmi, Park, Savalia, & Wig, 2017; Geerligs, Maurits, Renken, & Lorist, 2014; Kong et al., 2018; Tomasi & Volkow, 2010). In sum, a total of 6 ROIs were selected for further seed-to-voxel functional connectivity analysis.

### ***Functional connectivity analysis***

The spatial topography of seed to voxel FC was examined using the selected ROIs spheres defined by previous steps as seeds.

Seed-to-voxel connectivity was measured at the first level using a hrf weighted GLM (which deweights the initial scans within each block). The Fisher transform of the Pearson correlation between each seed time series and all other voxels were calculated.

Group-level analysis in CONN implements repeated-measures analyses using the ReML estimation of covariance components and evaluated through F-statistical parameter maps. Correction for multiple comparisons was accomplished using a combined voxel-level height threshold ( $p < .001$  uncorrected) and a cluster extent threshold ( $p < .05$  FWE corrected).

Connectivity maps were automatically labeled by CONN using the anatomy toolbox v2.0 (Eickhoff et al., 2005) and manually checked using the AAL, Tzourio-Mazoyer and Broadman atlases.

The main contrast of interest was the differences between age groups in absolute connectivity during the task condition - ignoring the fixation epochs - as tested by a two-sample t-test for each ROI. Results from a simple linear association in FC studies can lead to misleading interpretations (Ferreira et al., 2016; Geerligs & Henson, 2016; Song et al., 2012). For example "increases" in FC may reflect both an increase in the magnitude of positive correlation or a loss of anticorrelation. To distinguish processes and support interpretation, within groups average connectivity maps during the task were thus extracted.

The second aim of the study was to investigate how age effect on FC vary as a function task demand. The condition - low vs. high frequency- by group - older vs. younger adults- interaction was tested. A 2x2 mixed ANOVA interaction between age groups and complexity was computed for each ROI.

We were interested in the main effect of condition. The simple main effect of complexity in each group (paired T-test) as well as average FC within-group during each complexity level were explored for every significant interaction to support description and interpretation of the interaction.

## Results

### Behavioral results

Mean behavioral performance metrics (accuracy and RT) were first compared between groups using an analysis of variance (ANOVA). Interaction effects were tested by comparing accuracy scores and RT in each lexical frequency condition for younger and older individuals. The hypothesis regarding both accuracy and reaction times were verified, and while frequency did interact with RT, no main effect of frequency on accuracy scores was observed.

As expected, younger ( $M= 44.67$ ,  $SD=7.69$  ) and older ( $M= 43.50$ ,  $SD=7.93$  ) adults did not significantly differ in their total BNT accuracy score ( $F(1,63)= 0.005$ ,  $p=0.946$ ); neither in the high frequency ( $F(1,63)= 1.13$ ,  $p=0.292$ ) or low frequency ( $F(1,63)=0.89$ ,  $p=0.347$ ) condition.

There was yet a significant difference in the global RT of younger ( $M=1284,24$ ;  $SD=189.37$ ) and older ( $M=1417.34$ ,  $SD=208.41$ ) adults ( $F(1,63)=5.74$ ,  $p=0.005$ ). The interaction between age group and word frequency was significant on RT ( $F(1,63)= 5.74$ ,  $p=0.005$ ), and when tested individually, interaction between age and RT is significant for the low frequency ( $F(1,63)= 10.16$ ,  $p=0.002$ ) but not the high frequency ( $F(1,63)= 3.037$   $p=0.086$ ) condition, showing that older adults were significantly slower to answer in the more difficult condition.

### **Identification of the task-induced regions of interest**

The thresholded map of the union of both age groups in the naming vs. fixation contrast was used to determine peaks of activation in the task-related network. As expected, the naming contrast activated an extensive bilateral occipital-temporal-parietal-frontal circuit in both younger and older adults. The maps of the two age groups were, for the most part, similar (Figure 1). The only significant difference was found in the older > younger contrast in the right inferior cerebellum lobule VIII (MNI: 27 -54 -46). This cluster was encompassed into a more massive occipital cluster in the union activation maps. It was thus not selected as a distinct seed in FC analysis.

The task-induced statistical parametric map was composed of 13 clusters. The ROI to ROI analysis revealed these clusters belonged to five distinct functional clusters: a visual occipital cluster, a sensori-motor cluster, a left fronto-parietal cluster, a frontal anterior cluster and a posterior superior temporal gyrus cluster. The seeds that presented the best spatial overlap and the most similar functional response to each canonical network were the left occipital, the left premotor cortex, the left orbital IFG, the left opercular IFG and the left posterior superior temporal gyrus.

MNI coordinates for the task-induced activation peaks, along with the NBS functional hierarchical clustering statistics are given in Table 2.

One additional ROI was selected in the PCC among the CONN networks ROI list to represent the DMN (MNI coordinates: 1 -61 38). Figure 1 illustrates both method and results to select the seed regions of interest.

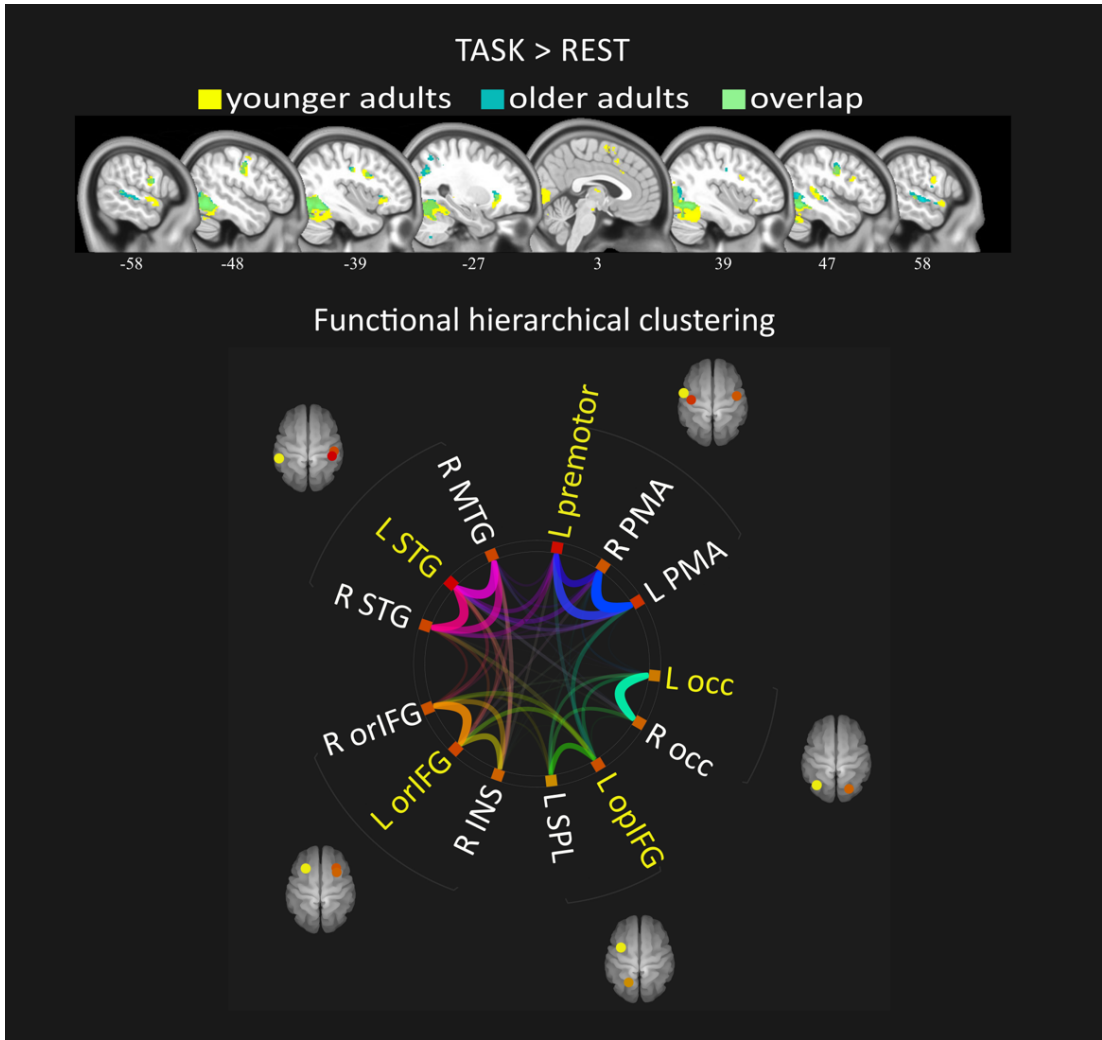


Figure 13. – Figure 1. Task-induced seed definition: task-induced activation maps of younger and older adults, ROI functional hierarchical clustering and selected seeds ---

On top: activation clusters in the main contrast of interest (task>rest) for both younger (in yellow) and older (in cyan) adults. Mostly overlaps (in green) are observed between younger and older adults in the task contrast. Slice numbers are indicated on the sagittal axis.

At the bottom: Functional hierarchical clustering of the ROI spheres for the task-induced activation peaks. The 13 activation peaks belonged to five functional clusters. The most relevant activation peaks for each functional cluster is indicated in bright yellow. For example, the left STG shows the highest number of connections with all other ROI.



STG=superior temporal gyrus; premotor= premotor cortex; PMA=primary motor area; PC=precuneus; occ=occipital lobe; orIFG= orbital inferior frontal gyrus; opIFG= opercular IFG;; MTG=middle temporal gyrus; SPL=superior parietal lobule. L= left; R= right.

Table 2. Task-induced seed definition

In bold the activation peaks selected as seeds: the most functionally relevant to the corresponding canonical functional network

Anatomical region	ACTIVATION ANALYSIS					NBS HIERARCHICAL CLUSTERING ANALYSIS		
	MNI coordinates of peak activation (mm)			Cluster size	T peak value	F(56)	Size	
	x	y	z					
<b>Left occipital (l-occ)</b>	<b>-40</b>	<b>-72</b>	<b>-12</b>	<b>7118</b>	<b>9</b>	<b>35.1</b>	<b>9</b>	VISUAL
Right occipital (r-occ)	27	-80	-10	6920	7	35.8	7	
<b>Left posterior superior temporal gyrus (l-pSTG)</b>	<b>-60</b>	<b>-39</b>	<b>6</b>	<b>65</b>	<b>12</b>	<b>38.8</b>	<b>12</b>	POSTERIOR STG
Right posterior superior temporal gyrus (r-pSTG)	50	-34	8	70	9	39.0	9	
Right middle temporal gyrus (r-MTG)	54	-24	-2	126	10	30.7	10	
<b>Left opercular inferior frontal gyrus (l-opIFG)</b>	<b>-38</b>	<b>6</b>	<b>30</b>	<b>94</b>	<b>10</b>	<b>30.1</b>	<b>10</b>	FRONTO-PARIETAL
Left superior parietal lobule (l-SPL)	-22	-66	36	159	8	14.0	8	
<b>Left orbital inferior frontal gyrus (l-orIFG)</b>	<b>-30</b>	<b>26</b>	<b>2</b>	<b>336</b>	<b>11</b>	<b>38.8</b>	<b>11</b>	FRONTAL ANTERIOR
Right orbital inferior frontal gyrus (r-orIFG)	33	27	-2	81	10	32.2	10	
Right insula (r-INS)	34	18	8	49	9	18.0	9	
<b>Left primary motor area (l-PMA)</b>	<b>-44</b>	<b>-12</b>	<b>36</b>	<b>249</b>	<b>12</b>	<b>54.9</b>	<b>12</b>	SENSORIMOTOR
Right primary motor area (r-PMA)	50	-4	39	242	11	47.3	11	
Left premotor cortex (l-PreM)	-60	2	21	133	8	27.3	8	

## Age-related differences in functional connectivity

The main goal of this study was to assess and describe age-related differences in task-induced FC in the regions activated during the naming task.

The effect of age on FC topography during task completion was investigated using a seed to voxel FC for each selected ROI of the task and PCC (T-test between two independent samples). Within-group average FC was further computed to characterize the differences in topological FC organization better. Results are reported with a voxel-level height threshold ( $p < .001$  uncorrected) and a cluster extent threshold ( $p < .05$  FWE corrected) and illustrated in figure 2. The average and group difference maps for all other activation peaks are available in supplementary material 1.

Based on previous reports of enhanced differences in FC architecture during task, older adults were anticipated to show significant differences in the integration of both the task and default mode networks : decreased FC within the DMN, but increased FC with regions outside the DMN, as well as increased FC of the task-activated regions with semantic and-or executive control regions. Results only partially validated the initial expectations.

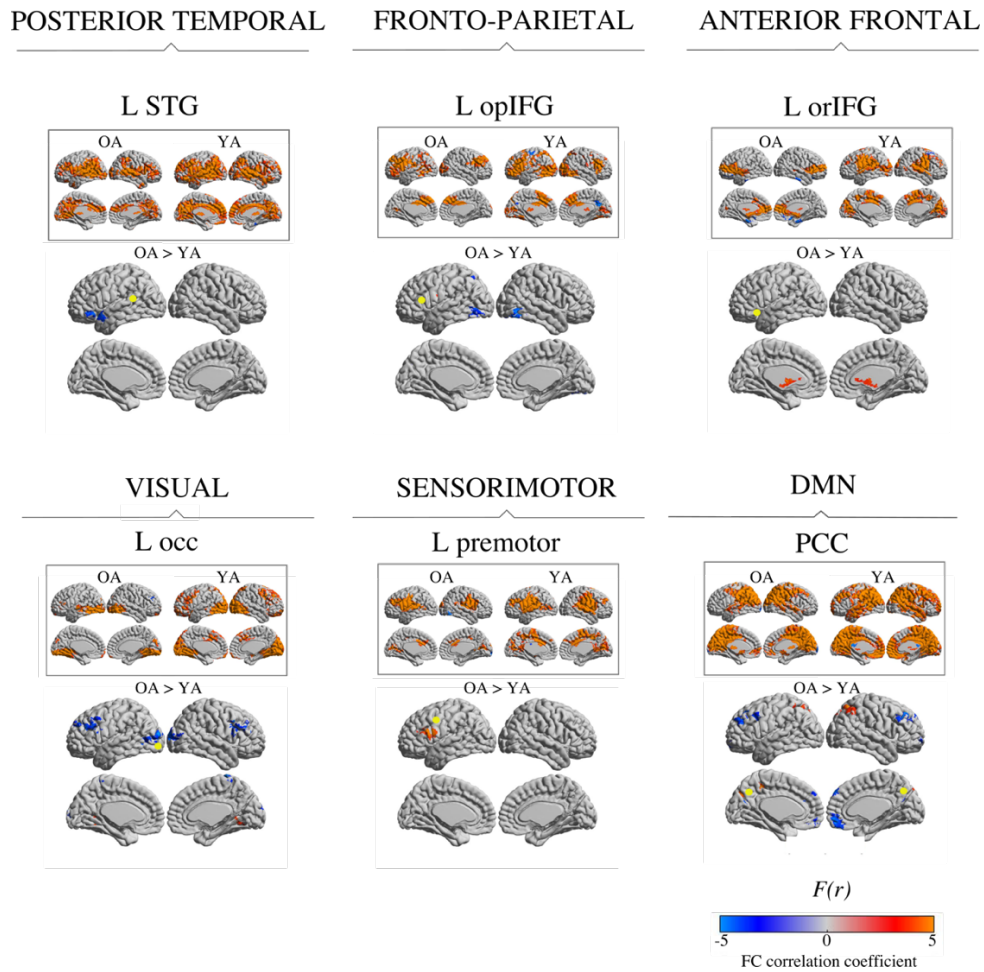


Figure 14. – Figure 2. Age-related differences in functional connectivity

Spatial maps of the main effect of age on FC (OA>YA). Spatial maps show the seed-based connectivity of 6 representative ROIs activated by the task in addition to the DMN. For each ROI (yellow sphere) is presented the average FC maps for the older group (OA); the younger group (YA); and the difference between age groups (OA>YA). For example, older adults showed decreased coupling between the left pSTG and the anterior IFG-insula region, when compared with younger adults. PMA=primary motor area; opIFG= opercular inferior frontal gyrus; orIFG= orbital inferior frontal gyrus; occ = lateral occipital cortex; pSTG= posterior superior temporal gyrus; PCC=posterior cingulate cortex. L= left.

The task-induced FC architecture presents many similarities between age groups. Although small, significant clusters of age-related differences were yet present for each ROI of the task and DM networks. Both increases and decreases were observed in relation to age.

Sensori-motor regions within the frontal lobe also exhibit FC increases. In older adults, the left primary motor cortex showed an age-related enlargement of ipsilateral connectivity surrounding frontoparietal motor areas (dorsolateral prefrontal cortex, middle frontal gyrus and caudate nucleus).

Anterior frontal regions (i.e., the orbital IFG) mainly exhibited age-related FC increases with portions of the left dorsal striatum (caudate and putamen).

In contrast, there are decreases in the coupling between canonical anterior and posterior language regions: the left pSTG (Wernicke) with the temporal-frontal junction (temporal pole, inferior frontal orbital cortex, frontal pole, and pars triangularis); as well as the left opIFG (Broca) with the posterior inferior temporal regions (fusiform gyrus).

The left visual occipital regions also show a decreased interaction with the occipital pole and superior frontal regions.

As anticipated, the DMN showed marked age-related differences in FC. The PCC decreased its coupling with frontal portions of the DMN (MPFC, bilateral paracingular cortex, bilateral middle and superior frontal gyrus, bilateral superior parietal lobule). Reversely, connectivity increases with nearby posterior regions, most of whom do not respond to the traditional description of the DMN (angular gyrus, supramarginal gyrus, superior lateral occipital cortex, superior parietal lobule).

As illustrated in Figure 2 and supplementary material 1, there is a general trend, across both DMN and task-induced ROIs, for reduced long range and increased short-range connectivity for older adults. For example, the left SPL seed mainly exhibited age-related FC increases with surrounding parietal and medial regions (dorsal striatum) but decreases with distant frontal and temporal areas. Similarly, the PCC increases coupling with posterior parietal regions but reduce coupling with frontal (medial and lateral) regions in older adults.

These patterns of differences in the regions activated by the task tend to confirm that young and older adults rely on different neurofunctional and cognitive processes to perform the word production task.

### **The impact of lexical frequency on age-related differences in FC**

The last goal of the study was to test whether there was a group difference when manipulating the lexical frequency as an example of a task-specific requirement in a naming task (a condition by group interaction). Within-group statistical maps of between conditions contrast as well as average FC within age-group for each lexical frequency level were computed to support description and interpretation of the interaction.

The manipulation of lexical frequency yielded significant age by condition interaction for the left occipital ROI only. In contradiction with the initial expectation, there was no systematic evidence of greater differences between conditions in FC for older adults compared with young adults. Simple main effects analysis indicated double dissociations in each significant effect. As expected, older adults showed increased FC with lower lexical frequency (the more challenging condition). Young adults, on the contrary, showed anti-correlated FC between each pair of regions during the same condition (Figure 3).

The left occipital ROI showed a significant interaction in the coupling with the right posterior ITG/fusiform gyrus and the right superior cerebellum. As can be seen in the supplementary figure, the right insula, which was not selected among the most representative seeds, also exhibited an increase in FC with the right inferior cerebellum (I and VI). For the later, while the age by condition interaction was significant, it did not reach statistical significance at the within-group level (main effect of condition in each group).

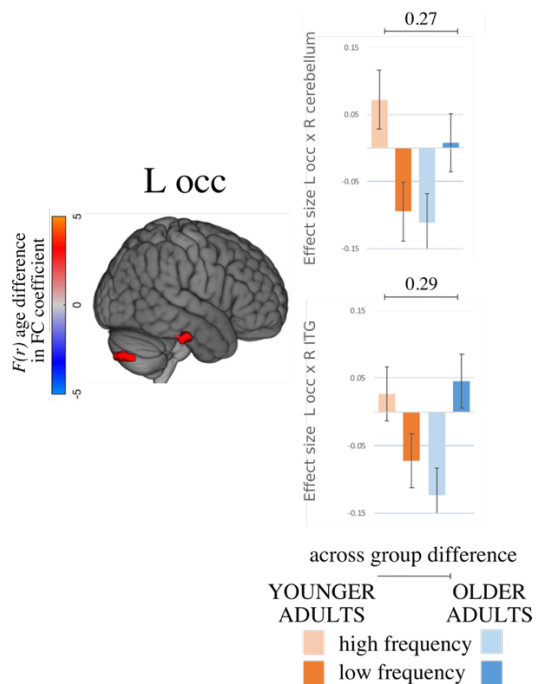


Figure 15. – Figure 3. interaction between age and lexical frequency

Spatial maps and FC mean values of interaction between age and lexical frequency on task-induced FC. Spatial maps (on the left) show the significant interaction effect, FWE thresholded. Bars and whiskers on the right denote FC effect size for each group (younger and older adults) during each condition (high and low lexical frequency). Across groups differences in FC effect sizes are given above the bars.

## Discussion

This study proposed a structured exploration of the FC characteristics in healthy aging during picture naming, a cognitive ability that is central to human functioning and widely used in clinical cognitive assessments. Most previous FC studies used resting-state to examine cognitive activity. However, it was felt that task-induced functional connectivity is better adapted to describe possible changes in functional connectivity that would be specific to the cognitive activity. Using seed-based functional connectivity during picture naming, while regressing the task effect and carefully controlling for major confounds, this study confirms some of the initial hypothesis but also expands upon prior knowledge surrounding word production in aging.

In brief, the results show that while the topography of picture naming activity is most similar between younger and older adults, the FC architecture underlying naming exhibits significant differences. In older adults, there is less coupling between traditionally described core structures of language acquisition (e.g., Broca-Wernicke), along with enhanced FC in regions involved in both semantic retrieval and motor control. This study also provides the first evidence that intrinsic task psychometric characteristics (such as lexical frequency) interact little with the age-FC relationship. Altogether, the findings confirm the mutual interest of task-induced FC over resting-state paradigm to study brain organization with healthy aging.

### **A common naming activation network**

By choosing a sample and task-specific template, this study proposed a neurofunctional exploration as close as possible to the actual cognitive activity (Dickie et al., 2017; Geerligts et al., 2017; Salehi et al., 2018; Salehi, Karbasi, Scheinost, & Constable, 2017). As anticipated, the brain activation analysis yielded a large fronto-temporo-occipital network of higher activity during naming. This statistical parametric map is in line with the most prominent model of word processing (Hickok & Poeppel, 2007). A typical ventral semantic stream and dorsal phonological stream were evidenced by brain activation studies (Baciu et al., 2016; Price, 2012) and brain stimulation mapping (Duffau et al., 2014) in younger adults, and were replicated in FC studies of aging (Hoyau et al., 2018; Indefrey, 2011). Also, the activation peaks were spatially and functionally mostly coherent with canonical functional networks that could be expected during a naming task, such as the visual, sensori-motor, salience, anterior and posterior language networks.

The task-related network involved the same regions across age groups, except the right inferior cerebellum, more active in older than in younger adults. It is now recognized that the cerebellum is engaged in the processing of complex cognitive material (Bernard & Seidler, 2014; Keren-Happuch, Chen, Ho, & Desmond, 2014; Stoodley, Valera, & Schmahmann, 2012). The right inferior cerebellum lobule VIII was notably suggested as the "sensorimotor cerebellum" because it is involved in overt motor processing (articulation) and phonological storage (Chen & Desmond, 2005). This may suggest increased phonological activity for older adults.

Some studies of word production previously reported BOLD signal increases in parietal, frontal or temporal regions with age (e.g., Elena Hoyau et al., 2017; Meunier, Stamatakis, & Tyler, 2014) as well as contralateral recruitment (e.g., La et al., 2016; Meinzer et al., 2012), in support to performance. A recent meta-analysis focused on semantic cognition and aging (Hoffman & Morcom, 2018) yet concluded that such augmented activation was principally observed when older adults performed more poorly than the young, for example, during tasks drawing on executive functions. Although examples of difficulties during naming are given throughout the literature (Feyereisen, 1997; Goulet et al., 1994; Shafto et al., 2017), average accuracy is generally preserved in the present study in line with previous reports using accuracy and untimed tasks (LaBarge et al., 1986; Salthouse, 2014; Schmitter-Edgecombe et al., 2000; Verhaegen & Poncelet, 2013; Wierenga et al., 2008). In the context of preserved cognitive performance, the absence of such "compensatory" activity is consequently not surprising. It must be mentioned that word production is not systematically preserved with age (Burke & Shafto, 2004) and while the causes are still under study (Facal, Juncos-Rabadán, Rodríguez, & Pereiro, 2012; Schwartz & Frazier, 2005; Shafto, Burke, Stamatakis, Tam, & Tyler, 2007), task demand may figure among the possible suspects and will require further investigation.

### **Age-related functional connectivity differences**

The main question raised in this study was whether there were differences in the FC architecture during word production between younger and older healthy adults.

Overall, a common FC architecture is observed across age groups during the task. Small yet significant and potentially functionally meaningful differences were observed: both increases and decreases were seen in task-activated regions as well as in the default mode networks.

There is first a general tendency for older adults to reduce long-range and increase short-range connectivity. This pattern may hold a functional role and reflect the need for a more local processing of neuronal information with age, at the expense of long-distance connectivity (see Sala Llonch 2014 for a review), in line with the idea of a more segregated functional organization with



age (Cao et al., 2014; Ferreira & Busatto, 2013; Tomasi & Volkow, 2012). Alternatively, such a pattern may be an insidious consequence of head motion (Power, Schlaggar, & Petersen, 2015; Van Dijk, Sabuncu, & Buckner, 2012). While overt naming is deemed closer to natural/clinical conditions, it does induce considerable task-related motion. Even if many precautionary and corrective measures were taken during the acquisition and preprocessing steps, some task-related movement remains. Although no standard procedure was shown to unequivocally eliminate the confounding factor of movement (Buckner, Krienen, & Yeo, 2013), scrubbing -as used in the present study- was proven an efficient method to reduce related artefacts (Power, Barnes, Snyder, Schlaggar, & Petersen, 2012; Yan et al., 2013). Further investigation in various task contexts and a better comprehension of the many structural, molecular, or physiological changes that occur in healthy aging will be required to rule on one or the other interpretation.

### **Functional connectivity differences in task-activated regions**

Prior literature of FC in aging generally reported enlargement of the system involved in word processing at a younger age (Agarwal et al., 2016; Hoyau et al., 2018; La et al., 2016; Marsolais et al., 2014). The present results suggest that older adults use similar circuits but also rely on multiple and distinct mechanisms during task performance.

First, the connectivity of the task-activated regions decreases along a fronto-tempo-occipital pathway (IFG and posterior STG, posterior occipital and superior frontal gyrus) reminiscent of the semantic ventral stream traditionally described in younger adults (Duffau, 2015; Hickok & Poeppel, 2007). While fronto-temporal connections were long evoked as crucial for word production, findings emerging from brain surgery, stimulation and multimodal imagery in young adults together suggest that their role is multimodal rather than specific (Binder, Desai, Graves, & Conant, 2009; Chao, Haxby, & Martin, 1999; Duffau, 2015; Etard et al., 2000; Simons, Koutstaal, Prince, Wagner, & Schacter, 2003; Tyler, Cheung, Devereux, & Clarke, 2013). Inferior-frontal to posterior-temporal connections - which show less co-activation in older adults - were, for example, involved during tasks that require high semantic control (Duffau, 2015). This is in line with accumulated evidence that older adults rely less on executive control – and more on semantic retrieval- when

performing a word production task. This was demonstrated using univariate activation analysis (Ansado, Marsolais, Methqal, Alary, & Joannette, 2013; Baciú et al., 2016; Diaz, Rizio, & Zhuang, 2016; Hoyau et al., 2017; Lacombe, Jolicoeur, Grimault, Pineault, & Joubert, 2015; Marsolais et al., 2014; Methqal, Marsolais, Wilson, Monchi, & Joannette, 2018) or dynamic functional connectivity (Hoyau, 2018). Altogether, these findings suggest that older adults depend less on semantic control abilities than younger adults to perform the picture naming task, and instead possibly rely on automatized processes.

There is also a decrease in fronto-parietal coupling (right insula, supramarginal gyrus and parietal operculum) which is in line with previous assertion that increased FC in domain-general systems is not required for everyday language function (Campbell & Tyler, 2018) and alternatively contrasts with the general expectation of decreased resource allocation in aging (Park & Reuter-Lorenz, 2009). The insula and the supramarginal gyrus are structurally connected (Ghaziri et al., 2017), and part of control networks that guide directed attention (Dosenbach et al., 2007; Menon & Uddin, 2010; Seeley et al., 2007; Zabelina & Andrews-Hanna, 2016). Their deactivation during speech was previously associated with top-down regulation of auditory attention, such as what is induced in a noisy environment (Elmer, Meyer, Marrama, & Jäncke, 2011), possibly to maximize the somatosensory feedback when speech production becomes error prone (Golfinopoulos et al., 2011; Seghier et al., 2015).

Finally, another striking and unanticipated age-related feature is the tendency for increased coupling of functional brain activity with and within motor regions responsible for higher-level phonological processing. For example, there are significant increases in surrounding ipsilateral activity of frontal motor regions in charge of articulation control and initiation such as the left dorsolateral frontal cortex and middle frontal gyrus (Duffau, 2015; Guenther, 2016; Wise, Greene, Büchel, & Scott, 1999). The pattern is coherent with previously described indirect connectivity along the dorsal phonological stream between the primary motor and the opIFG (Broca) via the premotor cortex (Margulies, Böttger, Watanabe, & Gorgolewski, 2013). The primary motor cortex also increases coupling with the caudate nucleus which hold a role in the control of articulation (Argyropoulos, Tremblay, & Small, 2013; Duffau et al., 2014; Guenther, 2016; Margulies et al.,

2013; Tremblay, Deschamps, & Gracco, 2016). In sum, more functional reorganization and less segregation can be seen along the dorsal phonological stream with age (Agarwal et al., 2016; Diaz et al., 2016; Martins, Simard, & Monchi, 2014; Muller, Mérellat, & Jäncke, 2016b; Sörös, Bose, Sokoloff, Graham, & Stuss, 2011), in line with the hypothesized weakening between phonological and lexical representations (Burke, MacKay, Worthley, & Wade, 1991).

### **Functional connectivity differences in the DMN**

In accordance with previous reports, the DMN showed an age-related increase with other parietal regions during task (Chan et al., 2017; Geerligs et al., 2014; Grady, Sarraf, Saverino, & Campbell, 2016; Mak et al., 2017; Spreng, Stevens, Viviano, & Schacter, 2017). Such mechanism was suggested to denote a broad mechanism of dedifferentiation of neural activity in later life (e.g., Campbell, Grady, Ng, & Hasher, 2012). Alternatively, the interaction between the DMN and task components may indicate active strategic cognitive processes. According to the default-executive coupling hypothesis of aging -DECHA- model (Turner & Spreng, 2015a), with aging occurs a semantization process: whereas cognitive control resources decline, the cognitive behavior becomes more and more influenced by past experiences and knowledge. The DMN thus becomes increasingly engaged with task components in support to task performance. While the authors described more particularly increases in DMN with prefrontal lateral coupling, this was tested using cognitive tasks relying partly on executive processes. In fact, the DMN increase in activity was also demonstrated with other regions (Damoiseaux et al., 2008; Sambataro et al., 2010) and the DECHA hypothesis may thus potentially be extended to any region involved in the task, in relation with the posterior DMN. The posterior DMN was particularly pointed as a key actor in semantic retrieval processes, and in fact, both the DMN and the semantic system share an overlapping functional network (Binder et al., 2009; Bonnelle et al., 2012; Krieger-Redwood et al., 2016).

### **The impact of lexical frequency manipulation**

Behavioral analysis showed that there is an interaction between age, frequency, and RT, which suggests that lower frequency does make the cognitive activity more demanding for OA, even if

they still manage to accomplish the task. Lexical frequency did not influence accuracy scores in either older adults or younger adults. More segregated frequency levels may have allowed for a stronger task demand effect (Moberg, Ferraro, & Thomas V., 2000) and more robust conclusions will require manipulation of task demands through more than two levels.

Although exploratory, results show a few regions that are significantly mediated by intrinsic task requirement according to age. With more task demand, integration increases in older adults, whereas it decreases in young adults. Such pattern was previously interpreted as an adaptive form of compensation, beneficial to performance, in studies that used other types of task load (e.g., Crowell et al., 2019; Nagels et al., 2012; Turner & Spreng, 2015). Those studies, and others that exposed age-related patterns of compensation (Cabeza, 2002; Campbell et al., 2012; Grady, Sarraf, Saverino, & Campbell, 2016; Morcom & Henson, 2018; Park & Reuter-Lorenz, 2009; Rajah & D'Esposito, 2005; Turner & Spreng, 2015b), advocated for the notion of domain-general mechanisms, expressed mostly through increases in prefrontal regions. The latter idea is built upon the underlying statement that older adults will find just about any task more difficult than would a young adult, because of a general cognitive decline (Craik & Byrd, 1982). However, domain-general up-regulation was mostly reported using tasks that represent a strong cognitive challenge for older adults (Hoffman, 2018). To our knowledge, only one other study previously explored the impact of a linguistic criteria during verbal fluency (Marsolais et al., 2014) and showed an interaction between age and increased FC in posterior regions. Using intrinsic -linguistic- task demand rather than general cognitive load, the present findings are also in line with the notion of task-specific mechanisms (Campbell & Schacter, 2016; Campbell & Tyler, 2018a; Hearne, Cocchi, Zalesky, & Mattingley, 2017; Peelle, 2019; Samu et al., 2017). Tyler (Campbell & Tyler, 2018) suggested that domain general networks should not be considered as stable and singular mechanism. Neurofunctional patterns invoked during a task challenge thus may rather reflect processes that are specific to the task.

In this study, age differences between conditions are small in size and number. Also, the FC of the DMN was not significantly impacted by the lower lexical frequency, contrarily to what was

previously reported using manipulation of executive task demand (Persson et al., 2007; Steffener, Habeck, & Stern, 2012). The interaction was instead significant in regions that are functionally meaningful and specialized for the task: the left occipital cortex and fusiform gyrus together in charge of encoding visual representations of objects (Mahon et al., 2007; Martin & Chao, 2001); the fusiform gyrus, the cerebellum and the insula were previously reported during the processing of low-frequency words (Basso, 2013); and as evoked earlier, the right inferior cerebellum lobule VIII also related with phonological production (Chen & Desmond, 2005).

Expanded insight into domain-general and task-specific mechanisms will be gained by large dataset studies that manipulate various cognitive states as initiated by projects such as RANN (Stern et al., 2014) or Cam-Can (Taylor et al., 2015).

General methodological consideration should finally be raised regarding the difficulty to interpret the neurobiological meaning of linear FC changes in group comparison. Increased FC could either sign decreased network adaptability to task demand (Avelar-Pereira et al., 2017; Campbell & Schacter, 2016; Dixon et al., 2017; Dubois & Adolphs, 2016; Geerlings, Rubinov, & Henson, 2015; Grady, Sarraf, Saverino, & Campbell, 2016) or alternatively reflect optimization for efficient (i.e.: small) network updates, reducing processing demands and supporting behavioral performance (Douglas, Schultz, & Cole, 2016; Schultz & Cole, 2016; Shine et al., 2016). Although this study was not designed to rule on one or the other option, the latter better fits the current findings: considering the preservation of performance, the tendency for a decrease in the core naming network and for the dorsal phonological stream to suffer more from the impact of age, FC topography differences could indicate an efficient strategy relying on a more experimented, automatized and specialized circuit in older adults. Alternatively, inter-individual heterogeneity should not be underestimated: the intricate patterns emerging from averaged differences between groups could reflect more diverse brain physiology and functioning among older people, as was frequently reported (e.g., Amiri et al., 2014; Dong et al., 2012; Raz et al., 2005; Zuo et al., 2010). Additionally, the task effect was regressed in this study, because it was previously demonstrated to increase the reliability of task FC estimates (Cao et al., 2014; M. W. Cole, Bassett, Power, Braver, & Petersen, 2014). This choice may have reduced some of the true task-related

effects on FC but was felt preferable considering the overt nature of the naming task and knowing that participant motion can have large effects on functional connectivity estimates (Mowinckel, Espeseth, & Westlye, 2012).

## Conclusion

This study was meant to characterize the possible age-related reorganization of functional connectivity associated with a word-naming task while manipulating task demand using lexical frequency of the stimuli.

Word production is a basic yet essential cognitive activity central to human everyday functioning. In effect, this study, as others before, underlines that vocabulary knowledge increases along life trajectory, up to later stages of life, even if there is a slowdown in word production processes.

In this context, the task-induced functional architecture of older adults, compared with younger adults, is characterized by a higher reliance on regions in charge motor control areas, along with a lesser inclusion of regions classically associated with word production, such as the inferior frontal gyrus and the posterior superior temporal gyrus. Incidentally, earlier description of the core word production network was based mostly on samples of young adults and used resting-state paradigm. This study, using a sample and task-specific design, suggests a more efficient strategy relying on a more experimented/specialized, and segregated, naming pathway in older adults.

This study also reinforces the notion of task-specific rather than domain-general mechanisms for older adults. While additional involvement of frontal and bilateral executive regions was previously suggested to support the cognitive performance of older adults in every domain, it appears that those findings cannot generalize to any cognitive state or type of task demand. Instead, highly specialized regions are involved for older adults to accomplish more complex linguistic processes. Considering the current limitations in the interpretations of FC changes with age, further exploration is most definitely required to disentangle the complex interplay between preserved performance and neurofunctional behavior, using various contexts of tasks and stimuli.

## References

- Agarwal, S., Stamatakis, E. A., Geva, S., & Warburton, E. A. (2016). Dominant hemisphere functional networks compensate for structural connectivity loss to preserve phonological retrieval with aging. *Brain and Behavior*, 6(9), e00495. <https://doi.org/10.1002/brb3.495>
- Amiri, M., Pouliot, P., Bonn ery, C., Leclerc, P.-O., Desjardins, M., Lesage, F., & Joannette, Y. (2014). An Exploration of the Effect of Hemodynamic Changes Due to Normal Aging on the fNIRS Response to Semantic Processing of Words. *Frontiers in Neurology*, 5, 249. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00249>
- 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>
- Ansado, J., Marsolais, Y., Methqal, I., Alary, F., & Joannette, Y. (2013). The adaptive aging brain: evidence from the preservation of communication abilities with age. *The European Journal of Neuroscience*, 37(12), 1887–1895. <https://doi.org/10.1111/ejn.12252>
- Argyropoulos, G. P., Tremblay, P., & Small, S. L. (2013). The neostriatum and response selection in overt sentence production: an fMRI study. *Neuroimage*, 82, 53–60.
- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, 38(1), 95–113.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *Neuroimage*, 26(3), 839–851.
- Au, R., Jounq, P., Nicholas, M., Obler, L. K., Kass, R., & Albert, M. L. (1995). Naming ability across the adult life span. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 2(4), 300–311. <https://doi.org/10.1080/13825589508256605>
- Avelar-Pereira, B., B ackman, L., W ahl in, A., Nyberg, L., & Salami, A. (2017). Age-Related Differences in Dynamic Interactions Among Default Mode, Frontoparietal Control, and Dorsal Attention Networks during Resting-State and Interference Resolution. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 152. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00152>
- 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. <https://doi.org/10.1007/s11357-015->

9857-y

- Behzadi, Y., Restom, K., Liu, J., & Liu, T. T. (2007). A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *Neuroimage*, 37(1), 90–101.
- Ben-David, B. M., Erel, H., Goy, H., & Schneider, B. A. (2015). “Older is always better”: Age-related differences in vocabulary scores across 16 years. *Psychology and Aging*, 30(4), 856–862. <https://doi.org/10.1037/pag0000051>
- Bernard, J. A., & Seidler, R. D. (2014). Moving forward: Age effects on the cerebellum underlie cognitive and motor declines. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 42, 193–207. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.02.011>
- 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>
- Blackwell, A. D., Sahakian, B. J., Vesey, R., Semple, J. M., Robbins, T. W., & Hodges, J. R. (2004). Detecting dementia: novel neuropsychological markers of preclinical Alzheimer’s disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17(1–2), 42–48.
- Bonnelle, V., Ham, T., Leech, R., Kinnunen, K., Mehta, M., Greenwood, R., & Sharp, D. (2012). Salience network integrity predicts default mode network function after traumatic brain injury. *PNAS*, 109(12), 4690–4695. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113455109>
- Buckner, R. L., Krienen, F. M., & Yeo, B. T. T. (2013). Opportunities and limitations of intrinsic functional connectivity MRI. *Nature Neuroscience*, 16(7), 832.
- 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.
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: The HAROLD model. *Psychology and Aging*, 17(1), 85–100.
- Cabeza, R., Albert, M., Belleville, S., Craik, F. I., Duarte, A., Grady, C. L., ... Natasha Rajah, M. (2018). Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, 19, 701–710. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0068-2>



- Cabeza, R., Nyberg, L., & Park, D. C. (2016). Cognitive Neuroscience of Aging: Linking cognitive and cerebral aging. *Cognitive Neuroscience of Aging: Linking cognitive and cerebral aging*. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195156744.001.0001>
- Campbell, K. L., Grady, C. L., Ng, C., & Hasher, L. (2012). Age differences in the frontoparietal cognitive control network: Implications for distractibility. *Neuropsychologia*, 50(9), 2212–2223. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2012.05.025>
- Campbell, K. L., Samu, D., Davis, S. W., Geerligs, L., Mustafa, A., Tyler, L. K., & for Cambridge Centre for Aging and Neuroscience, for C. C. for A. and. (2016). Robust Resilience of the Frontotemporal Syntax System to Aging. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 36(19), 5214–5227. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4561-15.2016>
- Campbell, K. L., & Schacter, D. L. (2016). Aging and the Resting State: Is Cognition Obsolete? *Language, Cognition and Neuroscience*, 32(6), 661–668. <https://doi.org/110.1016/j.lbbi.2017.04.008>
- Campbell, K. L., & Tyler, L. K. (2018). Language-related domain-specific and domain-general systems in the human brain. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 21, 132–137. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.04.008>
- Cao, M., Wang, J. H., Dai, Z. J., Cao, X. Y., Jiang, L. L., Fan, F. M., ... He, Y. (2014). Topological organization of the human brain functional connectome across the lifespan. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 7(16), 76–93. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2013.11.004>
- Chan, M. Y., Alhazmi, F. H., Park, D. C., Savalia, N. K., & Wig, G. S. (2017). Resting-State Network Topology Differentiates Task Signals across the Adult Life Span. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 37(10), 2734–2745. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2406-16.2017>
- Chao, L. L., Haxby, J. V., & Martin, A. (1999). Attribute-based neural substrates in temporal cortex for perceiving and knowing about objects. *Nature Neuroscience*, 2(10), 913.
- Chen, S. H. A., & Desmond, J. E. (2005). Temporal dynamics of cerebro-cerebellar network recruitment during a cognitive task. *Neuropsychologia*, 43(9), 1227–1237.
- Cole, M. W., Bassett, D. S., Power, J. D., Braver, T. S., & Petersen, S. E. (2014). Intrinsic and task-

- evoked network architectures of the human brain. *Neuron*, 83(1), 238–251. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.014>
- Craik, F. I. M., & Byrd, M. (1982). Aging and Cognitive Deficits. In *Aging and Cognitive Processes* (pp. 191–211). Boston, MA: Springer US. [https://doi.org/10.1007/978-1-4684-4178-9\\_11](https://doi.org/10.1007/978-1-4684-4178-9_11)
- Crowell, C. A., Davis, S. W., Beynel, L., Deng, L., Lakhani, D., Hilbig, S. A., ... Cabeza, R. (2019). Older adults benefit from more widespread brain network integration during working memory. *BioRxiv*, 642447. <https://doi.org/10.1101/642447>
- Damoiseaux, J. S., Beckmann, C. F., Arigita, E. J. S., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., ... Rombouts, S. A. R. B. (2008). Reduced resting-state brain activity in the “default network” in normal aging. *Cerebral Cortex*, 18(8), 1856–1864. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm207>
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Qué Pasa? The posterior-anterior shift in aging. *Cerebral Cortex*, 18(5), 1201–1209.
- Davis, S. W., Stanley, M. L., Moscovitch, M., & Cabeza, R. (2017). Resting-state networks do not determine cognitive function networks: a commentary on Campbell and Schacter (2016). *Language, Cognition and Neuroscience*, 32(6), 669–673.
- Diaz, M. T., Rizio, A. A., & Zhuang, J. (2016). The neural language systems that support healthy aging: Integrating function, structure, and behavior. *Language and Linguistics Compass*, 10(7), 314–334. <https://doi.org/10.1111/lnc3.12199>
- Dickie, D. A., Shenkin, S. D., Anblagan, D., Lee, J., Blesa Cabeza, M., Rodriguez, D., ... Wardlaw, J. M. (2017). Whole Brain Magnetic Resonance Image Atlases: A Systematic Review of Existing Atlases and Caveats for Use in Population Imaging. *Frontiers in Neuroinformatics*, 11, 1. <https://doi.org/10.3389/fninf.2017.00001>
- Dixon, M. L., Andrews-Hanna, J. R., Spreng, R. N., Irving, Z. C., Mills, C., Girn, M., & Christoff, K. (2017). Interactions between the default network and dorsal attention network vary across default subsystems, time, and cognitive states. *NeuroImage*, 147, 632–649. <https://doi.org/10.1016/j.NEUROIMAGE.2016.12.073>
- Dong, L., Shen, Y., Lei, X., Luo, C., Qing-Wei, L., Wu, W.-Y., ... Chun-Bo, L. (2012). The heterogeneity of aging brain: altered functional connectivity in default mode network in older adults during verbal fluency tests. *Chin Med J*, 125(4), 604–610. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366->

6999.2012.04.009

- Dosenbach, N. U. F., Fair, D. A., Miezin, F. M., Cohen, A. L., Wenger, K. K., Dosenbach, R. A. T., ... Raichle, M. E. (2007). Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(26), 11073–11078.
- Douglas, X., Schultz, H., & Cole, X. W. (2016). Behavioral/Cognitive Higher Intelligence Is Associated with Less Task-Related Brain Network Reconfiguration. *Journal of Neuroscience*, 36(33), 8551–8561. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0358-16.2016>
- Dubois, J., & Adolphs, R. (2016). Building a Science of Individual Differences from fMRI. *Trends in Cognitive Sciences*, 20(6), 425–443. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.03.014>
- Duffau, H. (2015). Stimulation mapping of white matter tracts to study brain functional connectivity. *Nature Reviews Neurology*, 11(5), 255–265. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.51>
- Duffau, H., Moritz-Gasser, S., & Mandonnet, E. (2014). A re-examination of neural basis of language processing: proposal of a dynamic hodotopical model from data provided by brain stimulation mapping during picture naming. *Brain and Language*, 131, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2013.05.011>
- Eickhoff, S. B., Stephan, K. E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G. R., Amunts, K., & Zilles, K. (2005). A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage*, 25(4), 1325–1335.
- Elmer, S., Meyer, M., Marrama, L., & Jäncke, L. (2011). Intensive language training and attention modulate the involvement of fronto-parietal regions during a non-verbal auditory discrimination task. *European Journal of Neuroscience*, 34(1), 165–175.
- Etard, O., Mellet, E., Papathanassiou, D., Benali, K., Houdé, O., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2000). Picture naming without Broca's and Wernicke's area. *NeuroReport*, 11(3), 617–622. <https://doi.org/10.1097/00001756-200002280-00036>
- Ferré, P., Benhajali, Y., Steffener, J., Stern, Y., Joanette, Y., & Bellec, P. (2019). Resting-state and vocabulary tasks distinctively inform on age-related differences in the functional brain connectome. *Language, Cognition and Neuroscience*, 34(8), 949–972. <https://doi.org/10.1080/23273798.2019.1608072>

- Ferreira, L. K., & Busatto, G. F. (2013). Resting-state functional connectivity in normal brain aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(3), 384–400. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.017>
- Ferreira, L. K., Regina, A. C. B., Kovacevic, N., Martin, M. da G. M., Santos, P. P., Carneiro, C. de G., ... Busatto, G. F. (2016). Aging Effects on Whole-Brain Functional Connectivity in Adults Free of Cognitive and Psychiatric Disorders. *Cerebral Cortex*, 26(9), 3851. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv190>
- Feyereisen, P. (1997). A meta-analytic procedure shows an age-related decline in picture naming: comments on Goulet, Ska, and Kahn (1994). *Journal of Speech, Language, and Hearing Research : JSLHR*, 40(6), 1328–1333. <https://doi.org/10.1044/jslhr.4006.1328>
- Finn, E. S., Scheinost, D., Finn, D. M., Shen, X., Papademetris, X., & Constable, R. T. (2017). Can brain state be manipulated to emphasize individual differences in functional connectivity? *NeuroImage*, 160, 140–151. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2017.03.064>
- Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2016). Multimodal Imaging of the Aging Brain. In *Cognitive Neuroscience of Aging: Linking Cognitive and Cerebral Aging* (Vol. 2, pp. 359–379). <https://doi.org/10.1093/acprof>
- Forster, K. I., & Forster, J. C. (2003). DMDX: A Windows display program with millisecond accuracy. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 35(1), 116–124.
- Friederici, A. D., & Gierhan, S. M. E. (2013). The language network. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(2), 250–254. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.10.002>
- Geerligs, L., & Henson, R. N. (2016). Functional connectivity and structural covariance between regions of interest can be measured more accurately using multivariate distance correlation. *NeuroImage*, 135, 16–31.
- Geerligs, L., Rubinov, M., & Henson, R. N. (2015). State and Trait Components of Functional Connectivity: Individual Differences Vary with Mental State. *The Journal of Neuroscience*, 35(41), 13949 LP – 13961.
- Geerligs, L., Maurits, N. M., Renken, R. J., & Lorist, M. M. (2014). Reduced specificity of functional connectivity in the aging brain during task performance. *Human Brain Mapping*, 35(1), 319–330. <https://doi.org/10.1002/hbm.22175>

- Geerligns, Linda, Tsvetanov, K. A., & Henson, R. N. (2017). Challenges in measuring individual differences in functional connectivity using fMRI: The case of healthy aging. *Human Brain Mapping, 38*(8), 4125–4156. <https://doi.org/10.1002/hbm.23653>
- Ghaziri, J., Tucholka, A., Girard, G., Houde, J.-C., Boucher, O., Gilbert, G., ... Nguyen, D. K. (2017). The Corticocortical Structural Connectivity of the Human Insula. *Cerebral Cortex, 27*(2), 1216–1228. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv308>
- Golfinopoulos, E., Tourville, J. A., Bohland, J. W., Ghosh, S. S., Nieto-Castanon, A., & Guenther, F. H. (2011). fMRI investigation of unexpected somatosensory feedback perturbation during speech. *NeuroImage, 55*(3), 1324–1338. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2010.12.065>
- Goodglass, H., Kaplan, E., & Weintraub, S. (1983). Boston naming test. *Lea & Febiger*.
- 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*(June 1994), 629–644. <https://doi.org/10.1044/jshr.3703.629>
- Grady, C., Sarraf, S., Saverino, C., & Campbell, K. (2016). Age differences in the functional interactions among the default, frontoparietal control, and dorsal attention networks. *Neurobiology of Aging, 41*, 159–172. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.020>
- Greene, A. S., Gao, S., Scheinost, D., & Constable, R. T. (2018). Task-induced brain state manipulation improves prediction of individual traits. *Nature Communications, 9*(1), 2807. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04920-3>
- Guenther, F. H. (2016). Neural Models of Motor Speech Control. *Neurobiology of Language, 725–740*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407794-2.00058-4>
- Hearne, L. J., Cocchi, L., Zalesky, A., & Mattingley, J. B. (2017). Reconfiguration of Brain Network Architectures between Resting-State and Complexity-Dependent Cognitive Reasoning. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience, 37*(35), 8399–8411. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0485-17.2017>
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature, 8*(May), 393–402.
- Hoffman, P., & Morcom, A. M. (2018). Age-related changes in the neural networks supporting

- semantic cognition: A meta-analysis of 47 functional neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 84, 134–150. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2017.11.010>
- Hoyau, E., Boudiaf, N., Cousin, E., Pichat, C., Fournet, N., Krainik, A., ... Baciú, M. (2017). Aging Modulates the Hemispheric Specialization during Word Production. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 125. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00125>
- Hoyau, E., Roux-Sibilon, A., Boudiaf, N., Pichat, C., Cousin, E., Krainik, A., ... Baciú, M. (2018). Aging modulates fronto-temporal cortical interactions during lexical production. A dynamic causal modeling study. *Brain and Language*, 184, 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2018.06.003>
- Indefrey, P. (2011). The spatial and temporal signatures of word production components: a critical update. *Frontiers in Psychology*, 2, 255.
- Indefrey, P., & Levelt, W. J. M. (2004). The spatial and temporal signatures of word production components. *Cognition*, 92(1–2), 101–144.
- Jackson, R. L., Hoffman, P., Pobric, G., & Lambon Ralph, M. a. (2015). The Nature and Neural Correlates of Semantic Association versus Conceptual Similarity. *Cerebral Cortex*, (November), 4319–4333. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv003>
- Keren-Happuch, E., Chen, S.-H. A., Ho, M.-H. R., & Desmond, J. E. (2014). A meta-analysis of cerebellar contributions to higher cognition from PET and fMRI studies. *Human Brain Mapping*, 35(2), 593.
- Kong, R., Li, J., Orban, C., Sabuncu, M. R., Liu, H., Schaefer, A., ... Yeo, B. T. T. (2018). Spatial Topography of Individual-Specific Cortical Networks Predicts Human Cognition, Personality, and Emotion. *Cerebral Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy123>
- Krieger-Redwood, K., Jefferies, E., Karapanagiotidis, T., Seymour, R., Nunes, A., Ang, J. W. A., ... Smallwood, J. (2016). Down but not out in posterior cingulate cortex: Deactivation yet functional coupling with prefrontal cortex during demanding semantic cognition. *NeuroImage*, 141, 366–377. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.07.060>
- La, C., Garcia-Ramos, C., Nair, V. A., Meier, T. B., Farrar-Edwards, D., Birn, R., ... Prabhakaran, V. (2016). Age-Related Changes in BOLD Activation Pattern in Phonemic Fluency Paradigm: An Investigation of Activation, Functional Connectivity and Psychophysiological Interactions.

- Frontiers in Aging Neuroscience, 8, 110. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00110>
- LaBarge, E., Edwards, D., & Knesevich, J. W. (1986). Performance of normal elderly on the Boston Naming Test. *Brain and Language*, 27(2), 380–384. [https://doi.org/10.1016/0093-934X\(86\)90026-X](https://doi.org/10.1016/0093-934X(86)90026-X)
- 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>
- LaGrone, S., & Spieler, D. H. (2006). Lexical competition and phonological encoding in young and older speakers. *Psychology and Aging*, 21(4), 804–809. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.21.4.804>
- Liljeström, M., Stevenson, C., Kujala, J., & Salmelin, R. (2015). Task- and stimulus-related cortical networks in language production: Exploring similarity of MEG- and fMRI-derived functional connectivity. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.017>
- Mahon, B. Z., Milleville, S. C., Negri, G. A. L., Rumiati, R. I., Caramazza, A., & Martin, A. (2007). Action-related properties shape object representations in the ventral stream. *Neuron*, 55(3), 507–520.
- Mak, L. E., Minuzzi, L., MacQueen, G., Hall, G., Kennedy, S. H., & Milev, R. (2017). The Default Mode Network in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Connectivity*, 7(1), 25–33. <https://doi.org/10.1089/brain.2016.0438>
- Margulies, D. S., Böttger, J., Watanabe, A., & Gorgolewski, K. J. (2013). Visualizing the human connectome. *NeuroImage*, 80, 445–461. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.111>
- Marsolais, Y., Perlberg, V., Benali, H., & Joanette, Y. (2014). Age-related changes in functional network connectivity associated with high levels of verbal fluency performance. *Cortex*, 58, 123–138. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.05.007>
- Martin, A., & Chao, L. L. (2001). Semantic memory and the brain: structure and processes. *Current Opinion in Neurobiology*, 11(2), 194–201.
- Martins, R., Simard, F., & Monchi, O. (2014). Differences between patterns of brain activity associated with semantics and those linked with phonological processing diminish with age. *PLoS ONE*, 9(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099710>

- Mazaika, P. K., Hoeft, F., Glover, G. H., & Reiss, A. L. (2009). Methods and software for fMRI analysis of clinical subjects. *Neuroimage*, 47(Suppl 1), S58.
- Mazaika, P. K., Whitfield, S., & Cooper, J. C. (2005). Detection and repair of transient artifacts in fMRI data. *Neuroimage*, 26(Suppl 1), S36.
- Meinzer, M., Flaisch, T., Seeds, L., Harnish, S., Antonenko, D., Witte, V., ... Crosson, B. (2012). Same modulation but different starting points: performance modulates age differences in inferior frontal cortex activity during word-retrieval. *PloS One*, 7(3), e33631. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033631>
- Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure and Function*, 214(5–6), 655–667. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>
- Methqal, I., Marsolais, Y., Wilson, M. A., Monchi, O., & Joanette, Y. (2018). More expertise for a better perspective: Task and strategy-driven adaptive neurofunctional reorganization for word production in high-performing older adults. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 5585, 1–32. <https://doi.org/10.1080/13825585.2017.1423021>
- Meunier, D., Stamatakis, E. a, & Tyler, L. K. (2014). Age-related functional reorganization, structural changes, and preserved cognition. *Neurobiology of Aging*, 35(1), 42–54. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.07.003>
- Miller, K. J., Rogers, S. A., Siddarth, P., & Small, G. W. (2005). Object naming and semantic fluency among individuals with genetic risk for Alzheimer’s disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A Journal of the Psychiatry of Late Life and Allied Sciences*, 20(2), 128–136.
- Moberg, M., Ferraro, F. R., & Thomas V., P. (2000). Lexical properties of the Boston Naming Test stimuli: age differences in word naming and lexical deiscion latency. *Applied Neuropsychology*, 7(3), 186–188. <https://doi.org/10.1207/S15324826AN0703>
- Morcom, A. M., & Henson, R. N. A. (2018). Increased Prefrontal Activity with Aging Reflects Nonspecific Neural Responses Rather than Compensation. *The Journal of Neuroscience*, 38(33), 7303–7313. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1701-17.2018>
- 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.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.06.007>

Mowinckel, A. M., Espeseth, T., & Westlye, L. T. (2012). Network-specific effects of age and in-scanner subject motion: a resting-state fMRI study of 238 healthy adults. *Neuroimage*, 63(3), 1364–1373.

Muller, A. M., Mérillat, S., & Jäncke, L. (2016). Older but still fluent? Insights from the intrinsically active baseline configuration of the aging brain using a data driven graph-theoretical approach. *NeuroImage*, 127, 346–362. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.12.027>

Muschelli, J., Nebel, M. B., Caffo, B. S., Barber, A. D., Pekar, J. J., & Mostofsky, S. H. (2014). Reduction of motion-related artifacts in resting state fMRI using aCompCor. *NeuroImage*, 96, 22. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2014.03.028>

Nagels, A., Kircher, T., Dietsche, B., Backes, H., Marquetand, J., & Krug, A. (2012). Neural processing of overt word generation in healthy individuals: The effect of age and word knowledge. *NeuroImage*, 61(4), 832–840. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.019>

Nasreddine, Z. S., Philips, N. A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *Journal of American Geriatric Society*, 53(4), 695–699.

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>

Peelle, J. E. (2019). Language and Aging. In N. O. Schiller & G. I. de Zubicaray (Eds.), *The Oxford Handbook of Neurolinguistics*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.01889-7>

Perry, A., Wen, W., Lord, A., Thalamuthu, A., Roberts, G., Mitchell, P., ... Breakspear, M. (2015). The Organisation of the Elderly Connectome. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.009>

Persson, J., Lustig, C., Nelson, J. K., & Reuter-Lorenz, P. A. (2007). Age Differences in Deactivation: A Link to Cognitive Control? *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(6), 1021–1032. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.6.1021>

- Persson, J., Pudas, S., Nilsson, L.-G., & Nyberg, L. (2014). Longitudinal assessment of default-mode brain function in aging. *Neurobiology of Aging*, 35(9), 2107–2117. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2014.03.012>
- Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage*, 59(3), 2142–2154. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.018>
- Power, J. D., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2015). Recent progress and outstanding issues in motion correction in resting state fMRI. *NeuroImage*, 105, 536–551. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.10.044>
- 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>
- Rajah, M. N., & D’Esposito, M. (2005). Region-specific changes in prefrontal function with age: a review of PET and fMRI studies on working and episodic memory. *Brain*, 128(9), 1964–1983.
- 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>
- Reilly, J., Peelle, J. E., Antonucci, S. M., & Grossman, M. (2011). Anomia as a marker of distinct semantic memory impairments in Alzheimer’s disease and semantic dementia. *Neuropsychology*, 25(4), 413.
- Roberts, P. M., & Doucet, N. (2011). Résultats du Boston Naming Test chez des adultes francophones de Québec. *Canadian Journal of Speech-Language Pathology and Audiology*, 35(3), 254–267.
- 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*, 54(5), 1349–1360. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2011/10-0178\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2011/10-0178))
- Sala-Llonch, R., Bartrés-Faz, D., & Junqué, C. (2015). Reorganization of brain networks in aging: a review of functional connectivity studies. *Frontiers in Psychology*, 6(May), 663.

<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00663>

- Salehi, M., Greene, A. S., Karbasi, A., Shen, X., Scheinost, D., & Constable, R. T. (2018). There is no single functional atlas even for a single individual: Parcellation of the human brain is state dependent. *BioRxiv*, 431833.
- Salehi, M., Karbasi, A., Scheinost, D., & Constable, R. T. (2017). A submodular approach to create individualized parcellations of the human brain. In *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention* (pp. 478–485). Springer.
- Salthouse, T. A. (2014). Quantity and structure of word knowledge across adulthood. *Intelligence*, 46, 122–130. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2014.05.009>
- Sambataro, F., Murty, V. P., Callicott, J. H., Tan, H.-Y., Das, S., Weinberger, D. R., & Mattay, V. S. (2010). Age-related alterations in default mode network: impact on working memory performance. *Neurobiology of Aging*, 31(5), 839–852. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.022>
- Samu, D., Campbell, K. L., Tsvetanov, K. A., Shafto, M. A., Cam-CAN, & Tyler, L. K. (2017). Preserved cognitive functions with age are determined by domain-dependent shifts in network responsivity. *Nature Communications*, (May), 1–14. <https://doi.org/10.1038/ncomms14743>
- Sarubbo, S., De Benedictis, A., Merler, S., Mandonnet, E., Barbareschi, M., Dallabona, M., ... Duffau, H. (2016). Structural and functional integration between dorsal and ventral language streams as revealed by blunt dissection and direct electrical stimulation. *Human Brain Mapping*, 37(11), 3858–3872. <https://doi.org/10.1002/hbm.23281>
- Satterthwaite, T. D., Elliott, M. A., Gerraty, R. T., Ruparel, K., Loughead, J., Calkins, M. E., ... Wolf, D. H. (2013). An improved framework for confound regression and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data. *NeuroImage*, 64(1), 240–256. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.08.052>
- Schmitter-Edgecombe, M., Vesneski, M., & Jones, D. W. R. (2000). Aging and word-finding: A comparison of spontaneous and constrained Naming Tests. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(6), 479–493. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(99\)00039-6](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(99)00039-6)
- Schneider-Garces, N. J., Gordon, B. a, Brumback-Peltz, C. R., Shin, E., Lee, Y., Sutton, B. P., ... Fabiani, M. (2010). Span, CRUNCH, and beyond: working memory capacity and the aging brain. *Journal*

- of Cognitive Neuroscience, 22(4), 655–669. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21230>
- Schultz, D. H., & Cole, M. W. (2016). Higher Intelligence Is Associated with Less Task-Related Brain Network Reconfiguration. *Journal of Neuroscience*, 36(33). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0358-16.2016>
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., ... Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *Journal of Neuroscience*, 27(9), 2349–2356.
- Seghier, M. L., Hope, T. M. H., Prejawa, S., Jones, 'Ōiwi Parker, Vitkovitch, M., & Price, C. J. (2015). A Trade-Off between Somatosensory and Auditory Related Brain Activity during Object Naming But Not Reading. *Journal of Neuroscience*, 35(11), 4751–4759. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2292-14.2015>
- Shafto, M. A., James, L. E., Abrams, L., & Tyler, L. K. (2017). Age-Related Increases in Verbal Knowledge Are Not Associated With Word Finding Problems in the Cam-CAN Cohort: What You Know Won't Hurt You. *The Journals of Gerontology Series B*, 72(1), 100–106. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbw074>
- Shafto, M. A., & Tyler, L. K. (2014). Language in the aging brain: The network dynamics of cognitive decline and preservation. *Sciencemag*, 346(6209), 583–588.
- Shine, J. M., Bissett, P. G., Bell, P. T., Koyejo, O., Balsters, J. H., Gorgolewski, K. J., ... Poldrack, R. A. (2016). The Dynamics of Functional Brain Networks: Integrated Network States during Cognitive Task Performance. *Neuron*, 92(2), 544–554. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.018>
- Simons, J. S., Koutstaal, W., Prince, S., Wagner, A. D., & Schacter, D. L. (2003). Neural mechanisms of visual object priming: evidence for perceptual and semantic distinctions in fusiform cortex. *Neuroimage*, 19(3), 613–626.
- Song, J., Desphande, A. S., Meier, T. B., Tudorascu, D. L., Vergun, S., Nair, V. A., ... Bellec, P. (2012). Age-related differences in test-retest reliability in resting-state brain functional connectivity. *PLoS One*, 7(12), e49847.
- Sörös, P., Bose, A., Sokoloff, L. G., Graham, S. J., & Stuss, D. T. (2011). Age-related changes in the functional neuroanatomy of overt speech production. *Neurobiology of Aging*, 32(8), 1505–

1513. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2009.08.015>
- Spreng, R. N., Stevens, W. D., Viviano, J. D., & Schacter, D. L. (2017). Attenuated anticorrelation between the default and dorsal attention networks with aging: Evidence from task and rest. *Neurobiology of Aging*, 45, 149–160. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.05.020>
- Steffener, J., Barulli, D., Habeck, C., O'Shea, D., Razlighi, Q., Stern, Y., ... Bosch, B. (2014). The Role of Education and Verbal Abilities in Altering the Effect of Age-Related Gray Matter Differences on Cognition. *PLoS ONE*, 9(3), e91196. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091196>
- Steffener, J., Habeck, C. G., & Stern, Y. (2012). Age-Related Changes in Task Related Functional Network Connectivity. *PLoS ONE*, 7(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044421>
- Stern, Y., Habeck, C., Steffener, J., Barulli, D., Gazes, Y., Razlighi, Q., ... Salthouse, T. (2014). The Reference Ability Neural Network Study: motivation, design, and initial feasibility analyses. *NeuroImage*, 103, 139–151. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.09.029>
- Stoodley, C. J., Valera, E. M., & Schmahmann, J. D. (2012). Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: An fMRI study. *NeuroImage*, 59(2), 1560–1570. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2011.08.065>
- Taylor, J. R., Williams, N., Cusack, R., Auer, T., Shafto, M. a., Dixon, M., ... Henson, R. N. (2015). The Cambridge Centre for Ageing and Neuroscience (Cam-CAN) data repository: Structural and functional MRI, MEG, and cognitive data from a cross-sectional adult lifespan sample. *NeuroImage*, 5–12. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.09.018>
- Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2010). Functional connectivity density mapping. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(21), 9885–9890. <https://doi.org/10.1073/pnas.1001414107>
- Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2012). Aging and functional brain networks. *Molecular Psychiatry*, 17(5), 471, 549–558. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.81>
- Tran, S. M., McGregor, K. M., James, G. A., Gopinath, K., Krishnamurthy, V., Krishnamurthy, L. C., & Crosson, B. (2018). Task-residual functional connectivity of language and attention networks. *Brain and Cognition*, 122, 52–58. <https://doi.org/10.1016/J.BANDC.2018.02.003>
- Tremblay, P., Deschamps, I., & Gracco, V. L. (2016). Neurobiology of Speech Production: A Motor Control Perspective. *Neurobiology of Language*, 741–750. <https://doi.org/10.1016/B978-0->

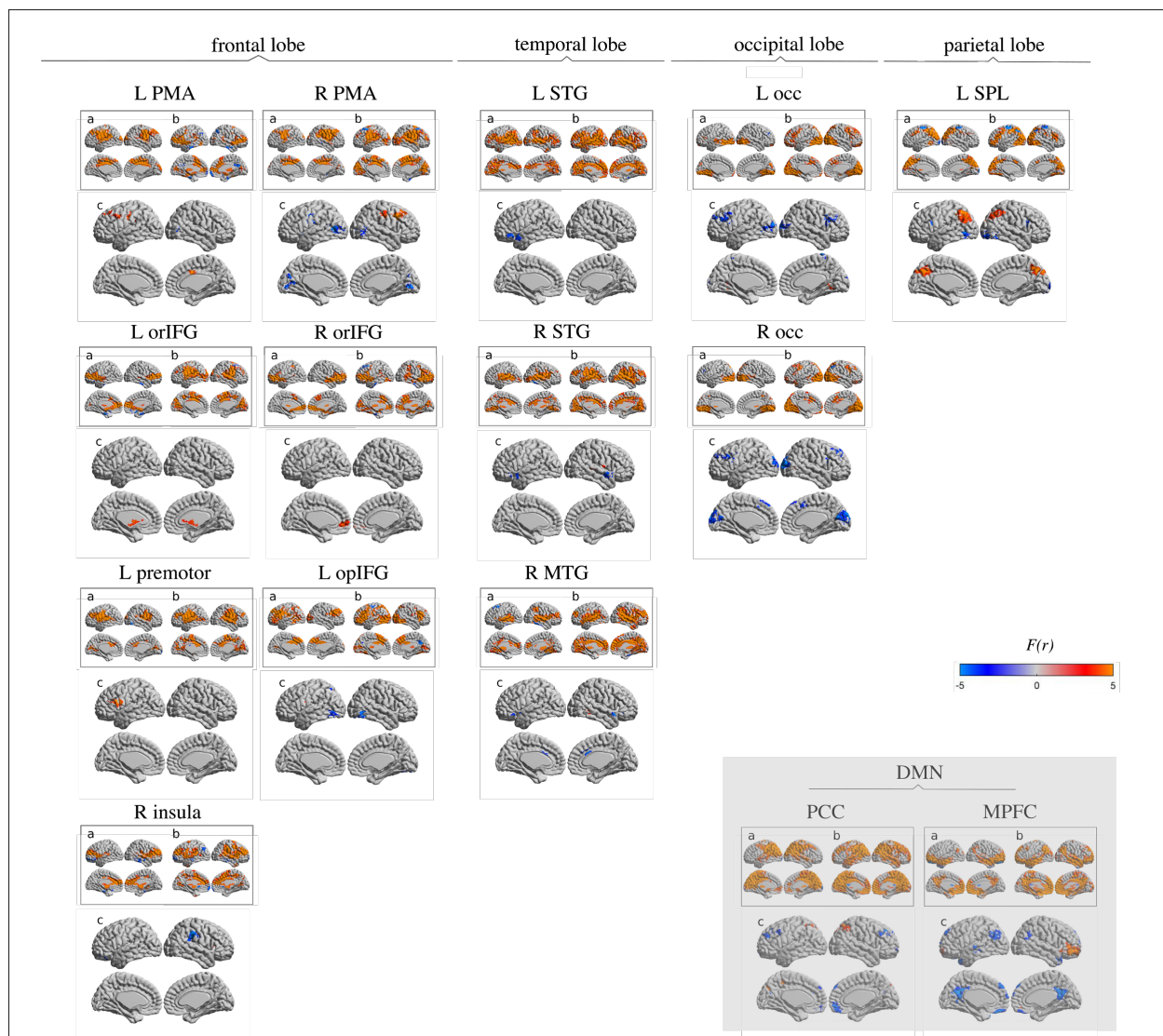
12-407794-2.00059-6

- Tsvetanov, K. A., Henson, R. N. A., Tyler, L. K., Razi, A., Geerligs, L., Ham, T. E., ... Cambridge Centre for Ageing and Neuroscience, C. C. for A. and. (2016). Extrinsic and Intrinsic Brain Network Connectivity Maintains Cognition across the Lifespan Despite Accelerated Decay of Regional Brain Activation. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 36(11), 3115–3126. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2733-15.2016>
- Turner, G. R., & Spreng, R. N. (2015). Prefrontal Engagement and Reduced Default Network Suppression Co-occur and Are Dynamically Coupled in Older Adults: The Default–Executive Coupling Hypothesis of Aging. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 27(12), 2462–2476. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00869](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00869)
- Tyler, L. K., Cheung, T. P. L., Devereux, B. J., & Clarke, A. (2013). Syntactic computations in the language network: characterizing dynamic network properties using representational similarity analysis. *Frontiers in Psychology*, 4, 271.
- Van Dijk, K. R. A., Sabuncu, M. R., & Buckner, R. L. (2012). The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. *NeuroImage*, 59(1), 431–438. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.044>
- Varangis, E., Razlighi, Q., Habeck, C. G., Fisher, Z., & Stern, Y. (2019). Between-network Functional Connectivity Is Modified by Age and Cognitive Task Domain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 31(4), 607–622. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_01368](https://doi.org/10.1162/jocn_a_01368)
- Verhaegen, C., & Poncelet, M. (2013). Changes in naming and semantic abilities with aging from 50 to 90 years. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 19(2), 119–126. <https://doi.org/10.1017/S1355617712001178>
- Wang, W.-C., Dew, I. T. Z., & Cabeza, R. (2015). Age-related differences in medial temporal lobe involvement during conceptual fluency. *Brain Research*, 1612, 48–58. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.09.061>
- Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn : A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connectivity*, 2(3), 125–141. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073>
- WHO | What is Healthy Ageing? (2018). Retrieved February 8, 2018, from

<http://www.who.int/ageing/healthy-ageing/en/>

- 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>
- Wise, R., Greene, J., Büchel, C., & Scott, S. (1999). Brain regions involved in articulation. *The Lancet*, 353(9158), 1057–1061. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07491-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07491-1)
- Yan, C.-G., Cheung, B., Kelly, C., Colcombe, S., Craddock, R. C., Di Martino, A., ... Milham, M. P. (2013). A comprehensive assessment of regional variation in the impact of head micromovements on functional connectomics. *NeuroImage*, 76, 183–201. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.004>
- Zabelina, D. L., & Andrews-Hanna, J. R. (2016). Dynamic network interactions supporting internally-oriented cognition. *Current Opinion in Neurobiology*, 40, 86–93. <https://doi.org/10.1016/J.CONB.2016.06.014>
- Zalesky, A., Fornito, A., & Bullmore, E. T. (2010). Network-based statistic: identifying differences in brain networks. *Neuroimage*, 53(4), 1197–1207.
- Zhu, D., Zhang, T., Jiang, X., Hu, X., Chen, H., Yang, N., ... Liu, T. (2013). Fusing DTI and fMRI data: A survey of methods and applications. *NeuroImage*, 102, 184–191. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.09.071>
- Zuo, X.-N., Kelly, C., Di Martino, A., Mennes, M., Margulies, D. S., Bangaru, S., ... Milham, M. P. (2010). Growing together and growing apart: regional and sex differences in the lifespan developmental trajectories of functional homotopy. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(45), 15034–15043. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2612-10.2010>

Figure 16. – Supplementary Figure 1



Spatial maps of the main effect of age on FC (OA>YA). Spatial maps show the seed-based connectivity of the 13 ROIs activated by the task and the DMN ROIs. For each ROI is presented a. Average FC maps for the older group; b. Average FC map for the younger group; c. FC maps of the difference between age groups. For example, while both younger and older participants showed a positive coupling between the left primary motor area and other prefrontal regions, older adults showed enhanced coupling when compared with younger adults. PMA=primary motor area; orIFG= orbital inferior frontal gyrus; opIFG= opercular IFG; STG=superior temporal gyrus; MTG=middle temporal gyrus; occ=occipital lobe; SPL=superior parietal lobule. L= left; R= right.



## Chapitre 4 – Article 3 –

# Changes in functional connectivity of successful picture naming in older adults and relationships with lifelong engagements in cognitive activities

Ferré, P.<sup>1</sup>, Jarret, J.<sup>1</sup>, Brambati, S.,<sup>1</sup> Bellec, P.<sup>1</sup>, Joannette, Y.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre de recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM), Université de Montréal

*En révision dans la revue Neuroscience of Aging*

Ferré, P., Jarret, J., Brambati, S., Bellec, P., Joannette, Y. (en révision) Changes in functional connectivity of successful picture naming in older adults and relationships with lifelong engagements in cognitive activities

## **Contribution respective des auteurs**

Perrine Ferré

A contribué au développement conceptuel et méthodologique, au recrutement de participants, à l'acquisition des données comportementales et de neuroimagerie, au développement d'outils d'analyse des données, à la préparation et l'analyse des données comportementales et en IRMf, l'interprétation des résultats ainsi qu'à la rédaction de l'article.

Julien Jarret

A contribué au recrutement de participants, à la préparation et l'analyse des données en IRMf

Simona Brambati

A contribué au développement conceptuel et méthodologique, au financement du projet, à l'interprétation des résultats ainsi qu'à la révision du manuscrit.

Pierre Bellec

A contribué au développement conceptuel et à la révision du manuscrit (co-directeur de recherche)

Yves Joanette

A contribué au développement conceptuel, au soutien financier de l'étude, à la révision du manuscrit (directeur de recherche)

## Abstract

Aging is a lifelong process that is initiated at birth. Throughout life, individuals are exposed to various levels of stimulating activities. A higher level of engagements in such activities is suspected of acting as a protecting factor against the normal course of cognitive aging or the cognitive manifestations of age-related brain diseases. However, the exact mechanism underlying such protective action remains unclear. The concept of reserve was introduced to refer to the suspected phenomenon that lifelong engagement in stimulating activities will shape the brain structure and function, thus indirectly allowing for better preserved cognitive abilities. Though it is known that word production is amongst the best-preserved cognitive ability in aging, it is still unknown what are the underlying neurofunctional mechanism allowing for this relative preservation, as well as the influence of lifelong engagement in stimulating activities on such processes.

The objective of this exploratory study is to describe the brain functional connectivity patterns associated with picture naming abilities in adults with varying levels of lifelong engagement in stimulating activities.

Results show that naming accuracy depends on the posterior default mode network decoupling in both younger and older adults, yet possibly through different pathways. While highly performing older adults rely on the decoupling of the default mode network with motor speech regions during a task, the most performing younger adults rely on the synchronized activity of a distributed network of language-related regions. The extent of this decoupling appears to mediate the indirect effect of lifelong engagement in stimulating activities on accuracy for the most performing younger adults, a relationship that is not present in older adults. Reserve mechanisms may thus be more critical in the early stages of adult life during naming, while older adults' neurofunctional organization may benefit more from lifelong overall acquired knowledge.

## Introduction

The World Health Organisation estimates that the number of individuals aged 60 and over will increase to two billion by 2050, which represents twice the actual ratio among the general

population (United Nations, 2015). This demographic change represents a challenge regarding the preservation of functional health ("WHO | What is Healthy Ageing?," 2018), a crucial factor for well-being. However, not all individuals appear equal in the face of healthy aging or disease, and some maintain their cognitive performance longer than others. In this context, a better understanding of the mechanisms that support cognitive performance in aging, as well as the influence of lifelong engagement in stimulating activities, may represent critical information to identify the optimal conditions to support lifelong cognitive health and eventually delay the expression of cognitive impairments in the context of age-related brain diseases.

Inter-individual differences in cognitive preservation in older adulthood appear to result from a complex interplay between genetic and environmental factors. While progress continues in our understanding of genetic dimensions of aging, the translation of this knowledge into interventions is slow. In the meantime, lifelong engagement in stimulating activities and other environmental factors are highly promising, as they relate to modifiable risk or protective factors. Research in environmental factors may thus open new avenues for preventive actions that support optimal cognitive aging. Lifelong engagement in a number of activities such as education, occupational attainment, or leisure activities predict cognitive performance in healthy aging (Anthony & Lin, 2018) and associate with less risk to develop mild cognitive impairment or dementia (Franzmeier, Caballero, & Taylor, 2016; Scarmeas et al., 2003; Stern, 2012; Valenzuela & Sachdev, 2005).

However, it remains unclear how lifelong engagement in stimulating activities may support cognition in aging. The most consensual hypothesis is that engaging in stimulating activities would indirectly support cognitive performance by enhancing the capacity and efficiency of neural activity thus making the brain more resilient to further challenge (Cabeza et al., 2018; Steffener, Habeck, & Stern, 2012; Stern et al., 2018). The general term "neurocognitive reserve" captures this phenomenon, defined here as "the accumulation of brain resources during the lifespan" (Cabeza et al., 2018).

In this perspective, a higher level of active engagement in stimulating activities would promote favorable structural and functional changes, increasing the brain's ability to cope with brain aging and, in turn, help maintain cognitive performance. In other words, the hypothesis is that lifelong engagement in activities indirectly impacts cognitive performance by mediating brain functional organization (Figure 1). However, this hypothesis still requires direct experimental validation. Studies exploring the neural implementation of reserve mostly pointed towards increased neural efficiency during task accomplishment and increased capacity when confronted with challenging tasks, but they selected tasks known to decline with age (Oh, Razlighi, & Stern, 2018; Steffener & Stern, 2012; Stern, 2009). By doing so, previous research offered insight into inter-individual differences in challenging situations, but we remain with no indication of how a cognitive ability maintains its capacity across the adult lifespan.

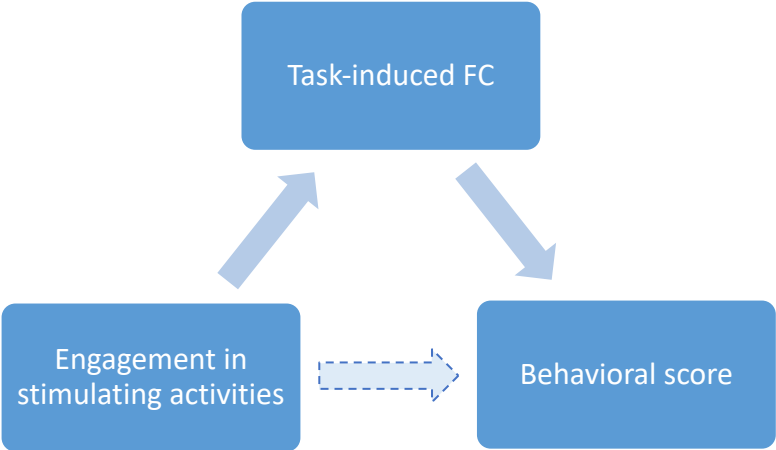


Figure 17. – Illustration of the suspected neurofunctional implementation of the reserve phenomenon

Functional connectivity (FC) allows us to explore the way different regions of the brain work together: the brain does not function with isolated regions and instead favors cost-efficient mechanisms for information transfer between distant regions (Sporns, 2014). FC thus has the

potential to reveal more efficient neurofunctional mechanisms such as more segregation in brain regions, suspected to denote accumulated expertise by experience (Lee et al., 2019; Paulo Marques et al., 2016). For example, the default mode network decoupling was demonstrated to act as a central mediator to accuracy (see Sala-Llonch, Bartrés-Faz, & Junqué, 2015 for a review), and increased synchrony between semantic regions were suggested to support cognitive performance in healthy aging (Hoyau et al., 2018; Spreng & Turner, 2019; Wirth et al., 2011). FC also proves useful to highlight age-specific functional properties that support performance (see Antonenko et al., 2013, for a review). Cognitive ability is the result of a complex neurofunctional activity between regions, that can be captured at different topographical and functional scales in various contexts. So far, the study of age-related changes in FC has been mostly explored using a resting-state condition (e.g., looking at a fixation cross) (Anthony & Lin, 2018; Dennis & Thompson, 2014). Using such an approach, functional connectivity was shown to be sensitive to measures of lifelong engagement in stimulating activities in healthy aging (Arenaza-Urquijo et al., 2013; Bastin et al., 2012; Fleck et al., 2017; Lee et al., 2019; Marques, Soares, Magalhães, Santos, & Sousa, 2015; Perry et al., 2017) and in neurodegenerative pathology (Bozzali, Dowling, Serra, Spanó, et al., 2015; Franzmeier et al., 2016; Franzmeier et al., 2017; Lee et al., 2019). In older individuals, another covariance analysis revealed the existence of one set of correlated regions strongly related to education, including visual, dorsolateral prefrontal, salience, somatomotor, and default and control networks.

In young adults also, independent component analysis of 461 young adults reported one strong component linking lifestyle, demographic and psychometric measures to each other and to regions that, taken together, have high spatial overlap with the default mode network (Smith et al., 2015). These studies indeed show the potential relationship between changes in FC and the existence of conditions favoring a reserve measures, but they do not offer specific insight into the cognitive benefit of reserve. There is now a consensus as to the need to explicitly tie the reserve measures and neurofunctional proxies to the actual cognitive performance rather than a resting-state condition (Cabeza et al., 2018; Steffener & Stern, 2012).

Critically, there exists substantial evidence that the manifestation of reserve may depend on the type of activity (Anthony & Lin, 2018; Bosch et al., 2010; Darby, Brickhouse, Wolk, Dickerson, & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2017; Spreng & Turner, 2019; Steffener, Barulli, Habeck, & Stern, 2014). Concerning cognitive task performance, reserve was mostly explored in cognitive domains that typically decline with age, such as memory (e.g., Anthony & Lin, 2018). However, other cognitive abilities are much less prone to decline with age, such as word knowledge and the ability to name objects (Verhaegen & Poncelet, 2013). Accuracy in vocabulary measures is typically maintained at least until 65 years old (Salthouse, 2014), despite an increase in response time frequently linked to the slower motor component of the response (Roberts & Doucet, 2011). When naming is early impaired in healthy aging, it may be an early sign of a pathological process (Bowles, Obler, & Albert, 1987; Jacobs et al., 1995). A confrontation naming task, as classically used in clinical settings for cognitive assessment, may thus offer a suitable framework for the observation of a reserve phenomenon. In this context, task-induced FC offers information specific to the cognitive task at hand and better allows for online monitoring of task performance (Campbell & Schacter, 2016; Geerligs, Tsvetanov, & Henson, 2017), justifying its use in the study of the potential reserve phenomena subserving performance.

By definition, aging does not occur overnight, and reserve is suspected of building slowly over the years with aging (Cabeza et al., 2018; Fabiani, 2012; Fritsch et al., 2007; Jefferson et al., 2011; Schneider-Garces et al., 2010; Steffener & Stern, 2012). The lifelong engagement in stimulating activities may shape the brain circuitry, and elders may rely on different brain circuitry than younger adults to perform a given task (Habeck et al., 2003; Scarmeas & Stern, 2003). The mechanistic expression of reserve in the brain is thus expected to vary across adulthood (Bastin et al., 2012; Fleck et al., 2017; Stern et al., 2008).

The study of task-induced FC in task-related regions is thus a good indirect measure candidate for reserve. In this perspective, proxy measures of reserve would indirectly support cognitive performance by impacting brain functional organization, the later mediating the indirect relationship between lifelong engagement in stimulating activities and cognitive performance.

While such a mediation model is based on empirical and theoretical evidence, to our knowledge, this has never been tested during the performance of a generally preserved cognitive ability in aging using task-induced FC. Such a mechanistic demonstration would provide a first step in revealing the relationships between reserve proxies, brain function, and preserved cognition in aging.

The main objective of this exploratory study is to describe the changes in the neurofunctional organization of the brain that sustains the preservation of performance in a naming task across two ends of the adult life continuum and test the indirect role of functional connectivity in mediating the relationship between lifelong engagement in stimulating activities and naming accuracy.

Given that more segregated functional connectivity may support cognitive performance (Lee et al., 2019), it is expected that a decrease in the coupling between brain regions will associate with naming accuracy, denoting efficient or economic processes during task performance. Alternatively, increased synchrony between task-related regions could associate with accuracy, signaling a higher reliance on processes specialized for the induced cognitive activity (Turner & Spreng, 2015). During naming, phonological, or semantic processes are expected in support of task performance (Price, 2012).

An influence of reserve through FC mediation is also expected between lifelong engagement in stimulating activities and accuracy in young as well as older individuals, with respect to a cognitive benefit from lifestyle engagement in a life experience continuum (Cabeza et al., 2018). Reversely, the effect of reserve during naming may express differently as a function of age, suggesting a age-specific phenomenon (Fleck et al., 2017).



## Method

### Study sample

A total of 72 participants gave their informed consent to participate in this study, following local ethical committee guidelines at the CRIUGM. Participants were native French speakers, right-handed and free of neurological disorder, history of drug or alcohol dependency, major depression, or moderate to severe auditory or visual disorder. During recruitment, particular attention was given to the number of years of education, to equally distribute the proportion of individuals having completed at least a college education (13 years of education in Québec) in each group and to obtain a sample representative of a large portion of the population. In sum, the proportion of individuals who completed 13 years or less of formal education was 46,9% among the younger adults and 54.8% among older adults. All participants underwent a cognitive and hearing screening. The RAVEN 9 items (Bilker et al., 2012) was used to assure equal non-verbal intelligence among our groups. Extensive screening questionnaires were also used to exclude participants with MRI contraindications. The final sample with complete data and who passed the quality control of fMRI preprocessing included 29 older adults and 35 younger adults (Table 1). For older adults, screening additionally included the Montreal Cognitive Assessment (MOCA) (Nasreddine et al., 2005) to eliminate possible participants with mild cognitive impairment, with a standard cut-off score of 26 and a pure-tone test to assure a hearing acuity within the ISO norms 7029 2000.

Table 1 – Cognitive and socio-demographic characteristics

	<b>Younger adults</b> Mean (sd)[min-max]	<b>Older adults</b> Mean (sd)[min-max]
<b>Socio-demographics</b>		
Mean Age (sd)	26.41 (5.22) [18-35]	69.97 (5.50) [61-85]
Sex (male/female)	20/15	12/17
Mean years of education (sd)[min-max]	14.09 (3.26) [9-20]	14.26 (3.29) [11-21]

% of participants < 13 years of formal education	46.9%	54.8%
Occupational attainment (ISCO scale) ( <i>sd</i> )[min-max]	8.13 (3.26) [2-11]	3.55 (2.5) [1-11]
Engagement in stimulating activities standardized index ( <i>sd</i> )[min-max]	-0.05 (0.56) [-1.27-1.08]	-0.03 (0.59) [-1.23-1.12]
<b>Behavioral performance (<i>sd</i>) [min-max]</b>		
BNT accuracy ( <i>sd</i> )[min-max]	44.67 (7.69) [24-57]	44.55 (5.55) [34-55]
RAVEN-9 items accuracy ( <i>sd</i> )[min-max]	3.97 (2.00) [1-8]	4.16 (2.08) [1-8]

## Cognitive assessment and reserve proxies

### Engagement in stimulating activities index

A compound indicator may provide a more precise measure of reserve than individual measures, limit potential collinearity issues and partially overcome the fact that individual proxy measures may not be fully orthogonal (Jones et al., 2011; Opdebeeck, Martyr, & Clare, 2015; Siedlecki et al., 2009). The engagement in stimulating activities index was defined as the averaged z-score for the years of education, VLS activity lifestyle total score, and inverted occupation ranking. Education in years of completed formal education was used as a widely accepted CR proxy. Occupation complexity was measured by the ISCO-08 (International Labour Office, 2008: <https://www.ilo.org/public/english/bureau/stat/isco/isco08/>). The ISCO-08 classifies occupations based on a 12 rank scale. The lower score indicates higher occupational complexity (e.g., Legislators and Senior Officials), denoting higher cognitive stimulation on the place of work. The values were consequently inverted. The VLS Activity Lifestyle Questionnaire is a 64 items questionnaire elaborated and validated to obtain a multifactorial measure of the various activities that may support healthy lifestyles (Hultsch, Hertzog, Small, & Dixon, 1999) such as physical activities, self-maintenance, social activities, hobbies, passive information processing or active information processing activities. Participants rated their typical frequency of participation over

the last year on a 9 points scale (0 denoting no activity). The sum of the items produced a composite activity measure.

### **Behavioral analysis**

The Boston Naming Test (BNT) (Goodglass, Kaplan, & Weintraub, 1983). The BNT is among the most widely used visual confrontation naming task in both clinical and experimental settings. Also, age does not systematically alter performance at this test (LaBarge, Edwards, & Knesevich, 1986). Picture naming thus provides a basis for knowledge development on the neural constituents of preserved cognitive performance. Accuracy (number of correct responses given in the maximum time window) all naming trials were analyzed. Three trained raters independently scored accuracy and reached a consensus. To preliminarily confirm that the sample of older adults present successful naming performance, age groups were compared in their total score using an independent sample T-tests: similar accuracy scores were observed for younger ( $M= 44.67$ ,  $SD=7.69$ ) and older ( $M= 44.55$ ,  $SD=5.55$ ) adults;  $t(64)=0.068$ ,  $p = 0.95$ . Table 1 presents all behavioral results.

Linear regression tested direct associations between the lifelong engagement in activities index and naming accuracy in both age groups using SPSS (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.). The primary dependent variable was the total accuracy score for BNT. The independent variable was the engagement in activities index.

### **fMRI analysis**

#### **Task design**

Participants completed an overt object naming task (BNT) during fMRI data acquisition. They were asked to overtly name the pictures they saw on the screen as fast as possible. An overt answer was preferred over a covert one, to better control for the correctness and to better reflect the actual cognitive processes at play during acquisition (Campbell & Schacter, 2016).

Each of the 60 stimuli of the BNT was presented for 1500ms, and participants had an extra 1500ms to give their answer before the next trial. Pilot acquisitions with both young and healthy adults were acquired before settling on the final task paradigm. An extended response time duration was preferred as it is only after 700 milliseconds that neurofunctional response to the tip of the tongue phenomenon is typically observed (Shafto & Tyler, 2014) and as suggested by the pilot acquisitions. An interstimulus interval of 350ms separated the stimuli. A fixation cross indicated that the end of the trial. The task was composed of 12 blocks of 17.5 sec and five images to name each. The blocks were separated by rests epochs (fixation cross) of 17.5 seconds for a total of 145 volumes.

### **MRI scanning and data processing**

MRI images were acquired with a 32-channel head coil and a 3T SIEMENS TrioTim magnetic resonance imaging system. Participants were instructed to limit their movement as much as possible, and a practice session was done before the scanning session to ensure they knew how to limit their movement. Foam rubber pads within the head coil also restricted head movement. Earplugs provided dampened noise conditions for the participants in the scanner. A microphone was oriented towards the mouth to allow vocal recording (MRConfon™). When necessary, the vision was corrected using MRI- 175 compatible lenses that matched the distance prescription used by the participant. The task stimuli were presented using DMDX presentation software (Forster & Forster, 2003).

Anatomical images (T1) were acquired with a Multi Echo Multi Planar Rapid Gradient Echo (MEMPRAGE) pulse sequence and an acceleration factor GRAPPA using the following parameters: FoV 256.0 mm<sup>2</sup>, matrix size 256 x 256, 176 slices covering whole brain, 1 mm isotropic voxel size, TE/TR = 1.64/253 ms, flip angle 7.0 °.

Functional images (T2\*) were acquired with echo-planar imaging (EPI) pulse sequence and an acceleration factor GRAPPA using the following parameters: FoV 220x220mm, matrix size 74x74, 50 ascending slices covering the whole brain, 3 mm isotropic voxel size, TR/TE= 3000/20 ms, flip angle 90°. T2\* images acquisition was oriented -30° from the AC-PC line (to reduce the anterior temporal lobes signal loss). The first five volumes of each run were automatically discarded during acquisition.

## Preprocessing

Preprocessing of structural and BOLD functional metrics was completed using SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) and CONN toolboxes (v.18.b; [www.nitrc.org/projects/conn](http://www.nitrc.org/projects/conn)) implemented in Matlab 2015b (<https://www.mathworks.com/>). Functional images were coregistered for slice timing and realigned using CONN preprocessing pipeline. Coregistered structural (T1) images were segmented into gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid with a sampling of 1.5mm×1.5mm ×1.5mm using trilinear interpolation as implemented in the VBM12 toolbox in SPM12 (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>). Total gray matter volume (TGMV) was extracted at this step to be used in further analysis steps. Image normalization was obtained by using the Diffeomorphic Anatomical Registration through Exponentiated Lie (DARTEL) (Ashburner, 2007) to create a custom template. All realigned images and the co-registered structural images were warped into the MNI (Montreal Neurological Institute) space using the flow field images obtained during the DARTEL template. Images were modulated by multiplying the Jacobian deformation parameters defined during normalization to preserve the total amount of original gray matter before normalization (Ashburner & Friston, 2005; Zhu et al., 2013). A smoothing of 6-mm full-width half-maximum (FWHM) isotropic Gaussian kernel was applied on the warped images, then normalized into MNI space. Functional images were coregistered to the structural T1 images. Smoothed normalized images were entered in the CONN toolbox.

The ART-based functional outlier detection option (motion censoring procedure) was implemented to remove unwanted motion, physiological and other artifactual effects from the BOLD signal (Mazaika, Whitfield, & Cooper, 2005). The scrubbing threshold was established to 0.9mm scan to scan head motion or global signal intensity >5sd above the mean signal for the session (Mazaika, Hoeft, Glover, & Reiss, 2009; Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012). A dummy variable represented each outlier in the first level denoising step. Three participants who presented with more than 25% outliers out of the total volumes were excluded from further FC analysis. An anatomical component-based noise correction method (aCompCor) was applied (Behzadi, Restom, Liau, & Liu, 2007), regressing the BOLD signal from the white matter and cerebrospinal fluid. The six realignment parameters (with their first temporal derivatives), as well as the task effect (BOLD

time series orthogonalization to task effects), were added as regressors in the model. A high pass filter ( $< 0.01$  Hz) was then applied (Muschelli et al., 2014; Satterthwaite et al., 2013).

Quality assessment was performed before and after denoising, by visually inspecting the overlay of functional and structural individual realigned images, the overlay of the functional images and the MNI template as well as BOLD functional time points movie and distribution of the scrubbed volumes across time. One participant was excluded from further FC analysis because of an isolated but massive amplitude movement. No other particularity was noted.

In sum, 4 participants were excluded out of the initial 72. The remaining sample was composed of 68 individuals: 37 young adults and 31 older adults (Table 1).

### **Functional connectivity analysis**

The CONN toolbox was used to compute seed to voxel FC analysis independently in younger and older adults. FC values for the pairs of regions presenting a main effect of accuracy were extracted and used in the later mediation analysis step.

### **ROI definition**

Regions of interest (ROIs) were selected for seed-based connectivity to reduce the number of observations and guide the FC data analysis. The atlas provided by CONN toolbox comprises functionally coherent regions derived from an independent component analysis of the Human Connectome Project (HCP) dataset of 497 subjects (Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012). Publicly available ROIs benefit comparability with other groups and minimizes the bias of manually selecting components from our small size sample. However, previous work demonstrated that sample and task-specific parcellation was more functionally relevant (Dickie et al., 2017; Geerligs, Tsvetanov, Cam-CAN, & Henson, 2017; Salehi, Karbasi, Barron, Scheinost, & Constable, 2018; Salehi, Karbasi, Scheinost, & Constable, 2017). To reach a balance between sensitivity and specificity, we used a three-step methodology, combining a sample analysis of the main task effect along with a spatial and time mapping with CONN parcellation.

First, voxel-wise T-maps were constructed for each subject, and activation peaks of the union of the task effect maps (group-level statistical t-score maps for the naming vs. fixation contrast) of both age group were extracted.

Second, these activation peaks were overlapped with the CONN networks in the MNI space. Networks that intersected with one or more task activation peaks were selected as seeds for further functional connectivity analysis (Figure 2).

An additional validation step was completed, to assure functional coherence within the groupings: a one-sample T-test was computed for all participants during the task condition (ignoring rest epochs) to identify average connectivity patterns of all activation peaks and CONN networks. Then, a ROI to ROI hierarchical clustering algorithm sorted all regions to identify ROIs with similar time series, using a FDR connection-level threshold  $-p < .0001$  at the analysis-level. See supplementary figure 1.

The selected regions belonged to the language network: the right and left posterior superior temporal gyrus (R and L pSTG), the left inferior frontal gyrus (L IFG); the lateral sensorimotor network (R and L SM); the lateral visual network (R and L VISU); and the salience network (L and R anterior insula).

Two additional ROIs were selected in key regions of the DMN which consistently show association with age or cognitive performance (Andrews-Hanna et al., 2007; Chan, Alhazmi, Park, Savalia, & Wig, 2017; Damoiseaux et al., 2008; Geerligs, Maurits, Renken, & Lorist, 2014; Kong et al., 2018; Ng, Lo, Lim, Chee, & Zhou, 2016): the middle prefrontal cortex (MPFC) and the posterior cingulate cortex (PCC). Peak coordinates for the task contrast and the associated CONN networks are provided in table 2.

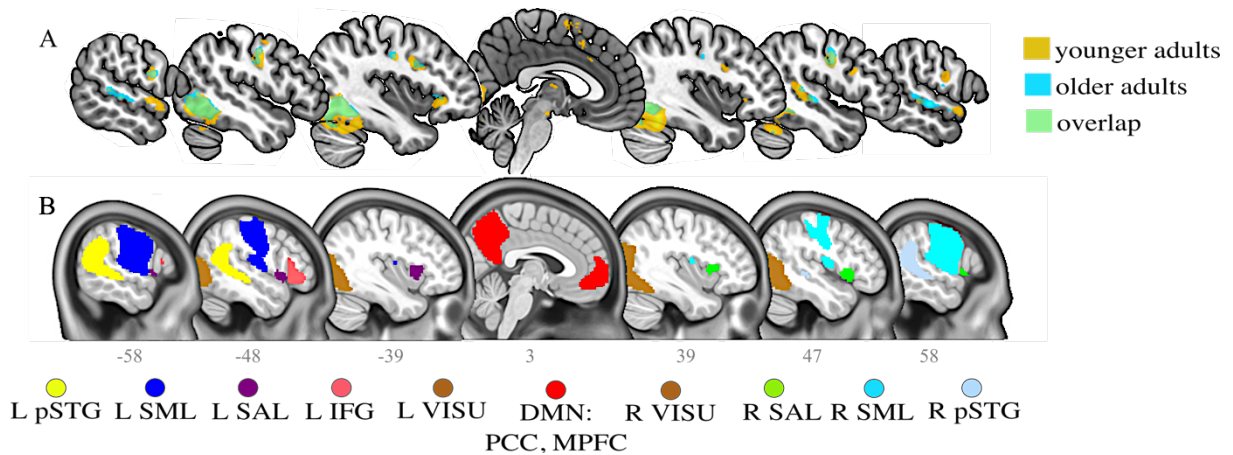


Figure 18. – Activation maps of younger and older adults and selected ROI seeds

A: activation clusters in the main contrast of interest (task>rest) for both younger (in orange) and older (in blue) adults. Mostly overlaps (in green) are observed between younger and older adults in the task contrast.

B: Networks defined by CONN toolbox

Slice numbers are indicated on the sagittal axis

pSTG = posterior superior temporal gyrus, IFG = inferior frontal gyrus; SML = lateral sensorimotor network; VISU = lateral visual network; SAL = salience anterior insula; PCC = posterior cingulate cortex; MPFC = middle prefrontal cortex. L= left; R= right.

Table 2. Seed definition

Anatomical region	MNI coordinates of peak activation (mm)			cluster size	T peak value	CONN overlapping network
	x	y	z			
Left occipital	-40	-72	-12	7118	15.38	L VISU
Right occipital	27	-80	-10	6920	16.48	R VISU
Left posterior superior temporal gyrus	-60	-39	6	65	9.41	L pSTG
Right posterior superior temporal gyrus	50	-34	8	70	9.41	R pSTG
Right middle temporal gyrus	54	-24	-2	126	10.76	R pSTG
Left opercular inferior frontal gyrus	-38	6	30	94	10.19	L IFG



Left orbital inferior frontal gyrus	-30	26	2	336	11.86	L SAL
Right orbital inferior frontal gyrus	33	27	-2	81	11.98	R SAL
Right insula	34	18	8	49	10.72	R SAL
Left primary motor area	-44	-12	36	249	11.39	L SML
Right primary motor area	50	-4	39	242	11.13	R SML
Left somatosensory cortex	-22	-66	36	159	10.48	L SML
Left premotor cortex	-60	2	21	133	10.83	R SML

### Task-induced functional connectivity analysis and association with performance

The spatial topography of seed to voxel FC was then examined in a HRF-weighted GLM (controlling for the haemodynamic response function) using the 10 networks identified by previous steps as seeds. Correlation coefficient between each seed time series and all other voxels were calculated and transformed into Fischer’s Z-scores to increase normality. Regressions of naming accuracy scores onto FC during the task condition (ignoring the rest epochs) were then carried out in each group separately, with age, gender and TGMV entered as nuisance variables. Correction for multiple comparisons was accomplished using a combined voxel-level height threshold ( $p < .001$  uncorrected) and a cluster extent threshold ( $p < .05$  FWE corrected). The FC strength (Fischer transformed correlation coefficient) was then extracted from each pair of region presenting significant association with performance in each group separately to further test the mediation model. Automatic labels were provided by CONN using the anatomy toolbox v2.0 (Eickhoff, Thirion, Varoquaux, & Bzdok, 2015) and further manual verification was implemented with the AAL, Tzourio-Mazoyer and Brodmann atlases.

### Mediation analysis

For each significant pair of regions significantly associated with performance, a mediation model was implemented using the PROCESS Macro (v. 3.4 [www.processmacro.org](http://www.processmacro.org)) in SPSS (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) to explore the potential mechanistic role of lifelong engagement in cognitive activities on task accuracy through FC. PROCESS relies on a bias-corrected estimation of the mediation effect, using a

bootstrapping method with 5000 samples, correcting for the asymmetry in the scores' distribution (Hayes, 2017). For each pair of region presenting a FC strength significantly associated with accuracy, we calculated the four pathways of the mediation model (Figure 4). Pathway A examined the regression coefficient for the effect of engagement activities on task-induced FC, pathway B determined the association between FC and accuracy, and pathway C and C' estimated the total (indirect) and direct effect of engagement activities on accuracy, respectively. Significance was established at 95 % confidence intervals. A significant mediation was established if the confidence interval around the indirect effect did not include zero (Preacher & Hayes, 2008). The standardized coefficient of the indirect effect was computed to obtain an estimate of its effect size. To ascertain that the presence or absence of an indirect effect was not the result of choosing a composite index of lifelong engagement in cognitive activities instead of a single metric, analyses were repeated using years of education alone.

## Results

### Association between naming accuracy and FC in older adults

Regression models, including FC metrics and accuracy, were computed for each ROI and each group.

As expected, anti-correlation with the PCC associated with accuracy during the task in both groups. The effect yet involves different regions in older adults and younger adults, as illustrated in figure 3. Older adults with better accuracy scores tend to show a functional decoupling between regions of the posterior DMN (PCC and precuneus) and right superior motor areas (pre-post central gyrus), the right lateral sensorimotor network, and the right lateral occipital visual network. Accuracy also associates with coupling decreases between the left lateral occipital visual network and bilateral frontal motor areas, as well as between the right anterior insula and the right cerebellum. Younger adults instead rely on the posterior DMN (PCC and precuneus) decoupling with bilateral frontal, right superior temporal and bilateral visual network to mediate accuracy.

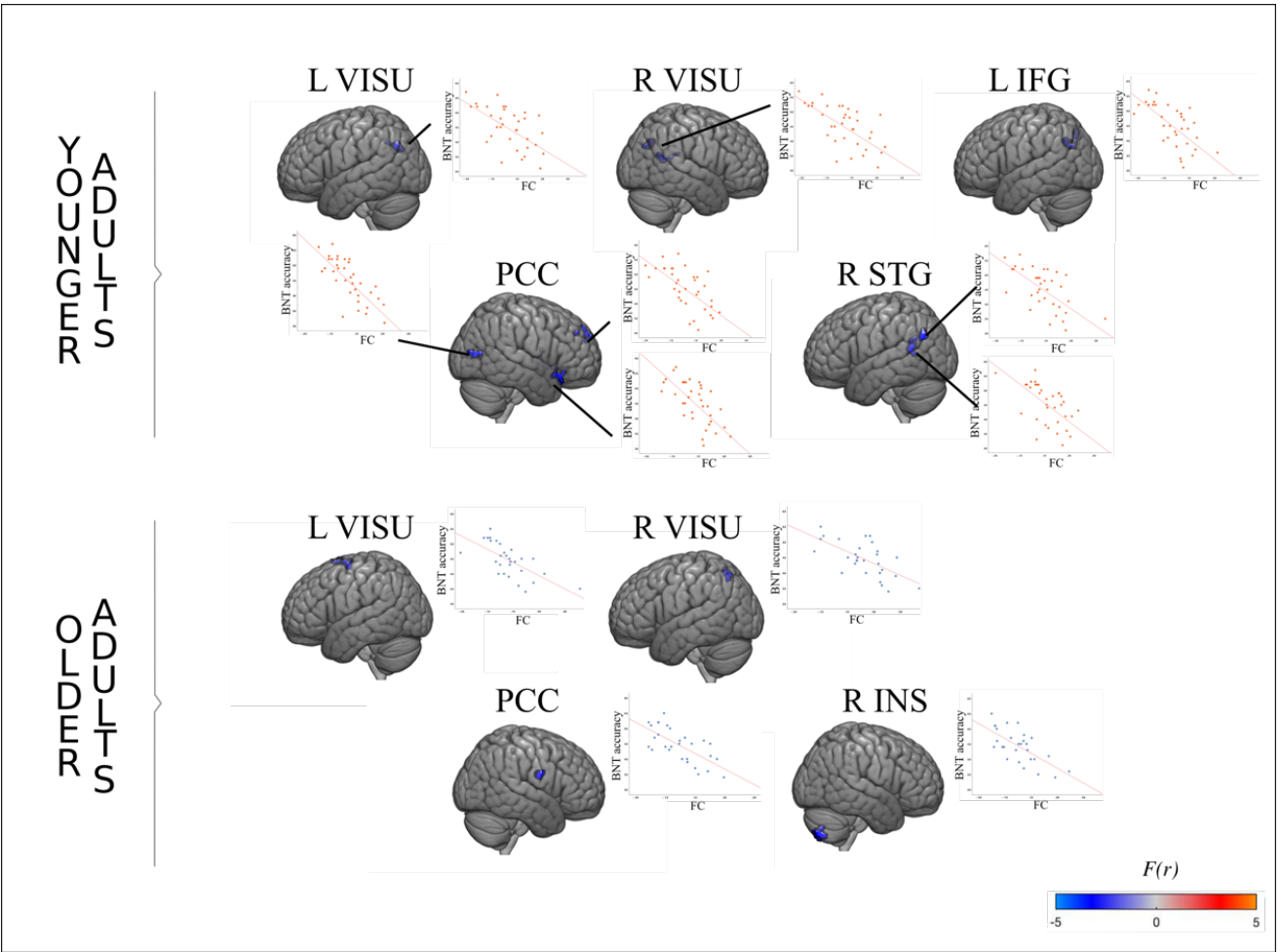


Figure 19. – FC association with performance in younger and older adults.

FC clusters showing significant association with performance are depicted under each seed separately for each age group. The scatterplot graph shows for each significant association the average regression slope. For example, the left visual seed exhibit a significant negative association with a cluster located in the posterior DMN in younger adults. In other words, younger adults with better performance also show more segregation between the left visual cortex and the posterior DMN.

## Indirect mediation effect of lifelong engagement in cognitive activities on naming accuracy through FC

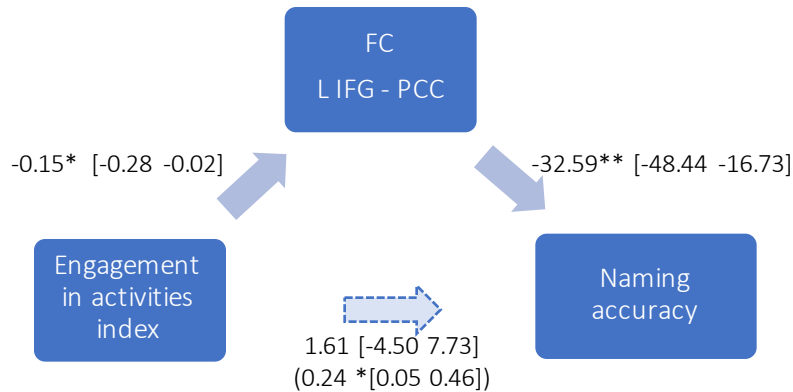
The mediation of lifelong engagement in cognitive activities on naming accuracy through FC was significant in younger adults only, for all connections showing a significant association with performance.

The PCC decoupling strength significantly mediated the effect of engagement activities on performance in connection with the bilateral frontal orbital and left IFG pars triangularis ( $ab = 0.19$ , BCa CI [0.02 0.35]), the right orbito-frontal pole and insula ( $ab = 0.22$ , BCa CI [0.04 0.39]) as well as the right lateral occipital cortex ( $ab = 0.22$ , BCa CI [0.03 0.43]).

There was also a significant indirect effect of lifelong engagement in cognitive activities on naming accuracy through functional connectivity of the L IFG with the PCC ( $ab = 0.24$ , BCa CI [0.05 0.46]), as well as the R pSTG with the PCC-precuneus ( $ab = 0.24$ , BCa CI [0.04 0.45]) and with left superior lateral occipital cortex ( $ab = 0.30$ , BCa CI [0.11 0.46]); the left visual network with the precuneus: ( $ab = 0.24$ , BCa CI [0.08 0.41]) and the right visual network with the precuneus-PCC: ( $ab = 0.35$ , BCa CI [0.17 0.55]). One significant mediation effect is illustrated in figure 4 as an example. Other effects were similar, with no direct association between the engagement in activities index and naming accuracy, a significant negative association in the a and b path, and a significant indirect effect.

Analyses were repeated using years of education alone instead of the engagement in activities index, and the results remained similar in both groups.

Figure 20. – Illustration of the significant mediation effect in younger adults



Graph illustrating the significant mediation effect between the L IFG and PCC in younger adults, as an example for all other effects. There is no direct association between the engagement in activities index and naming accuracy  $c'$  path, a significant negative association in the  $a$  and  $b$  path, and a significant total indirect effect ( $c$  path). \*  $p < 0.05$  \*\*  $p < 0.001$

## Discussion

The main goal of this study was to explore, for the first time, the potential mechanistic role of functional connectivity in mediating the indirect effect of lifelong acquired experiences -such as education, occupation, and lifestyle- on naming accuracy. Results first demonstrate in both young and older adults a clear association between the posterior DMN functional decoupling and naming accuracy during task performance. An FC pattern specific to older adults revealed that high performing older adults rely more on the segregation of the PCC and motor control regions. In turn, younger adults with higher accuracy decouple the activity of the PCC with frontal, occipital, and temporal areas, core to the engagement in a naming task. The main result shows that in younger individuals, and not in older, the FC pattern supporting cognitive performance was also associated with quantitatively richer lifelong engagement in cognitive activities. The cognitive benefit from engaging in stimulating activities and the consequent shaping of the neurofunctional organization is thus evidenced in younger but not older adults.

## Functional connectivity and task performance

First, FC analyses confirmed the initial expectation that the posterior DMN (i.e., PCC and precuneus) plays a dynamic role during task execution, supporting performance by its negative synchronization with other brain regions in both younger and older adults. The involvement of the PCC decoupling in performance during task performance has a long history (Andrews-Hanna et al., 2007; Campbell, Grigg, Saverino, Churchill, & Grady, 2013; La et al., 2016; Persson, Lustig, Nelson, & Reuter-Lorenz, 2007; Sambataro et al., 2010; Vatansever et al., 2017). The PCC decoupling generally favors engagement to an externally focused task and is possibly involved in the retrieval of stored knowledge (Buckner, Andrews-Hanna, & Schacter, 2008). The precuneus structure is another core area of the posterior DMN (Cole, Smith, & Beckmann, 2010; Fransson & Marrelec, 2008) which functional segregation was previously demonstrated to correlate with memory scores, even after correcting for the effect of age (Sala-Llonch et al., 2015).

However, there are also striking differences in the segregation patterns of each age group.

In association with accuracy, the PCC-precuneus activity of younger adults decouples with a broad set of regions typically involved in controlled semantic processing and word retrievals, such as inferior frontal and superior temporal regions (Price, 2012).

In contrast, in older adults showing naming difficulty, there is an increased correlation between the PCC and speech motor regions (e.g., lower-performing older adults show positive correlation while higher-performing older adults show anti-correlation), as well as between the visual cortex and frontal motor areas, and the insula-cerebellum. The left visual cortex and frontal areas represent the classic visual pathway responsible for picture recognition and voluntary motor movements (Duffau, Moritz-Gasser, & Mandonnet, 2014). The insula and cerebellum are respectively involved in semantic processing and error detection in speech production, together acting at the interface between phonological and semantic processes (Ardila, Bernal, & Rosselli, 2014; Fiez, 2016; Riedel et al., 2015). Impairments to both insula and cerebellum can lead to the tip-of-the-tongue and phonological errors (Bernard & Seidler, 2014; Shafto & Tyler, 2014).

It may be hypothesized that older adults rely less on PCC segregation because their accumulated semantic knowledge allows them to process the semantic aspect of the task more automatically. Indeed, the PCC is well known for its active role in accessing prior verbal knowledge (Basso et al.,

2013; Binder, Desai, Graves, & Conant, 2009; Price, 2012; Yonelinas, Otten, Shaw, & Rugg, 2005). It was previously demonstrated that when access to semantic knowledge is relevant to the task, there is a greater default-executive coupling in older compared to younger adults (Adnan, Beaty, Silvia, Spreng, & Turner, 2019; Spreng et al., 2014). The fact that older adults rely on less widespread decoupling with language-related regions in contrast with younger adults may thus reflect their higher reliance on the PCC-language network connectivity to access to semantic knowledge. Meanwhile, in the context of general slower response times during naming in older adults (Feyereisen, Demaeght, & Samson, 1998; Thomas, Fozard, & Waugh, 1977), the critical decoupling between premotor regions and the PCC may well denote a motor control challenge resulting in a strong reliance on speech-motor control regions to reach naming performance in older adults (Tremblay, Sato, & Deschamps, 2017). Further investigation in a broad set of cognitive domains and task demands will be required to understand task-specific FC mechanisms.

### **Mediation of lifelong engagement in cognitive activities on cognitive performance through FC**

An indirect effect of reserve on accuracy was expected in young as well as older individuals, in line with the idea of a continuous beneficial effect of engagement in stimulating activities on brain function. However, in the present study, an association between lifelong engagement in cognitive activities and cognition was observed in younger adults only. The expression of reserve as measured by FC during task performance, thus appears age-specific.

Numerous potential explanations may justify the observation of reserve-related mechanisms through FC in younger adults only. It is not the first time that such finding is reported. Stern (Stern et al., 2008) also found a significant association with reserve in young individuals only, which led him to suggest a general neural instantiation of reserve in younger adults, irrespective of performance or task demand: a latent neural resource available for later use in challenging situations. In older age, reserve expression may indeed become dependent on the actual demand of the task, modulated by the capacity of the brain to cope with task demand (Cabeza et al., 2018; Reuter-Lorenz & Park, 2014; Stern et al., 2008). The impact of demand level is evidenced in

studies that compare healthy individuals with individuals presenting a clinical condition. A recent review noted that reserve-related compensatory mechanisms were more common in mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease in comparison with healthy aging (Anthony & Lin, 2018). In another study, the PCC decoupling was modulated by education in Alzheimer Disease patients, less so in patients with MCI, and absent in healthy subjects (Bozzali, Dowling, Serra, Spanò, et al., 2015). In the context of a preserved naming ability, as observed in the current sample of older adults, it might be the case that older adults do not require to exploit their reserve. In this view, the fact that the posterior DMN shows less critical decoupling in relation to task accuracy in older compared to younger adults may reflect an increased reliance on the posterior DMN to access previously stored knowledge. Older adults are known to benefit from previously accumulated semantic knowledge in a large variety of tasks, relying on quasi-automatic processes (Spreng & Turner, 2019). This hypothesis will require further comparison in the manifestation of reserve under different cognitive contexts and degrees of complexity.

An alternative explanation might be that reserve -as measured by classical proxies - builds in large part early adulthood, and a saturation point in the benefits of cognitive engagement is reached at some point in the course of aging. For example, early education is evidenced to contribute in large part to cognitive performance in later life by facilitating the brain's ability to form segregated functional groups (Jefferson et al., 2011; Marques et al., 2016). Meanwhile, longitudinal findings showed that high occupational complexity could not compensate for the effect of low early educational attainment (Dekhtyar et al., 2015; Thow et al., 2018). In this view, the neurofunctional benefit of engaging in stimulating activities is more likely observable in younger but not older adults, and the plateau effect may only be observed in middle-aged adults. Testing this hypothesis will require a lifelong perspective, with studies considering age as a continuous variable and using longitudinal designs in order to disentangle the complex relationships tying the reserve phenomenon to accuracy along the healthy adulthood continuum and in neurodegenerative disease.

In the present study, the use of a composite index was meant to account for numerous classical proxies of reserve, and the use of a single proxy did not change the overall outcome. However, the various proxy measures for lifelong engagement in cognitive activities may differ in their



association with cognitive function based on the domain assessed (Jones et al., 2011; Opdebeeck et al., 2015). It may be that the proxy measures for reserve used in the present study miss the essence of which lifelong experience supports the accuracy of older adults in a naming task. For example, a study recently found an impact of social leisure activities - and not individual activities - on naming response time, an effect partially mediated by brain activity (Hoyau et al., 2018). The respective contribution and critical level for various proxy measures of reserve will require further assessment of task performance in various cognitive domains.

## Conclusion

This study, based on the most recent knowledge on the reserve phenomenon, provided initial exploratory data regarding the indirect effect of lifelong engagement in cognitive activities on task accuracy through task-induced FC. While decoupling of the PCC was crucial to task accuracy in both age groups, the indirect impact of engagement activities was only demonstrated in younger adults. This study thus suggests that the beneficial effect of engagement in stimulating activities on task-induced FC is manifest at the younger end of the adulthood continuum, while in older adults, such effect is not observable when performing a simple naming task.

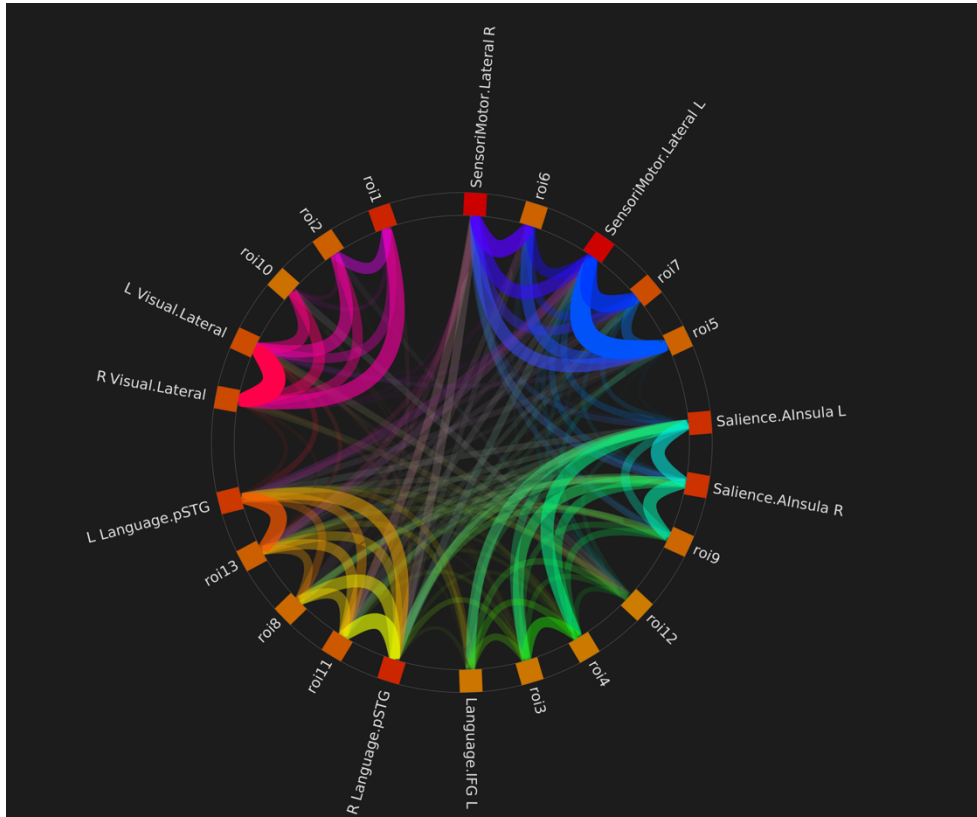


Figure 21. – Supplementary figure : Functional validation for the definition of the ROIs.

ROI 1 to 13 are the peak of activation extracted from group T-maps of the main task effect. The fully named networks are provided by the CONN toolbox. The hierarchical graph groups time-series that show a similar pattern of functional connectivity. For example, as expected, activity in roi1 (R visual occipital lobe) is very highly correlated with the CONN network “Right Visual Lateral”, less so with the “Left Visual Lateral” and not significantly with the “Sensorimotor Lateral Network”, suggesting a bilateral visual subnetwork.

## References

- Adnan, A., Beaty, R., Silvia, P., Spreng, R. N., & Turner, G. R. (2019). Creative aging: functional brain networks associated with divergent thinking in older and younger adults. *Neurobiology of Aging*, 75, 150–158.  
<https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2018.11.004>
- 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.
- Anthony, M., & Lin, F. (2018). A Systematic Review for Functional Neuroimaging Studies of Cognitive Reserve Across the Cognitive Aging Spectrum. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 33(8), 937–948. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx125>
- Antonenko, D., Brauer, J., Meinzer, M., Fengler, A., Kerti, L., Friederici, A. D., & Flöel, A. (2013). Functional and structural syntax networks in aging. *NeuroImage*, 83, 513–523.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.018>
- Ardila, A., Bernal, B., & Rosselli, M. (2014). The Elusive Role of the Left Temporal Pole (BA38) in Language: A Preliminary Meta-Analytic Connectivity Study. *International Journal of Brain Science*, 2014, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2014/946039>
- Arenaza-Urquijo, E. M., Landeau, B., La Joie, R., Mevel, K., Mézenge, F., Perrotin, A., ... Chételat, G. (2013). Relationships between years of education and gray matter volume, metabolism and functional connectivity in healthy elders. *NeuroImage*, 83, 450–457.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.053>
- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, 38(1), 95–113.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *Neuroimage*, 26(3), 839–851.
- Basso, G., Magon, S., Reggiani, F., Capasso, R., Monittola, G., Yang, F. J., & Miceli, G. (2013). Distinguishable neurofunctional effects of task practice and item practice in picture naming: A BOLD fMRI study in healthy subjects. *Brain and Language*, 126(3), 302–313.  
<https://doi.org/10.1016/j.bandl.2013.07.002>

- Bastin, C., Yakushev, I., Bahri, M. A., Fellgiebel, A., Eustache, F., Landeau, B., ... Salmon, E. (2012). Cognitive reserve impacts on inter-individual variability in resting-state cerebral metabolism in normal aging. *NeuroImage*, 63(2), 713–722. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.074>
- Behzadi, Y., Restom, K., Liu, J., & Liu, T. T. (2007). A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *Neuroimage*, 37(1), 90–101.
- Bernard, J. A., & Seidler, R. D. (2014). Moving forward: Age effects on the cerebellum underlie cognitive and motor declines. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 42, 193–207. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.02.011>
- Bilker, W. B., Hansen, J. A., Brensinger, C. M., Richard, J., Gur, R. E., & Gur, R. C. (2012). Development of abbreviated nine-item forms of the Raven's standard progressive matrices test. *Assessment*, 19(3), 354–369.
- 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>
- Bosch, B., Bartres-Faz, D., Rami, L., Arenaza-Urquijo, E. M., Fernandez-Espejo, D., Junque, C., ... Falcon, C. (2010). Cognitive reserve modulates task-induced activations and deactivations in healthy elders, amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex*, 46(4), 451–461.
- Bowles, N. L., Obler, L. K., & Albert, M. L. (1987). Naming Errors in Healthy Aging and Dementia of the Alzheimer Type. *Cortex*, 23(3), 519–524. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(87\)80012-6](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(87)80012-6)
- Bozzali, M., Dowling, C., Serra, L., Spanó, B., Torso, M., Marra, C., ... Cercignani, M. (2015). The impact of cognitive reserve on brain functional connectivity in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 44(1), 243–250. <https://doi.org/10.3233/JAD-141824>
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124(1), 1–38.
- Cabeza, R., Albert, M., Belleville, S., Craik, F. I., Duarte, A., Grady, C. L., ... Natasha Rajah, M. (2018). Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy

- ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, 19, 701–710. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0068-2>
- Campbell, K. L., Grigg, O., Saverino, C., Churchill, N., & Grady, C. L. (2013). Age differences in the intrinsic functional connectivity of default network subsystems. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5, 73. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00073>
- Campbell, K. L., & Schacter, D. L. (2016). Ageing and the resting state: is cognition obsolete? *Language, Cognition and Neuroscience*, 32(6), 661–668.
- Chan, M. Y., Alhazmi, F. H., Park, D. C., Savalia, N. K., & Wig, G. S. (2017). Resting-State Network Topology Differentiates Task Signals across the Adult Life Span. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 37(10), 2734–2745. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2406-16.2017>
- Cole, D. M., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2010). Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state fMRI data. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 4(April), 8. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00008>
- Damoiseaux, J. S., Beckmann, C. F., Arigita, E. J. S., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., ... Rombouts, S. A. R. B. (2008). Reduced resting-state brain activity in the “default network” in normal aging. *Cerebral Cortex*, 18(8), 1856–1864. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm207>
- Darby, R. R., Brickhouse, M., Wolk, D. A., Dickerson, B. C., & Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. Effects of cognitive reserve depend on executive and semantic demands of the task., 88 *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 794–802 (2017). BMJ Publishing Group Ltd. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-315719>
- Dekhtyar, S., Wang, H.-X., Scott, K., Goodman, A., Koupil, I., & Herlitz, A. (2015). A life-course study of cognitive reserve in dementia. From childhood to old age. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, in press, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.02.002>
- Dennis, E. L., & Thompson, P. M. (2014). Functional brain connectivity using fMRI in aging and Alzheimer’s disease. *Neuropsychology Review*, 24(1), 49–62. <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9249-6>

- Dickie, D. A., Shenkin, S. D., Anblagan, D., Lee, J., Blesa Cabez, M., Rodriguez, D., ... Wardlaw, J. M. (2017). Whole Brain Magnetic Resonance Image Atlases: A Systematic Review of Existing Atlases and Caveats for Use in Population Imaging. *Frontiers in Neuroinformatics*, 11, 1. <https://doi.org/10.3389/fninf.2017.00001>
- Duffau, H., Moritz-Gasser, S., & Mandonnet, E. (2014). A re-examination of neural basis of language processing: proposal of a dynamic hodotopical model from data provided by brain stimulation mapping during picture naming. *Brain and Language*, 131, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2013.05.011>
- Eickhoff, S. B., Thirion, B., Varoquaux, G., & Bzdok, D. (2015). Connectivity-based parcellation: Critique and implications. *Human Brain Mapping*, 36(12), 4771–4792.
- Fabiani, M. (2012). It was the best of times, it was the worst of times: A psychophysiology's view of cognitive aging. *Psychophysiology*, 49(3), 283–304. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01331.x>
- Feyereisen, P., Demaeght, N., & Samson, D. (1998). Why do picture naming latencies increase with age: General slowing, greater sensitivity to interference, or task-specific deficits? *Experimental Aging Research*, 24(1), 21–51. <https://doi.org/10.1080/036107398244346>
- Fiez, J. A. (2016). The cerebellum and language: Persistent themes and findings. *Brain and Language*, 161, 1–3. <https://doi.org/10.1016/J.BANDL.2016.09.004>
- Fleck, J. I., Kuti, J., Mercurio, J., Mullen, S., Austin, K., & Pereira, O. (2017). The Impact of Age and Cognitive Reserve on Resting-State Brain Connectivity. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 392. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00392>
- Fransson, P., & Marrelec, G. (2008). The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *Neuroimage*, 42(3), 1178–1184.
- Franzmeier, N, Caballero, M. Á. A., & Taylor, A. N. W. (2016). Resting-state global functional connectivity as a biomarker of cognitive reserve in mild cognitive impairment. *Brain Imaging and Behavior*. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9599-1>
- Franzmeier, Nicolai, Hartmann, J. C., Taylor, A. N. W., Caballero, M. Á. A., Simon-Vermot, L., Buerger, K., ... Ewers, M. (2017). Left frontal hub connectivity during memory

- performance supports reserve in aging and mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 59(4), 1381–1392. <https://doi.org/10.3233/JAD-170360>
- Fritsch, T., McClendon, M. J., Smyth, K. A., Lerner, A. J., Friedland, R. P., & Larsen, J. D. (2007). Cognitive Functioning in Healthy Aging: The Role of Reserve and Lifestyle Factors Early in Life. *The Gerontologist*, 47(3), 307–322. <https://doi.org/10.1093/geront/47.3.307>
- Geerligs, L., Maurits, N. M., Renken, R. J., & Lorist, M. M. (2014). Reduced specificity of functional connectivity in the aging brain during task performance. *Human Brain Mapping*, 35(1), 319–330. <https://doi.org/10.1002/hbm.22175>
- Geerligs, L., Tsvetanov, K. A., Cam-CAN, & Henson, R. N. (2017). Challenges in measuring individual differences in functional connectivity using fMRI: The case of healthy aging. *Human Brain Mapping*, 38(8), 4125–4156. <https://doi.org/10.1002/hbm.23653>
- Goodglass, H., Kaplan, E., & Weintraub, S. (1983). Boston naming test. *Lea & Febiger*.
- Habeck, C., Steffener, J., Barulli, D., Gazes, Y., Shaked, D., Salthouse, T., & Stern, Y. (2003). Making Cognitive Latent Variables Manifest : Distinct Neural Networks for Fluid Reasoning and Processing Speed, 1–10. <https://doi.org/10.1162/jocn>
- Hayes, A. F. (2017). Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach. Guilford Publications.
- Hoyau, E., Gigueux, M., Cousin, É., Fournet, N., Pichat, C., Jaillard, A., & Baciú, M. (2018). Effet des activités sociales de loisirs sur la dénomination orale d'objets lors du vieillissement sain Approche multimodale. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillissement*, 16(1), 96–105. <https://doi.org/10.1684/PNV.2017.0715>
- Hultsch, D. F., Hertzog, C., Small, B. J., & Dixon, R. a. (1999). Use it or lose it: engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging? *Psychology and Aging*, 14(2), 245–263. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.14.2.245>
- Jacobs, D. M., Sano, M., Dooneief, G., Marder, K., Bell, K. L., & Stern, Y. (1995). Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology*, 45(5), 957–962. <https://doi.org/10.1212/WNL.45.5.957>
- Jefferson, A. L., Gibbons, L. E., Rentz, D. M., Carvalho, J. O., Manly, J., Bennett, D. a., & Jones, R. N. (2011). A life course model of cognitive activities, socioeconomic status, education,

- reading ability, and cognition. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(8), 1403–1411. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03499.x>
- Jones, R. N., Manly, J., Glymour, M. M., Rentz, D. M., Jefferson, A. L., & Stern, Y. (2011). Conceptual and measurement challenges in research on cognitive reserve. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 17(4), 593–601. <https://doi.org/10.1017/S1355617710001748>
- Kong, R., Li, J., Orban, C., Sabuncu, M. R., Liu, H., Schaefer, A., ... Yeo, B. T. T. (2018). Spatial Topography of Individual-Specific Cortical Networks Predicts Human Cognition, Personality, and Emotion. *Cerebral Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy123>
- La, C., Garcia-Ramos, C., Nair, V. A., Meier, T. B., Farrar-Edwards, D., Birn, R., ... Prabhakaran, V. (2016). Age-Related Changes in BOLD Activation Pattern in Phonemic Fluency Paradigm: An Investigation of Activation, Functional Connectivity and Psychophysiological Interactions. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 110. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00110>
- LaBarge, E., Edwards, D., & Knesevich, J. W. (1986). Performance of normal elderly on the Boston Naming Test. *Brain and Language*, 27(2), 380–384. [https://doi.org/10.1016/0093-934X\(86\)90026-X](https://doi.org/10.1016/0093-934X(86)90026-X)
- Lee, D. H., Lee, P., Seo, S. W., Roh, J. H., Oh, M., Oh, J. S., ... Jeong, Y. (2019). Neural substrates of cognitive reserve in Alzheimer's disease spectrum and normal aging. *NeuroImage*, 186, 690–702. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2018.11.053>
- Marques, P., Soares, J. M., Magalhães, R., Santos, N. C., & Sousa, N. (2015). The Bounds Of Education In The Human Brain Connectome. *Scientific Reports*, 5(1), 12812. <https://doi.org/10.1038/srep12812>
- Marques, P., Moreira, P., Magalhães, R., Costa, P., Santos, N., Zihl, J., ... Sousa, N. (2016). The functional connectome of cognitive reserve. *Human Brain Mapping*, 37(9), 3310–3322.
- Mazaika, P. K., Hoeft, F., Glover, G. H., & Reiss, A. L. (2009). Methods and software for fMRI analysis of clinical subjects. *Neuroimage*, 47(Suppl 1), S58.
- Mazaika, P. K., Whitfield, S., & Cooper, J. C. (2005). Detection and repair of transient artifacts in fMRI data. *Neuroimage*, 26(Suppl 1), S36.



- Muschelli, J., Nebel, M. B., Caffo, B. S., Barber, A. D., Pekar, J. J., & Mostofsky, S. H. (2014). Reduction of motion-related artifacts in resting state fMRI using aCompCor. *NeuroImage*, 96, 22–35. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.03.028>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *Journal of American Geriatric Society*, 53(4), 695–699.
- Ng, K. K., Lo, J. C., Lim, J. K. W., Chee, M. W. L., & Zhou, J. (2016). Reduced functional segregation between the default mode network and the executive control network in healthy older adults: a longitudinal study. *Neuroimage*, 133, 321–330.
- Oh, H., Razlighi, Q. R., & Stern, Y. (2018). Multiple pathways of reserve simultaneously present in cognitively normal older adults. *Neurology*, 90(3), E197–E205. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004829>
- Opdebeeck, C., Martyr, A., & Clare, L. (2015). Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: a meta-analysis. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, (July 2015), 1–21. <https://doi.org/10.1080/13825585.2015.1041450>
- Perry, A., Wen, W., Kochan, N. A., Thalamuthu, A., Sachdev, P. S., & Breakspear, M. (2017). The independent influences of age and education on functional brain networks and cognition in healthy older adults. *Human Brain Mapping*, 1–67. <https://doi.org/10.1002/hbm.23717>
- Persson, J., Lustig, C., Nelson, J. K., & Reuter-Lorenz, P. A. (2007). Age Differences in Deactivation: A Link to Cognitive Control? *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(6), 1021–1032. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.6.1021>
- Preacher, K. J., & Hayes, A. F. (2008). Asymptotic and resampling strategies for assessing and comparing indirect effects in multiple mediator models. *Behavior Research Methods*, 40(3), 879–891. <https://doi.org/10.3758/BRM.40.3.879>
- 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>

- Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2014). How Does it STAC Up? Revisiting the Scaffolding Theory of Aging and Cognition. *Neuropsychology Review*, 24(3), 355–370.  
<https://doi.org/10.1007/s11065-014-9270-9>
- Riedel, M. C., Ray, K. L., Dick, A. S., Sutherland, M. T., Hernandez, Z., Fox, P. M., ... Laird, A. R. (2015). Meta-analytic connectivity and behavioral parcellation of the human cerebellum. *NeuroImage*, 117, 327–342. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2015.05.008>
- Roberts, P. M., & Doucet, N. (2011). Résultats du Boston Naming Test chez des adultes francophones de Québec. *Canadian Journal of Speech-Language Pathology and Audiology*, 35(3), 254–267.
- Sala-Llonch, R., Bartrés-Faz, D., & Junqué, C. (2015). Reorganization of brain networks in aging: a review of functional connectivity studies. *Frontiers in Psychology*, 6(May), 663.  
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00663>
- Salehi, M., Karbasi, A., Barron, D. S., Scheinost, D., & Constable, R. T. (2018). State-specific individualized functional networks form a predictive signature of brain state. *BioRxiv*, 372110.
- Salehi, M., Karbasi, A., Scheinost, D., & Constable, R. T. (2017). A submodular approach to create individualized parcellations of the human brain. In *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention* (pp. 478–485). Springer.
- Salthouse, T. A. (2014). Quantity and structure of word knowledge across adulthood. *Intelligence*, 46, 122–130. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2014.05.009>
- Sambataro, F., Murty, V. P., Callicott, J. H., Tan, H.-Y., Das, S., Weinberger, D. R., & Mattay, V. S. (2010). Age-related alterations in default mode network: impact on working memory performance. *Neurobiology of Aging*, 31(5), 839–852.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.022>
- Satterthwaite, T. D., Elliott, M. A., Gerraty, R. T., Ruparel, K., Loughead, J., Calkins, M. E., ... Wolf, D. H. (2013). An improved framework for confound regression and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data. *NeuroImage*, 64(1), 240–256. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.08.052>

- Scarmeas, N., & Stern, Y. (2003). Cognitive reserve and lifestyle. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 625–633.  
<https://doi.org/10.1076/jcen.25.5.625.14576>
- Scarmeas, N., Zarahn, E., Anderson, K. E., Habeck, C. G., Hilton, J., Flynn, J., ... Stern, Y. (2003). Association of Life Activities With Cerebral Blood Flow in Alzheimer Disease. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 60(3).
- Schneider-Garces, N. J., Gordon, B. a, Brumback-Peltz, C. R., Shin, E., Lee, Y., Sutton, B. P., ... Fabiani, M. (2010). Span, CRUNCH, and beyond: working memory capacity and the aging brain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(4), 655–669.  
<https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21230>
- Shafto, M. a, & Tyler, L. K. (2014). Language in the aging brain: the network dynamics of cognitive decline and preservation. *Science*, 346(6209), 583–588.  
<https://doi.org/10.1126/science.1254404>
- Siedlecki, K. L., Stern, Y., Reuben, A., Sacco, R. L., Elkind, M. S. V, & Wright, C. B. (2009). Construct validity of cognitive reserve in a multiethnic cohort: The Northern Manhattan Study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(04), 558–569.
- Smith, S. M., Nichols, T. E., Vidaurre, D., Winkler, A. M., Behrens, T. E. J., Glasser, M. F., ... Miller, K. L. (2015). A positive-negative mode of population covariation links brain connectivity, demographics and behavior. *Nature Neuroscience*, (September), 1–7.  
<https://doi.org/10.1038/nn.4125>
- Sporns, O. (2014). Contributions and challenges for network models in cognitive neuroscience. *Nat Neurosci*, 17(5), 652–660. <https://doi.org/10.1038/nn.3690>
- Spreng, R. N., DuPre, E., Selarka, D., Garcia, J., Gojkovic, S., Mildner, J., ... Turner, G. R. (2014). Goal-congruent default network activity facilitates cognitive control. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(42), 14108–14114.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2815-14.2014>
- Spreng, R. N., & Turner, G. R. (2019). The Shifting Architecture of Cognition and Brain Function in Older Adulthood. *Perspectives on Psychological Science*, 14(4), 523–542.  
<https://doi.org/10.1177/1745691619827511>

- Steffener, J., Barulli, D., Habeck, C., & Stern, Y. (2014). Neuroimaging explanations of age-related differences in task performance. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 46.  
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00046>
- Steffener, J., Habeck, C. G., & Stern, Y. (2012). Age-Related Changes in Task Related Functional Network Connectivity. *PLoS ONE*, 7(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044421>
- Steffener, J., & Stern, Y. (2012). Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1822(3), 467–473.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.09.012>
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015–2028.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer’s disease. *The Lancet Neurology*.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)
- Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E. M., Bartrés-Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M., Chetelat, G., ... Vuoksimaa, E. (2018). Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer’s & Dementia*.  
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.219>
- Stern, Y., Zarahn, E., Habeck, C., Holtzer, R., Rakitin, B. C., Kumar, A., ... Brown, T. (2008). A common neural network for cognitive reserve in verbal and object working memory in young but not old. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 18(4), 959–967.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhm134>
- Thomas, J. C., Fozard, J. L., & Waugh, N. C. (1977). Age-Related Differences in Naming Latency. *The American Journal of Psychology*, 90(3), 499. <https://doi.org/10.2307/1421880>
- Thow, M. E., Summers, M. J., Saunders, N. L., Summers, J. J., Ritchie, K., & Vickers, J. C. (2018). Further education improves cognitive reserve and triggers improvement in selective cognitive functions in older adults: The Tasmanian Healthy Brain Project. *Alzheimer’s & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 10, 22–30.  
<https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.08.004>

- Tremblay, P., Sato, M., & Deschamps, I. (2017). Age differences in the motor control of speech: An fMRI study of healthy aging. *Human Brain Mapping, 38*(5), 2751–2771.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.23558>
- Turner, G. R., & Spreng, R. N. (2015). Prefrontal Engagement and Reduced Default Network Suppression Co-occur and Are Dynamically Coupled in Older Adults: The Default–Executive Coupling Hypothesis of Aging. *Journal of Cognitive Neuroscience, 27*(12), 2462–2476. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00869](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00869)
- United Nations. (2015). *World Population Ageing* United Nations.
- Valenzuela, M. J., & Sachdev, P. (2005). Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychological Medicine, 36*(04), 441. <https://doi.org/10.1017/S0033291705006264>
- Vatansever, D., Wang, H.-T., Mollo, G., Sormaz, M., Murphy, C., Karapanagiotidis, T., ... Bzdok, D. (2017). Varieties of semantic cognition revealed through simultaneous decomposition of intrinsic brain connectivity and behaviour. *NeuroImage, 158*, 1–11.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.06.067>
- Verhaegen, C., & Poncelet, M. (2013). Changes in naming and semantic abilities with aging from 50 to 90 years. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS, 19*(2), 119–126. <https://doi.org/10.1017/S1355617712001178>
- Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn : A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connectivity, 2*(3), 125–141.  
<https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073>
- WHO | What is Healthy Ageing? (2018). Retrieved February 8, 2018, from <http://www.who.int/ageing/healthy-ageing/en/>
- 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>
- Yonelinas, A. P., Otten, L. J., Shaw, K. N., & Rugg, M. D. (2005). Separating the brain regions involved in recollection and familiarity in recognition memory. *Journal of Neuroscience, 25*(11), 3002–3008.

Zhu, D., Zhang, T., Jiang, X., Hu, X., Chen, H., Yang, N., ... Liu, T. (2013). Fusing DTI and fMRI data: A survey of methods and applications. *NeuroImage*, 102, 184–191.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.09.071>

# Chapitre 5 – Discussion générale et conclusion

## 1. Synthèse des résultats principaux

Dans le contexte d'une société vieillissante, une meilleure compréhension des mécanismes neurofonctionnels sous-tendant une cognition en santé est cruciale. Les mesures de connectivité fonctionnelle promettent d'être un outil utile pour observer les phénomènes en jeu à l'échelle du cerveau, mais il manque d'études s'intéressant aux habiletés cognitives préservées et prenant en compte les facteurs environnementaux et intrinsèques qui sont connus pour influencer l'organisation fonctionnelle du cerveau des aînés. Une telle exploration contribuera à la définition des patrons neurofonctionnels sous-tendant une cognition en santé chez les aînés.

Dans cette thèse, l'effet de l'âge sur la connectivité fonctionnelle a dans un premier temps été comparé durant trois tâches lexico-sémantiques et un état de repos. Les résultats soulignent que l'état mental induit par le contexte d'une tâche génère des patrons d'effet de l'âge distincts, suivant un gradient cohérent avec le contenu cognitif de chaque paradigme d'acquisition. Ce résultat a été validé par une étude de reproductibilité intra- et inter-tâches, suggérant un phénomène robuste. La FC basée sur une tâche expérimentale offre donc une fenêtre d'exploration distincte du RS. Cette découverte a justifié le choix d'une tâche pour identifier les patrons neurofonctionnels caractéristiques d'une tâche préservée.

Dans un deuxième temps, une tâche de dénomination d'image a été utilisée pour extraire les patrons neurofonctionnels sous-tendant l'accomplissement réussi de la tâche d'une part chez les jeunes et d'autre part chez les aînés. Cette deuxième étude manipulait aussi la fréquence lexicale, afin d'évaluer l'impact de la demande intrinsèque à la tâche sur les patrons neurofonctionnels. Les aînés apparaissent ségréger davantage les régions canoniques du langage et s'appuyer sur des réseaux non sollicités par les jeunes, comme des régions motrices et sémantiques. Une faible interaction entre l'âge et le niveau de complexité est constaté, et aucune preuve d'une sollicitation de processus de contrôle cognitif général n'est avancée, suggérant des processus spécifiques à la tâche chez les aînés.

Enfin, dans la troisième étude, la même tâche de dénomination d'images a été utilisée pour explorer les liens directs et indirects entre performance, connectivité fonctionnelle et participation à des activités stimulantes. Il est démontré que la performance cognitive des jeunes comme des âgés dépend majoritairement de la capacité du PCC, dans le DMN, à se désengager durant la tâche. Les régions impliquées sont toutefois distinctes selon l'âge, les aînés les plus performants reposant sur le découplage de régions motrices de la parole, alors que les jeunes dépendent du découplage d'une vaste réseau typiquement impliqué dans les processus lexico-sémantique. Chez les jeunes, le découplage du PCC apparaît impliqué dans la relation indirecte entre expériences de vie et performance à la tâche. Un tel effet de médiation n'est cependant pas significatif chez les aînés, suggérant que des facteurs spécifiques à l'âge, et potentiellement à la tâche, sont en jeu dans l'expression neurale du phénomène de réserve.

## 2. Architecture fonctionnelle des habiletés lexico-sémantique chez les aînés

### Patrons généraux de connectivité fonctionnelle chez les aînés

Les patrons observés durant la tâche font partiellement écho aux précédentes études de FC, mais l'utilisation de tâches préservées semble induire des particularités. La littérature des différences de FC liées au vieillissement rapporte deux résultats récurrents, soit l'augmentation inter-réseaux et la diminution intra réseaux. En utilisant une analyse basée sur des « sources » (seed-based FC), des résultats similaires sont rapportés dans les deux premières études.

Dans la première étude, une **diminution de FC est observée au sein de chaque région d'intérêt** (une diminution intra-voxels) **et entre régions d'intérêt du réseau du langage**. Dans la deuxième étude aussi, le cortex préfrontal inférieur des aînés présente une moindre FC avec le cortex temporal postérieur, deux régions canoniques du réseau du langage. La diminution de FC intra- n'est toutefois pas systématique : elle est moins remarquable durant la tâche de dénomination que durant les autres tâches, ceci à travers l'étude un et deux qui utilisaient pourtant des méthodes et des échantillons différents. Cette observation pourra mieux être mise en perspective par des



méthodes testant spécifiquement la FC entre réseaux (p.ex. ROI to ROI, network analysis) et pourrait indiquer soit un effet spécifique à l'activité cognitive (nommer des images) ou un simple impact du mode de réponse (p.ex. : réponse à voix haute et moyens subséquemment utilisés pour réduire les artéfacts de mouvement).

Les aînés présentent aussi une **connectivité augmentée avec des régions n'appartenant pas au réseau canonique de langage**, ce qui était aussi attendu au regard des études précédentes basées sur la FC (Chan et al., 2017; Geerligs, Maurits, Renken, & Lorist, 2014 ; Sambataro et al., 2010). En particulier, les augmentations de FC avec l'âge concernent d'une part les régions postérieures visuo-sémantiques et de contrôle moteur, dans les études un et deux. L'augmentation de la connectivité postérieure était déjà rapportée lors d'études utilisant des tâches de langage, en activation comme en FC (Hoyau et al., 2017; Lacombe et al., 2015; Marsolais et al., 2014) et interprétée dans le contexte d'une plus forte implication du système sémantique. L'augmentation de connectivité avec le cervelet et les régions motrices frontales et pariétales constituent toutefois une nouvelle observation, qui va dans le sens d'une dépendance majorée aux régions de contrôle moteur pour l'accomplissement de tâches exigeant une réponse verbale. Ceci fait écho aux travaux ayant démontré une moindre efficacité des processus phonologique et de production de la parole dans le vieillissement (Burke & Shafto, 2004; Tremblay, Deschamps, & Gracco, 2016; Tremblay, Dick, & Small, 2013), en lien avec la théorie du déficit de transmission (MacKay & Burke, 1990) et dans le contexte plus général d'un affaiblissement des ressources sensorielles (Salthouse, Hancock, Mein, & Hambrick, 1996). Les aînés semblent donc utiliser à la fois un circuit central plus ségrégué et l'implication de régions additionnelles par rapport aux jeunes, durant l'accomplissement d'une tâche lexico-sémantique.

### **Association des patrons de connectivité fonctionnelle avec la performance cognitive**

Ce travail a souligné, à travers quatre tâches, une préservation de la justesse des réponses des aînés durant des tâches lexico-sémantiques. Les modèles neurocognitifs du vieillissement ont toutefois été construits majoritairement à partir de l'observation d'habiletés déclinantes, et les

conséquentes divergences seront discutées dans la prochaine section. Dans le contexte d'une performance comparable entre jeunes et âgés, aucune interaction entre l'âge, la performance et les patrons de FC n'a pu être démontrée (étude un). L'étude 3 a cependant permis de mettre à jour les patrons neurofonctionnels intra-groupes en lien avec la performance en dénomination : chez les jeunes comme chez les aînés, la performance est associée au **découplage de régions postérieures du DMN**, comme le PCC et le précunéus. Le découplage du DMN postérieur avec d'autres réseaux fonctionnels était déjà reconnu comme crucial pour la performance cognitive (Amer, Anderson, Campbell, Hasher, & Grady, 2016; Avelar-Pereira et al., 2017; Chan et al., 2014; Dixon et al., 2017; Geerligts et al., 2014; Spreng et al., 2017; Steffener, Habeck, & Stern, 2012; Varangis et al., 2019). La synchronisation de l'activité du DMN s'étendrait toutefois au-delà de l'effet général induit par l'accomplissement d'une tâche (p.ex. : attention centrée sur le contexte induit) et pourrait être en lien avec les processus cognitifs spécifiquement requis pour réussir l'activité cognitive induite (Spreng et al., 2018; Steffener et al., 2012). Aussi, puisque les processus cognitifs pour une tâche donnée sont potentiellement différents entre jeunes et âgés (Amer et al., 2016; Baciú et al., 2016; Lacombe et al., 2015; Methqal et al., 2017; Spreng et al., 2018), il serait attendu que les patrons de FC du DMN avec les autres réseaux fonctionnels varient selon l'âge. C'est le patron mis en avant dans la troisième étude: la performance des jeunes dépend d'une précise coordination entre le DMN et diverses régions centrales aux processus lexico-sémantiques (p.ex. : le cortex fronto-orbital bilatéral, le pars triangularis du cortex préfrontal inférieur, le pôle temporal), alors que la performance des aînés est associée à la ségrégation d'un territoire spatialement plus circonscrit et représentatif de régions visuelles (p.ex. : occipitales) et du contrôle moteur de la parole (p.ex. : gyrus pré-post-central). Il est hypothétique mais frappant de constater que les régions concernées reflètent à la fois les faiblesses dans le traitement phonologique des aînés et -en contraste- les connaissances sémantiques plus riches chez les personnes âgées par rapport aux jeunes. Ainsi, dans le contexte d'une performance stable avec l'âge, on observe peu d'association en interaction avec l'âge. À l'inverse, la performance est associée à une organisation fonctionnelle propre à l'âge et à la tâche, en particulier dans l'interaction entre le DMN postérieur et les régions liées à la tâche.

## Les processus neurofonctionnels lexico-sémantiques au sein des cadres conceptuels

La majorité des travaux qui alimentent les cadres conceptuels du vieillissement neurocognitif utilisent des tâches qui exploitent des compétences en déclin. Dans le contexte d'une performance comparable entre les adultes plus jeunes et plus âgés, les résultats présentés jettent un nouvel éclairage sur **l'organisation neurofonctionnelle qui supporte la fonction cognitive à un âge plus avancé.**

Tel qu'énoncé plus haut, nos résultats reproduisent la moindre synchronie de l'activité entre régions fonctionnellement liées en parallèle d'augmentations entre régions hors réseau prototypique, chez les aînés comparativement aux adultes jeunes. Ce type de patron a été interprété comme le reflet de capacités cognitives déclinantes chez les aînés, sous l'influence d'un phénomène de dédifférenciation, ou comme mécanisme compensatoire lorsque la performance est équivalente ou améliorée chez les personnes âgées, et parfois même lorsque la performance n'est pas améliorée (Cabeza et al., 2016; Grady, 2012; Park & Reuter-Lorenz, 2009; Sala-Llonch et al., 2015). Il est toutefois convenu de manière consensuelle qu'un phénomène compensatoire ne devrait être évoqué que lorsqu'un lien associatif, idéalement causal, peut être démontré entre les patrons cérébraux et la performance (Cabeza et al., 2018; Stern, Arenaza-Urquijo, et al., 2018).

Le **phénomène de dédifférenciation** s'inscrirait dans le contexte d'une diminution généralisée des ressources structurelles, neurales et cognitives (Andrews-Hanna et al., 2007) et serait réputé nuire aux performances cognitives (Park & Reuter-Lorenz, 2009), même lorsque des scores offline sont utilisés de manière combinée à des mesures en RS (Andrews-Hanna et al., 2007b; Damoiseaux et al., 2008; Jockwitz et al., 2017; Onoda, Ishihara, & Yamaguchi, 2012). Bien qu'une moindre connectivité entre régions dites spécialisées pour le langage est observée chez les aînés en comparaison des adultes jeunes dans la première et deuxième étude, les performances sont comparables et ne corrèlent pas avec les patrons de FC. Les présents résultats ne coïncident donc pas avec un phénomène de dédifférenciation au sens d'une moindre efficacité neurale et cognitive.

Les résultats des présents travaux ne s'arriment pas non plus strictement avec la description d'un **phénomène compensatoire général**, tel que défini par la sollicitation de processus de contrôle

cognitif généraux en soutien à la performance (Cabeza, 2002; Davis et al., 2008; Park & Reuter-Lorenz, 2009), communément les régions frontales majoritairement. On note bien dans la première étude, et en particulier pour les tâches de synonymes et antonymes, une augmentation des liens fronto-pariétaux -connus pour leur rôle de soutien « top-down », général au domaine (Campbell & Tyler, 2018) - mais ce patron de FC s'avère sans interaction avec la performance et n'est pas reproduit durant la tâche de dénomination (étude un, deux et trois). Alternativement, un mécanisme compensatoire pouvait être attendu sous la forme d'une augmentation de l'interaction avec des régions liées au traitement sémantique, particulièrement la mémoire sémantique. Les résultats ne révèlent pas d'implication majorée de régions typiques du réseau sémantique - comme ceci a été rapporté pour le cortex temporal antérieur ou médian (Chan et al., 2017; Hoyau, Roux-Sibilon et al., 2018) ou le PCC (Spreng et al., 2018)- mais d'autres régions connues pour leur implication sémantique montrent toutefois une augmentation de FC chez les aînés, comme les régions temporales et occipitales en charge du traitement visuo-sémantique dans la première étude (reconnaissance de l'image, identification de l'entité sémantique) (Price, 2012). Par ailleurs, des régions en charge du contrôle moteur de la parole (étude un et deux) ont aussi montré une augmentation de FC durant la tâche de dénomination. Toutefois, aucune de ces augmentations ne présentait d'association significative avec la performance (étude un et trois). En l'absence d'effet significatif, **on ne peut toutefois pas statuer sur l'absence de tels phénomènes compensatoires**. Il reste par exemple possible que ces processus ne s'expriment pas à travers les mesures de FC parce qu'ils sont majoritairement automatisés durant une tâche de dénomination aux performances préservées. On observe en effet une faible variabilité inter-groupes dans les mesures de performance. Les aînés ne présentent pas de difficulté particulière à répondre avec justesse lors de la tâche, en concordance avec le fait que les connaissances sémantiques sont généralement préservées avec l'âge. Un effet de cohorte n'est pas exclu pour expliquer la performance des aînés, en particulier sur une tâche dont les stimuli ont été élaborés en 1983 (Goodglass, Kaplan, & Weintraub, 1983). Dans tous les cas, les aînés, en moyenne, n'atteignent probablement pas le seuil maximum de leurs capacités et adaptent leur fonctionnement neural à la tâche sans impact majeur sur la FC (Cabeza et al., 2018). Ceci fait écho aux observations de l'équipe de Tyler selon laquelle l'observation de patrons compensatoires liés à l'âge ont tendance à être réduits lorsque la

complexité est contrôlée (Campbell & Tyler, 2018). D'ailleurs, en dehors des particularités décrites précédemment (ségrégation et augmentation avec des régions liées au traitement sémantique et moteur), on observe des patrons neurofonctionnels largement similaires entre jeunes et âgés. Aussi, l'effet de la complexité dans l'étude deux apparaît circonscrit à quelques régions seulement. Ces résultats, combinés à une performance comparable entre jeunes et âgés, suggère des processus neurofonctionnels globaux similaires et réduit la probabilité de pouvoir identifier des différences significatives entre groupes.

Au-delà des similitudes constatées entre jeunes et âgés, on note toutefois des patrons d'interactivité fonctionnelle spécifiques aux aînés. Il apparaît donc que certaines interactions entre régions tiennent un rôle particulier dans l'accomplissement d'une activité cognitive généralement réussie. Dans le contexte où la performance comportementale est préservée, l'absence d'effet significatif d'interaction entre l'âge et la performance, à travers l'étude un et trois, pourrait en effet indiquer des **processus automatisés**, soit une capacité et une efficacité préservées sur des tâches réussies. C'est aussi ce que semble indiquer la deuxième étude, qui indique une plus grande ségrégation et spécialisation des régions impliquées dans le traitement sémantique chez les aînés en comparaison des jeunes. Ces observations, incohérentes avec la définition habituelle de la compensation, rappellent davantage le concept d'efficacité neurale (Barulli & Stern, 2013). Les processus neurofonctionnels supportant les processus lexico-sémantiques pourraient être davantage spécialisés chez les aînés (Baciu et al., 2016; Lacombe et al., 2015; Methqal et al., 2019) probablement grâce à des connaissances sémantiques en perpétuelle croissance (Salthouse, 2014; Verhaegen & Poncelet, 2013). Les réseaux sémantiques sont en effet suspectés progressivement évoluer avec l'expérience acquise et d'être résilient face à l'effet de l'âge (Tyler 2014) ou de la pathologie (McDonough 2016). L'intégrité de la matière blanche pourrait aussi contribuer à cette efficacité : l'intégrité macrostructurelle du faisceau arqué (utilisé par les auteurs comme mesure de réserve cérébrale) a été positivement corrélée aux mesures du vocabulaire avec l'âge, alors que la détérioration microstructurelle du même faisceau n'avait pas d'impact (Teubner-Rhodes et al., 2016). Quoique le concept d'efficacité reste mal défini (Poldrack, 2015), il mérite sans doute un intérêt pour l'interprétation des phénomènes neurofonctionnels observés chez les aînés durant

une tâche préservée. La notion d'efficacité apparaît particulièrement pertinente dans le contexte où les ressources neurales et physiologiques déclinent avec le vieillissement, générant un constant besoin de maximiser l'allocation des ressources disponibles aux besoins et au contexte (Chen, Hall, & Chklovskii, 2006). Antonenko et Floël (2014) résument bien la nécessaire interaction entre régions fonctionnellement liées et la ségrégation des régions non spécifiquement utiles à la tâche pour le maintien des habiletés cognitives dans le vieillissement (Antonenko & Floël, 2014).

### **Considérations sur l'interprétation des mesures de FC en lien avec la performance cognitive**

Malgré tout l'intérêt qu'ils ont suscité dans la littérature en neurosciences des dernières années, la définition opératoire des **phénomènes de compensation** méritera un raffinement sur la base de multiples manipulations, pour mieux identifier les régions sollicitées, les liens avec la performance cognitive et les conditions qui génèrent un tel processus. Des indices pointent vers une redistribution flexible de l'implication de diverses régions fonctionnellement liées. Par exemple, en utilisant une méthode de lésion virtuelle basée sur la stimulation magnétique trans-crânienne, il est démontré qu'une double lésion (p.ex. le cortex préfrontal et le gyrus angulaire) induit une baisse marquée de performance, alors qu'une lésion unique, dans une de ces régions seulement, amène une augmentation de l'activité dans l'autre région et n'entraîne conséquemment qu'une faible baisse des performances sémantiques (Hartwigsen, 2018). Ceci démontre bien que la capacité fonctionnelle d'une région dépend de l'intégrité fonctionnelle d'autres régions dans le même réseau ; et que la compensation peut prendre des formes inattendues.

Il est important de rappeler que la **signification neurofonctionnelle d'une augmentation de la FC** n'est pas encore bien comprise. Il est suspecté qu'une FC augmentée représente une organisation plus riche (Ferreira & Busatto, 2013) puisqu'une baisse de FC entraînerait un déficit dans le transfert de l'information et affecterait négativement la performance cognitive (Damoiseaux et al., 2008; Geerligts et al., 2014; Onoda et al., 2012). A contrario, l'étude des corrélats neurofonctionnels de l'apprentissage tend à démontrer qu'une FC diminuée indique une plus grande efficacité (Doyon et al., 2009; Ghazi Saidi et al., 2013). Notons toutefois que le concept d'efficacité dans les études utilisant l'imagerie cérébrale manque cruellement de validation empirique et peut mener

à des interprétations évasives, en particulier à partir d'une comparaison inter-groupe (Poldrack, 2015). Par ailleurs, la grande variabilité comportementale (Lindenberger & von Oertzen, 2006) et neurofonctionnelle (Eavani et al., 2018) qui caractérise le vieillissement peut avoir réduit la probabilité de découvertes significatives. Cette étude souligne toutefois que les interprétations doivent crucialement être arrimées avec les performances cognitives comportementales, idéalement online (Campbell & Schacter, 2016) avant de suspecter un mécanisme de réorganisation généralement nuisible à la cognition des aînés. Les observations devront être validées à travers divers états cognitifs avant de statuer sur les liens entre performance et FC.

**En somme**, et malgré les limitations intrinsèques aux présentes études comme aux outils d'imagerie cérébrale en général, de complexes phénomènes adaptatifs sont en jeu lors du vieillissement en santé. L'architecture fonctionnelle des aînés se caractérise en effet par une fine orchestration d'augmentations et de diminutions des interactions entre régions durant l'accomplissement de tâches lexico-sémantiques, suggérant que certains processus sont plus automatisés ou efficaces chez les aînés. Dans le contexte d'habiletés langagières préservées, les modèles théoriques disponibles rendent toutefois peu compte de cette fine orchestration entre gains et pertes.

### **3. Connectivité des régions langagières dans le vieillissement : processus transversaux ou spécifiques à la tâche ?**

#### **Différences entre états cognitifs : état de repos versus tâches lexico-sémantiques**

À travers les deux premières études, et sur la base de deux échantillons différents, l'effet de l'âge induit des  **patrons neurofonctionnels distincts selon l'état cognitif**  lors de l'acquisition. La première étude a en outre intégré une analyse de reproductibilité des effets de l'âge intra- et inter-états

cognitifs, confirmant la plus grande similarité des effets entre les tâches de vocabulaire par rapport au repos. De plus, les résultats de la première étude indiquent de faibles différences liées à l'âge dans la connectivité du DMN durant les tâches, moindres que durant le RS. Ce résultat contraste avec les nombreux rapports de différences marquées pour le DMN, parfois interprété comme un trait spécifique du vieillissement cérébral (Sala-Llonch et al., 2015; Mak, 2017). Quoiqu'on ne puisse l'avérer ici, ceci pourrait hypothétiquement indiquer que le DMN est fonctionnellement lié aux processus liés à la tâche chez les aînés, engendrant l'inclusion du DMN dans le circuit lié à la tâche (Spreng & Schacter, 2012, Grady et al., 2016). Aussi, les deux premières études suggèrent une stratégie plus économe chez les aînés, reposant sur des réseaux plus ségrégués, ce qui est contraire aux attentes d'une dédifférenciation généralisée dans le vieillissement. Ces discordances font écho aux récents débats entourant l'utilisation du RS pour étudier des processus comportementaux (Campbell & Schacter, 2016; Davis, Stanley, Moscovitch, & Cabeza, 2017; Geerligts & Tsvetanov, 2016; Iordan & Reuter-Lorenz, 2017). Plusieurs études ont en effet avancé que l'effet de l'âge ne se compare pas systématiquement d'un état mental à l'autre et que des processus dynamiques existent en lien avec l'activité cognitive spécifiquement induite. Bien que le RS s'avère utile pour décrire des phénomènes généraux, potentiellement représentatifs de la moyenne des multiples possibilités de configuration induites par des états cognitifs distincts, il ne peut être considéré comme un trait généralisable.

### **L'effet de la demande intrinsèque de la tâche**

Le niveau de demande de l'activité cognitive induite est réputé induire une modulation sélective des régions impliquées dans la tâche. Ceci a été démontré en analysant les patrons d'amplitude d'activation comme la connectivité fonctionnelle, en comparant un état de repos et différents niveaux de complexité (Gerchen & Kirsch, 2017; Hearne et al., 2017). Ces études ont largement souligné l'impact du niveau de demande cognitive générale et exécutive – s'exprimant surtout par des augmentations de FC dans des régions de contrôle cognitif. En contraste, peu de différences (notamment entre régions canoniques du langage) étaient observés sur une tâche visant des habiletés préservées (Campbell & Tyler, 2018), comme c'est le cas ici. Toutefois, c'est à notre



connaissance la première fois que l'effet de fréquence lexicale est évalué en connectivité fonctionnelle chez des aînés. Ceci constitue un pas supplémentaire vers une distinction entre phénomènes spécifiques à la tâche et phénomènes généraux aux domaines. Un critère psycholinguistique (productivité lexicale) a auparavant été utilisé sur une tâche de fluence verbale (Marsolais et al., 2014), révélant une interaction entre l'effet de l'âge et de la complexité sur les patrons de FC de régions postérieures. Avec les présents résultats (étude 2), ces preuves naissantes tendent à indiquer que l'effet de la complexité pourrait dépendre de la nature de la complexité, et que les régions en charge du contrôle cognitif ne sont pas systématiquement impliquées chez les aînés. Tyler (Campbell & Tyler, 2018) a déjà avancé l'hypothèse que les réseaux généraux aux domaines cognitifs ne sont pas une entité fixe et unique: les patrons neurofonctionnels invoqués reflètent des composantes spécifiques à l'activité cognitive, rappelant la notion de réseau secondaire ou alternatif évoqués par Cabeza et collaborateurs (2018) et mis en avant par des études de lésion virtuelle (Hartwigsen, 2018). Considérant **les processus cognitifs distincts** qu'utilisent les aînés pour accomplir une tâche, il est envisageable que les patrons neurofonctionnels associant avec la complexité soient eux aussi spécifiques aux demandes de la tâche comme à l'âge. Persson et al. (2004), notent par exemple lors d'une tâche verbale que les jeunes comme les aînés activent plusieurs régions additionnelles dans la condition difficile de sélection verbale, suggérant un effet de la complexité à tout âge, mais des mécanismes stratégiques différents selon les expertises.

**En somme**, les aînés apparaissent utiliser des processus cognitifs distincts des jeunes pour accomplir une activité lexico-sémantique. Ces processus apparaissent efficaces dans le contexte d'une tâche lexico-sémantique, même lorsque la demande intrinsèque de la tâche augmente (comme avec le niveau de fréquence lexicale). Les précédents modèles suggérant un effet global et systématique de la demande liée à une tâche apparaissent conséquemment incomplets pour décrire les processus en jeu dans le large spectre des activités cognitives. Aussi, l'utilisation complémentaire du RS et de la manipulation expérimentale de l'état cognitif apparaît nécessaire pour l'avancée des connaissances.

## 4. Relations entre expériences de vie, connectivité fonctionnelle et habiletés lexico-sémantiques

### Réserve neurocognitive et continuum de vie

Dans une tentative d'éclairer les possibles raisons d'un maintien relatif des performances lexico-sémantiques dans le vieillissement, la première et la troisième étude visaient l'exploration des associations avec des marqueurs de réserve. Les phénomènes liés au concept de réserve ont suscité de nombreux intérêts parmi les neuroscientifiques durant les 20 dernières années. Quoique des efforts aient eu lieu dernièrement pour parvenir à un consensus sur les définitions entourant un tel concept (Cabeza et al. 2018), des divergences demeurent (Stern et al., 2019). En particulier, peu d'informations sont encore disponibles sur les mécanismes opérationnels de la réserve. La troisième étude constitue donc une première étape dans l'exploration de l'hypothèse d'une expression neurofonctionnelle d'un phénomène de réserve, en lien avec la performance lexico-sémantique. Sur la base de la massive littérature sur l'expression du phénomène de réserve en support à la performance et en réaction au déclin neural et cognitif, l'hypothèse initiale prédisait une expression majorée de la réserve chez les aînés, ou du moins égale entre jeunes et aînés. Toutefois, dans le contexte d'une performance égale entre jeunes et aînés, l'effet indirect des expériences de vie sur la performance, mesuré par la FC, n'apparaît **significatif que chez les jeunes adultes** (étude trois) et sans interaction avec l'âge (étude un).

Chez les **jeunes adultes**, le fait que les régions du DMN (découplage du PCC et du précunéus avec un système typiquement langagier dans la troisième étude) soient plus particulièrement impliqués dans la relation entre réserve et performance chez les jeunes pourrait être le reflet d'un **processus spécifique à la tâche**, reflet de la capacité du cerveau à s'organiser de manière spécialisée en ségrégant les régions utiles à la tâche. L'impact du nombre d'années de scolarisation a été particulièrement décrit (Meng & D'Arcy, 2012) en lien avec un volume cérébral, un métabolisme et une connectivité fonctionnelle plus importants dans certaines aires, supportant une meilleure connectivité fonctionnelle (Arenaza-Urquijo et al., 2013). Il a déjà été suggéré que l'expression neurofonctionnelle du phénomène de réserve serait spécifique à la tâche (Bosch et al., 2010; Darby

et al., 2017; Hoyau, Gigueux, et al., 2018). Bien que l'idée d'une réserve dont l'expression neurofonctionnelle est transversale à tous les contextes cognitifs est attirante, cette hypothèse n'a été explorée que par une étude à travers un nombre significatif de tâches cognitives (Stern, Gazes, Razlighi, Steffener, & Habeck, 2018). Dans cette étude, bien qu'un ensemble de régions (surtout fronto-pariétales, soit de contrôle cognitif et sensorielles) ait été identifié en covariance avec une mesure d'intelligence, ce patron ne présentait pas de lien systématique avec la performance. Des associations significatives sont parfois rapportées entre augmentation de FC dans les régions de contrôle cognitif et la performance (Franzmeier, Hartmann, et al., 2017). Il est toutefois marquant que ces patrons, semblables aux patrons décrits pour la compensation, apparaissent majoritairement dans des activités cognitives déclinantes.

Il est intéressant de constater que des méthodes et mesures différentes n'ont pas permis de mettre en avant une manifestation de réserve **chez les aînés** pour des tâches lexico-sémantiques, même en testant l'éducation de manière indépendante. Il est possible que les bénéfices neurofonctionnels de l'engagement dans des activités stimulantes soit plus particulièrement observable chez les jeunes adultes (Dekhtyar et al., 2015; Jefferson et al., 2011; Marques et al., 2016; Thow et al., 2018) et qu'un effet plafond existe à partir d'un certain âge (Pudas, Persson, Nilsson, & Nyberg, 2014). Alternativement, l'absence d'effet significatif en fonction de l'âge à travers l'étude un et trois pourrait indiquer des **processus automatisés sur des tâches préservées pour les aînés**, qui ne justifient pas la sollicitation de mécanismes de réserve puisque le plafond de capacité n'est pas atteint (Bartrés-Faz & Arenaza-Urquijo, 2011; D. J. Barulli et al., 2013; Persson et al., 2016; Steffener & Stern, 2012). Ceci rappelle le concept d'**efficience neurale** (Barulli & Stern, 2013) ainsi que le modèle STAC-R (Reuter-Lorenz & Park, 2014). Ceux-ci envisagent le cerveau comme une structure soumise à une adaptation dynamique, qui change de manière à la fois positive et négative avec l'avancée en âge. Cet étayage peut être renforcé par diverses expériences de vie stimulantes et sera invoqué seulement lorsque l'individu est confronté à une certaine difficulté ou lors d'effets neuronaux délétères sur la performance cognitive. La manifestation du phénomène de réserve, comme des phénomènes de compensation, pourrait donc être plus particulièrement observés sur des tâches difficiles ou lorsqu'une pathologie est installée. Par exemple, durant une tâche de compréhension verbale, la corrélation entre les marqueurs de

réserve et l'amplitude de l'activité neurale était positive dans les régions du traitement de la parole, et négative pour le DMN, mais seulement chez les aînés présentant une démence (Bosch et al., 2010). Le DMN étant connu pour se désactiver davantage lorsque les demandes de contrôle cognitive augmentent (Persson et al., 2007), ceci pourrait signer d'après les auteurs des processus automatisés sur des tâches préservées lors du vieillissement en santé.

### Considérations pour l'interprétation des résultats

Toutefois, une absence de preuve ne constitue en aucun cas une preuve d'absence et des considérations statistiques doivent être évoquées, notamment au regard de la grande variabilité comportementale (Lindenberger & von Oertzen, 2006) et neurofonctionnelle (Eavani et al., 2018) qui va augmentant avec le vieillissement. En particulier, le nombre de participants était peut-être insuffisant pour mettre à jour des effets statistiques survivants aux corrections pour les comparaisons multiples. De plus, les régions d'intérêt ont été choisies sur la base des activations lors de la tâche à l'étude, il est donc envisageable que nous passions à côté de phénomènes dans d'autres régions. Des analyses au niveau du cerveau entier (p.ex. : network analysis, ICA etc.) pourront enrichir les présentes études utilisant des régions d'intérêt dans une perspective exploratoire. De manière générale, les études transversales de groupes ne font pas état des changements intra-individuels continus comme ceux attendus dans le phénomène de réserve. Par exemple, l'impact d'expériences stimulantes pourraient être observables seulement de manière différée ; le développement pourrait aussi se faire de manière non linéaire, avec un plateau du bénéfice cognitif au milieu de la vie adulte ou un effet en cascade à partir d'un certain seuil; des fenêtres critiques pourraient aussi exister pour maximiser les mécanismes plastiques (Dubois & Adolphs, 2016; Liem et al., 2019; Seghier & Price, 2018). À contrario de l'hypothèse de compensation, qui est ancré dans le décours temporel de la tâche, la **théorie du maintien** (« maintenance theory ») définit des mécanismes continus dans le décours de vie. Selon cette hypothèse, les meilleurs prédicteurs d'une performance réussie seraient une minimisation des changements chimiques, structurels et fonctionnels avec le temps (Nyberg, Lövdén, Riklund, Lindenberger, & Bäckman, 2012). Les mécanismes neuraux suspectés d'agir sur le maintien sont

les réparations et la plasticité, ceux-ci pouvant opérer spécifiquement à l'intérieur d'un domaine d'expertise. Pour tester l'hypothèse de maintien, il faut prendre en considération la variabilité intra-individuelle et le niveau de performance cognitive à différents âges. Des **études longitudinales** seront donc utiles pour mettre à jour la variabilité intra-individuelle attendue dans le comportement comme dans le fonctionnement cérébral au cours du vieillissement en santé (Habeck et al., 2017). À notre connaissance, ceci n'a pas encore été implémenté pour des fonctions langagières préservées dans le vieillissement.

### **Défis inhérents à l'étude des mesures de réserve neurocognitive en lien avec les habiletés lexico-sémantiques**

La première et la troisième études ont permis d'explorer les potentielles associations entre les facteurs contribuant à une réserve neurocognitive et l'impact potentiel sur les patrons neuraux et la performance lexico-sémantique, sur la base d'un lien causal théorique : les expériences de vie, comme l'éducation, ont le potentiel de façonner la fonction cérébrale et conséquemment d'augmenter les habiletés de vocabulaire. Alternativement, il est conceptuellement envisageable que **les habiletés lexico-sémantiques puissent avoir un impact sur la réserve cognitive**. Le vocabulaire est en effet un outil de longue date dans la prédiction de la préservation cognitive. Les autobiographies des religieuses de l'étude de Snowdon ont démontré qu'un niveau de langage plus élaboré (mesuré par la richesse des idées et la complexité grammaticale de textes écrits) était lié à une plus longue préservation cognitive, même après avoir contrôlé pour l'âge, le niveau d'éducation et le statut d'APOE4 (Snowdon et al., 1996). Le multilinguisme est un autre facteur langagier contribuant potentiellement à la réserve cognitive (Hack et al. (2012). À même niveau de pathologie, les bilingues atteints de la maladie d'Alzheimer présentaient davantage d'atrophie que les monolingues, en faveur d'un rôle du multilinguisme dans la réserve cognitive (Schweizer, Ware, Fischer, Craik, & Bialystok, 2012). Certains avancent même qu'un entraînement à une langue étrangère constituerait un apport à la réserve, même à un âge avancé (Abutalebi & Green, 2016; Antoniou, Gunasekera, & Wong, 2013). Stern a fréquemment joint des mesures de vocabulaire parmi les indicateurs privilégiés de réserve cognitive, en guise de reflet de l'intelligence dite

cristallisée (Ellis & Lambon Ralph, 2000; Habeck et al., 2016; McDonough et al., 2016; Stern, 2009; Verhaeghen, 2003).

Ainsi, le vocabulaire peut servir à la fois en tant que domaine cognitif sous l'influence de la réserve cognitive et en tant que facteur contribuant à la réserve en stimulant l'efficacité. Incidemment, les marqueurs de réserve sont potentiellement hautement corrélés. La richesse des expériences de vie (éducation, habitudes de vie etc.) est associée avec les mesures de vocabulaire (Moberg, Ferraro, & Thomas V., 2000; Roberts & Doucet, 2011) et, de manière intéressante, avec un module de régions interconnectées fonctionnellement (Smith et al., 2015), relation modérée par l'âge (Opdebeeck, Martyr, & Clare, 2015). Par ailleurs, un haut niveau d'éducation et de vocabulaire ont été démontré être liés à une moindre activité métabolique intrinsèque des régions du DMN, reflet d'une plus grande efficacité (Bastin et al., 2012; Arenaza-Urquijo et al., 2013; Yakushev et al., 2013).

Dans la quête de mesures représentatives de l'accumulation des habiletés lexico-sémantiques chez les aînés et explicatives de la performance à une tâche langagière, des mesures exclusives et plus précises du vocabulaire auraient pu s'avérer plus sensibles que des scores composites d'expériences de vie. De toute évidence, un tel devis expérimental amènerait essentiellement à une situation de circularité et à un problème de colinéarité. Les prochaines études s'intéressant au domaine du langage devront donc distinguer si le marqueur indirect de réserve est un facteur causal ou le reflet d'une causalité inverse. Dans une visée exploratoire, les mesures indirectes utilisées ici sont basées sur les marqueurs psycho-sociaux les plus explorés à travers la littérature. Toutefois, de multiples marqueurs individuels pourraient contribuer à la réserve neurocognitive, comme cela a été suggéré pour le métabolisme vitaminique (Jannusch et al., 2017) ou le système noradrénergique (Clewett et al., 2016; Robertson, 2013). Pour aider à discriminer les rôles respectifs des marqueurs indirects de réserve, il sera aussi utile de comparer l'influence de chaque marqueur plutôt que d'utiliser un score composite puisque chacun peut opérer d'une manière distincte (Stern, 2018). Des méthodes multivariées et basées sur de larges jeux de données pourront en ce sens s'avérer particulièrement efficaces.

**En somme**, le phénomène de réserve apparaît comme une entité fluide et malléable, dont l'expression variera selon l'activité cognitive et le niveau de demande de la tâche. Comme suggéré par les modèles dynamiques du vieillissement neurocognitif, le concept de réserve est essentiel pour décrire les phénomènes plastiques générés par l'individu en interaction avec son environnement.

## 5. Un possible rôle stratégique des connaissances sémantiques chez les aînés

Les études issues de la psychologie cognitive, de la neuroimagerie comme celles portant sur la réserve neurocognitive pointent toutes vers un statut particulier des connaissances sémantiques dans le vieillissement en santé. Au travers des trois études, on observe une augmentation de la connectivité avec des régions postérieures (article un) et une plus grande ségrégation des réseaux prototypiques du langage avec l'âge (article deux). Cependant, aucune région canonique réputée spécialisée pour l'accès sémantique ne montre d'association avec la performance chez les aînés. Il apparaît que les aînés, même sous une demande psycholinguistique augmentée (article deux), ne dépendent l'implication additionnelle de régions sémantiques canoniques durant les activités proposées.

### **Automatisation des processus sémantiques**

Il est envisageable que lors d'activités cognitives aussi routinières et essentielles que de nommer des mots, la **capacité** acquise est suffisante chez les aînés pour répondre aux besoins de la tâche, sans nécessiter le recours à des processus compensatoires. C'est ce qui est avancé par la théorie du savoir incrémentiel (Ramscar et al., 2014), qui suggère une **automatisation des processus lexico-sémantiques** grâce à une exposition répétée -un apprentissage- correspondant au concept de « redondance » selon la théorie du maintien (Nyberg et al., 2012). De manière anecdotique, citons une étude de simulation de modèles du vieillissement par ordinateur, qui pourrait être transférée

au domaine lexico-sémantique. Les auteurs ont habilement démontré que la redondance du stock informationnel confère une plus grande stabilité à l'organisme lorsqu'il est confronté à des changements liés à l'âge (aléatoires ou programmés), mais fournit aussi une utilisation plus optimisée de l'espace de stockage informationnel disponible (Strehler & Freeman, 1980). En parabolant cette expérimentation artificielle avec le stock de connaissances sémantiques, on pourrait supposer qu'une exposition répétée permettrait de parvenir à un système robuste facilitant l'accès sémantique dans le vieillissement. C'est en fait qui est proposé plus récemment sur la base de l'imagerie cérébrale. Basso a récemment mis en avant une organisation neurale modifiée après un entraînement sur une tâche de dénomination, avec désactivation de régions liées à l'accès aux mots peu fréquents dans l'hémisphère gauche et hyper-activation de régions en charge de la mémoire sémantique (Basso et al., 2013). Les études s'intéressant à l'apprentissage moteur indiquent aussi un système épuré suite à une phase d'augmentation de l'activité neurale durant l'acquisition, suggérant une plus grande efficacité acquise (Bassett et al., 2011; King, Fogel, Albouy, & Doyon, 2013; Santos Monteiro et al., 2017). Les preuves d'un système plus efficace après **apprentissage** chez les aînés proviennent aussi d'autres domaines cognitifs (Grady, 2012). Certains ont démontré que le cortex préfrontal ne montrait plus de différence significative entre jeunes et âgés après seulement cinq heures d'entraînement à une tâche d'attention divisée (Erickson et al., 2007). Le concept d'efficacité prend une tournure intéressante dans le contexte de l'étude des corrélats neurofonctionnels de l'apprentissage. En connectivité fonctionnelle, des diminutions sont observées après la pratique de tâches motrices, suggérant que le cerveau requiert une moindre communication entre régions une fois que l'habileté devient automatisée (Luo et al., 2016; Mantzaris et al., 2013). De manière intéressante, lors de l'apprentissage, le cerveau apparaît s'organiser en deux systèmes, le premier constituant un cœur stable de régions associées à la tâche, alors que le second est composé de régions multimodales associatives qui se reconfigurent fréquemment au fil du temps (Bassett et al., 2013; Mantzaris et al., 2013). Ceci n'est pas sans rappeler certaines définitions de phénomènes compensatoires.



### Sémantisation de la cognition avec l'âge

Les auteurs du modèle DECHA (Spreng et al., 2018) ont proposé qu'un processus de sémantisation de la cognition avait lieu avec l'âge: alors que les ressources et le contrôle cognitif déclinent, le comportement cognitif est de plus en plus influencé par les connaissances antérieures. Ce phénomène serait implémenté par un couplage augmenté entre le DMN et les régions préfrontales (de contrôle cognitif). Toutefois, ce patron n'a été testé que durant des tâches cognitives qui reposent en partie au moins sur des processus exécutifs. Ceci restera donc à être testé sur diverses tâches sémantiques. Il est envisageable que le patron neurofonctionnel décrit dans le modèle DECHA puisse se généraliser au-delà au couplage entre DMN et cortex préfrontal à d'autres régions impliquées dans la tâche, comme les régions temporales et postérieures pour une tâche sémantique. Dans un tel cas de figure, on pourrait alors observer, comme dans la troisième étude, un couplage augmenté du DMN avec les régions postérieures chez les aînés, en soutien à la performance. Le DMN postérieur a été particulièrement souligné comme un acteur clé dans les processus de récupération sémantique, et en fait, le DMN et le système sémantique partagent un réseau fonctionnel qui se chevauche (Binder et coll., 2009; Bonnelle et coll., 2012; Krieger-Redwood et coll., 2016). Ces études ensemble suggèrent qu'avec l'âge viennent les connaissances, qui ont le potentiel de soutenir stratégiquement la performance cognitive.

### Modèles intégratifs bio-psycho-sociaux

**Le langage** est, dans son sens le plus restreint (Hauser, Chomsky, & Fitch, 2002), **un trait typiquement humain** (Pearce, 1987). Un impact spécifique des expériences sociales pourrait conséquemment être attendu sur les aptitudes langagières. Hoyau a par exemple mis en avant une influence des activités sociales, mais pas individuelles, sur les temps de réponse en dénomination, influence modulée par les patrons d'activation neurale (Hoyau, Gigueux, et al., 2018). En conséquence, les futures études de la santé cognitive devront adopter un **cadre de réflexion bio-psycho-social** (Engel, 1977). La préservation particulière des compétences langagières n'est sans doute pas le fruit du hasard et en sus de la perspective cognitive utilisée ici, il sera nécessaire de considérer les influences endogènes de la motivation, des émotions et des aspects psycho-sociaux sur les phénomènes plastiques (Gutchess, 2014). Il est nécessaire de considérer les valeurs et

aspirations des personnes âgées pour découvrir les processus sélectifs et optimaux mis en place pour atteindre les objectifs personnels (Schulz & Heckhausen, 1996). Les bases neurofonctionnelles des processus socio-émotionnels sont encore mal connues mais pourraient en jouer un rôle primordial dans le maintien de la santé physique et cognitive, un « capital social » (House, Landis, & Umberson, 1988).

**En somme**, les habiletés lexico-sémantiques -en tant que reflet des connaissances sur le monde- pourraient constituer un exemple d'utilisation optimale et sélective de ressources minimalement affectées par l'âge pour s'adapter aux déficits concomitants. En contraste aux multiples théories qui se concentrent sur les pertes et le déclin, c'est en essence ce qui a été énoncé dans le modèle de Baltes et Baltes (1990) et plus tard repris dans le modèle DECHA (Turner & Spreng, 2015). Les modèles conceptuels utilisés pour l'étude neurofonctionnelle de l'apprentissage comme les modèles biopsychosociaux pourraient donc mériter une attention particulière pour tenter de mieux expliquer les processus sous-tendant la préservation d'habiletés préservées chez les âgés, comme le langage. Une perspective considérant l'impact de l'apprentissage sur l'évolution des habiletés lexico-sémantiques dans le vieillissement a notamment l'intérêt d'orienter l'attention vers le « vieillissement réussi » davantage que sur un déclin cognitif et des erreurs.

## **6. Limitations méthodologiques générales et pistes de solution**

### **L'impact de l'état cognitif et du niveau de demande sur l'architecture neurofonctionnelle dans le vieillissement**

La première étude met de l'avant des effets de l'âge distincts entre trois tâches langagières et un état de repos, avec davantage de similitudes entre des tâches cognitivement semblables (p.ex : antonymes et synonymes) alors que l'état de repos se distingue des tâches actives. Ce résultat fait écho à d'autres travaux ayant comparé différents états cognitifs (Campbell et al., 2016; Geerligs, Rubinov, et al., 2015; Grady et al., 2016), mais ce champ d'étude demeure naissant. Les présents

résultats, sur des activités lexico-sémantiques préservées chez les aînés, auraient bénéficié d'être comparés systématiquement à des habiletés cognitives déclinantes. Une meilleure compréhension de la santé cognitive devra donc se gréer de multiples perspectives en comparant plusieurs états cognitifs et différents degrés de performance différenciée entre jeunes et aînés.

La seconde étude suggère un effet restreint de la manipulation de la fréquence lexicale sur les différences d'architecture fonctionnelle entre jeunes et aînés, ce qui contraste avec la littérature ayant précédemment utilisé le niveau général de contrôle cognitif. La méthodologie employée ici est toutefois insuffisante pour déterminer si l'effet serait similaire à d'autres niveaux de demande. La tâche de dénomination telle que proposée n'est aucunement épurée de facteurs généraux aux domaines et repose sur des habiletés sémantiques, qui implique de multiples processus. D'ailleurs, les régions en charge de la mémoire à court terme phonologique, l'inhibition et la vitesse de traitement ont déjà démontré une activité augmentée pour les mots moins fréquents et les pseudo-mots, suggérant un mécanisme compensatoire ou une recherche plus exigeante parmi un lexique enrichi chez les aînés (Roxbury, McMahon, Coulthard, & Copland, 2015). De plus, la comparaison entre deux niveaux de complexité ne permet pas de statuer sur le type d'association, linéaire ou non, avec les patrons de FC. La demande de la tâche devra être manipulée minimalement à travers trois niveaux dans l'avenir. De futurs travaux permettront sans doute de décoder l'impact neurofonctionnel du critère de manipulation et cette étape sera cruciale pour distinguer les différences liées à l'âge des changements induits par le contexte de la tâche. Nonobstant ces limitations méthodologiques, le présent travail indique des indices de variabilité liée aux différents types de critères utilisés pour manipuler la demande de la tâche.

### **L'impact potentiel des choix méthodologiques sur l'analyse des données d'imagerie cérébrale**

Une **méthodologie** adaptée spécifiquement à la tâche semble utile pour discerner les différences entre états cognitifs. Dans chaque, nous avons appliqué une méthode spécifiquement élaborée pour la tâche et l'échantillon, au regard de la taille des échantillons, du bruit physiologique et des objectifs spécifiques à chaque étude. Quoique ces choix peuvent avoir impacté nos résultats de

manière distincte, ils ont possiblement permis de mettre en avant des observations qui n'auraient pas été découvertes avec une méthode générique et de limiter les biais méthodologiques. Par exemple, pour l'étude de la tâche de dénomination dans les deuxièmes et troisièmes études, une régression de l'effet de la tâche a spécifiquement été appliquée. Ceci a été suggéré efficace pour réduire l'effet du mouvement des aînés sur la FC (Mowinckel, Espeseth, & Westlye, 2012), notamment durant des tâches langagières (Tran et al., 2018). Les aînés sont réputés présenter davantage de mouvement que les jeunes adultes (Andrews Hannah 2007). Le mouvement constitue un artefact important en connectivité fonctionnelle, créant un potentiel facteur confondant. Malgré la rigoureuse implantation d'un prétraitement correctif pour le mouvement dans l'étude un, le mouvement n'a sans doute pas été totalement corrigé (Power, Barnes, Snyder, Schlaggar, & Petersen, 2012) et les patrons d'augmentation de FC dans les régions occipitales pourraient donc être liés à l'effet combiné du mouvement et de l'âge. Toutefois, dans cette étude, la comparaison systématique de différents états cognitifs nécessitait une méthode applicable de manière transversale. Par ailleurs, le choix des régions d'intérêt a systématiquement pris en considération les tâches et la taille de l'échantillon. Dans les deuxième et troisième études, la sélection est intentionnellement basée sur les patrons d'activation de notre échantillon durant la tâche. Dans la deuxième étude, ceci a notamment permis la sélection de régions spécifiquement actives durant la tâche exécutée à voix haute, représentatives de l'ensemble des processus cognitifs en jeu (régions motrices comme visuelles) (Duffau, 2015, Hoyau, 2017). Dans le troisième, une méthode basée sur les données à l'étude a aussi permis l'exploration de régions qui n'auraient peut-être autrement pas fait l'objet d'attention, comme l'insula ou l'hémisphère droit. Ces régions, malgré leur réputation d'être actifs durant des activités langagières (e.g. : Wieranga, 2008 ; Ansaldo, 2013), ne sont traditionnellement pas incluses parmi les régions clefs d'activation (Price, 2012) et encore moins parmi les réseaux identifiés aux repos. Incidemment, les précédentes études utilisant la FC ont majoritairement utilisé des parcellations fonctionnelles obtenues de jeunes adultes durant un état de repos (Urchs et al., 2019). Il est pourtant démontré que même pour un individu donné, il n'existe pas de parcellation unique, confirmant que les atlas disponibles ne sont pas toujours représentatifs des variations inter-individuelles et inter-tâches (Salehi, Greene, et al., 2018; Salehi, Karbasi, Barron, Scheinost, & Constable, 2018; Salehi, Karbasi, Shen,

Scheinost, & Constable, 2018). Sur des tâches de langage plus spécifiquement, la preuve a été donnée que les analyses en RS agrègent les régions périsylviennes avec un réseau étendu de régions multimodales (Tran et al., 2018); et les réseaux sémantiques identifiés durant le RS ne sont pas les mêmes que durant une tâche (Jackson et al., 2015). **Arrimer la méthode aux processus cognitifs à l'étude comme à l'échantillon** peut donc offrir une perspective nuancée par rapport aux précédentes découvertes et mettre à jour des patrons neurofonctionnels non suspectés.

### Différences versus changements liés à l'âge

Il est important de rappeler que l'étude transversale de différences entre individus d'âge différent ne permet pas de mettre en avant les changements continus qui s'opèrent au fil de la vie. Quoique utile, pratique et rapide, l'étude du vieillissement sur la base de groupes d'âge offre une vue simpliste qui ne fait pas état des différences intra-individuelles (Dubois & Adolphs, 2016; Fjell & Walhovd, 2016; Zuo et al., 2010) et est soumise à un effet de cohorte (Habeck et al., 2017; Trahan, Stuebing, Fletcher, & Hiscock, 2014). Les études longitudinales révèlent fréquemment que le déclin cognitif est en réalité très hétérogène parmi les individus âgés et dépend généralement du niveau cognitif antérieur (Ghisletta, Rabbitt, Lunn, & Lindenberger, 2012; Hurst et al., 2013; Richards & Sacker, 2003), voire de celui présent à l'enfance (Deary, Whiteman, Starr, Whalley, & Fox, 2004). Ainsi, pour comprendre l'effet des expériences de vie sur la cognition, les études transversales offrent potentiellement une interprétation limitée d'effets qui pourraient n'apparaître que plus tard ou dans un contexte plus complexe (Liem et al., 2019), ou suivre une courbe non linéaire, comme cela a déjà été démontré pour la structure (Raz, 2005), la fonction (Betz et al., 2014; Persson et al., 2014) ou la cognition (Salthouse, 2014). Il est donc envisageable que l'absence d'effet des expériences de vie sur la cognition des âgés montrée dans la première et la troisième études cache en réalité un effet non linéaire qui ne pourrait être révélé que par une étude longitudinale.

D'ailleurs, la **Théorie du Maintien** (« *Maintenance Theory* ») postule l'existence de mécanismes continus dans le décours de vie, à contrario de l'hypothèse de compensation, qui est ancré dans le temps et dans la tâche. Selon cette hypothèse, les meilleurs prédicteurs d'une performance réussie

seraient une minimisation des changements chimiques, structurels et fonctionnels avec le temps (Nyberg et al., 2012). Pour tester l'hypothèse de maintien, il faut toutefois prendre en considération la variabilité intra-individuelle et le niveau antérieur. À notre connaissance, ceci n'a pas encore été implémenté pour des fonctions préservées dans le vieillissement.

Les études longitudinales ont toutefois leurs limites, notamment en raison du fréquent biais de sélection (âge non standardisé à la ligne de base), le taux d'attrition (surtout au plus vieil âge) ou l'effet de pratique (Lindenberger, Singer, & Baltes, 2002; Raz et al., 2005; Ziegler et al., 2012).

Pour augmenter la représentativité des études transversales, il est possible d'inclure un échantillon d'âge vaste (au-dessus de 80 ans), continu (incluant une tranche d'âge moyen) et de rapporter à la fois les différences de groupes et les effets intra-groupes, comme cela a été partiellement exécuté à travers les trois études. Une autre option est proposée par les études au dessin longitudinal accéléré sont puissantes et pratiques : de multiples cohortes sont recrutés à différents âge, évitant ainsi les effets de cohortes (Galbraith, Bowden, & Mander, 2017).

Alternativement, des méthodes multivariées permettent aujourd'hui de traiter la variance comme une donnée plutôt que du bruit et de la modeler comme tel (Dubois & Adolphs, 2016). Ceci s'effectue par exemple en utilisant la variabilité normale pour décrire les différents circuits neuraux sous tendant une activité cognitive donnée (Seghier & Price, 2018) ou en décrivant la diversité des patrons caractérisant les différences inter-individuelles (Van Dam et al., 2016). Bien sûr, l'avènement des méthodes d'apprentissage profond offre la promesse d'étudier l'effet simultané de multiples facteurs sur une variable (Cole & Franke, 2017).

Quoiqu'il en soit, la plupart de ces méthodes proposent des modèles qui sont plus descriptifs qu'explicatifs. La manipulation de l'activité neurale elle-même est requise pour déduire les liens causaux entre le comportement cognitif et le fonctionnement cérébral (Gutchess, 2014). Ceci est aujourd'hui rendu possible par les méthodes de TMS ou tDCS de manière non invasive qui promettent des découvertes importantes dans le domaine des neurosciences.

## Analyses multimodales en imagerie cérébrale

Les études présentées ont permis de mettre à jour plusieurs phénomènes fonctionnels spécifiques à l'âge, dans la lignée des nombreuses autres études en neurosciences du vieillissement ayant démontré que des mécanismes plastiques définissent le vieillissement. Ces mécanismes ne sont toutefois pas strictement fonctionnels et entretiennent des liens bi-directionnels avec la structure sous-jacente. Il a été démontré que la connectivité fonctionnelle dépend en partie de l'architecture structurelle (Zimmermann et al., 2016) et inversement, la fonction peut à terme modifier la structure (Mišić & Sporns, 2016). L'intégrité métabolique est sans aucun doute liée aussi à la capacité neurale requise en soutien à une tâche cognitive (Arenaza-Urquijo et al., 2013). Toutefois, les liens entre tous ces facteurs ne sont pas linéaires. La connectivité fonctionnelle apparaît décliner plus tardivement que la connectivité structurelle (Betzel et al., 2014; Gutchess, 2014) qui elle-même apparaît soutenir la performance cognitive malgré le déclin structurel (Tsvetanov et al., 2016). Aussi, des changements anatomiques ont été démontrés sous la forme d'un élargissement des sulci et une perte synaptique, mais comparativement, une perte neurale négligeable était constatée (Raz et al., 2005). Ces phénomènes réunis pourraient suggérer un processus plus économe et efficace chez les aînés, comme cela a été suggéré à travers les trois articles de cette étude. Afin de mieux saisir les interactions dynamiques entre la structure, la fonction et le métabolisme, ceci à différentes échelles, des études multimodales sont inévitables dans le futur.

## 7. Conclusion : Pertinence scientifique et perspectives de recherche

En conclusion, cette thèse a permis, dans la limite de ses choix méthodologiques et de ses questions de recherche, de mettre à jour les similitudes et différences de l'architecture fonctionnelle caractérisant les adultes âgés durant des tâches lexico-sémantiques aux performances maintenues. **La première étude** conclue que différents états cognitifs génèrent différents patrons neurofonctionnels en lien avec l'âge et suggère ainsi que l'étude de la connectivité fonctionnelle basée sur des tâches permet d'observer des caractéristiques propres à l'activité cognitive induite. Ceci restera à être validé et reproduit à travers multiples tâches cognitives sur un large échantillon, comme cela a été amorcé par les études Cam-Can et RANN (Habeck et al., 2016; Taylor et al., 2015). **La deuxième étude** démontre, par l'exploration d'une tâche classique de dénomination d'images, qu'il y a augmentation de la connectivité dans les régions sémantiques et motrices chez les aînés. En parallèle, les résultats indiquent une diminution de la connectivité entre régions fronto-temporales (Broca-Wernicke), régions typiquement associées au traitement lexico-sémantique. De plus, l'effet de la fréquence lexicale, quoique manipulée à travers deux niveaux seulement, apparaît faiblement différencier l'architecture fonctionnelle des aînés par rapport aux jeunes, contrairement à ce qui avait été décrit à partir de la manipulation du niveau de contrôle cognitif général. Cette étude suggère donc que les modèles disponibles pour expliquer le vieillissement neurocognitif capturent mal les particularités propres d'une activité cognitive réussie chez les aînés. Ces modèles mériteront d'être testés spécifiquement dans le contexte d'habiletés préservées, comme la syntaxe, la mémoire autobiographique ou l'accès sémantique, qui contrastent avec les autres habiletés cognitives déclinantes et fournissent pourtant un cadre opérationnel pertinent pour l'étude des mécanismes soutenant le vieillissement en santé. Enfin, **la troisième étude** indique - chez les jeunes comme chez les aînés - que les liens entre la performance en dénomination d'image et la connectivité fonctionnelle sont limités à quelques régions seulement, majoritairement dans les régions postérieures du réseau par défaut. En revanche, l'association entre expériences de vie stimulantes et la capacité à dénommer des images s'avère observable indirectement par la connectivité



fonctionnelle cérébrale chez les jeunes adultes seulement. Les aînés apparaissent donc utiliser des processus neurofonctionnels différents des jeunes en soutien à la performance en dénomination. Cependant, seules des études longitudinales, qui considèrent la variabilité intra-individuelle, pourront éclairer les réels facteurs soutenant la performance cognitive des aînés.

Ce travail constitue donc un premier pas vers l'exploration des mécanismes neurofonctionnels bénéfiques propres aux aînés, qui méritent d'être étudiés dans la perspective des pertes comme des gains acquis au fil de la vie adulte. Le chemin à parcourir reste toutefois long pour améliorer notre compréhension des mécanismes continus qui marquent le vieillissement neurocognitif. Il reste notamment à tester les modèles neurocognitifs actuels en lien avec des habiletés cognitives préservées. Les théories issues de l'apprentissage et un cadre de réflexion bio-psycho social pourraient ici offrir une inspiration vers de nouvelles perspectives sur les mécanismes optimaux dans le vieillissement cognitif. Il faudra aussi évaluer si les phénomènes observés en soutien à la performance cognitive dans le vieillissement en santé offrent une plus grande *résilience* au cerveau lorsque confronté à une pathologie, tel qu'énoncé initialement par le concept de réserve (Stern et al., 2019). Peut-être que l'étude combinée des facteurs indirects de réserve et de la performance cognitive lors d'une activité cognitive généralement réussie permettront de mettre à jour de nouveaux traitements préventifs et non pharmacologiques en soutien à la santé cognitive (Klimova & Kuca, 2015). La comparaison de tâches constituant un défi pour les aînés avec des tâches plus généralement préservées, par des méthodes multimodales et dans une perspective de continuum développemental, devraient aider à atteindre cet objectif.

## Références bibliographiques

- Abutalebi, J., & Green, D. W. (2016). Neuroimaging of language control in bilinguals: neural adaptation and reserve. *Bilingualism: Language and Cognition*, 19(04), 689–698. <https://doi.org/10.1017/S1366728916000225>
- Agarwal, S., Stamatakis, E. A., Geva, S., & Warburton, E. A. (2016). Dominant hemisphere functional networks compensate for structural connectivity loss to preserve phonological retrieval with aging. *Brain and Behavior*, 6(9), e00495. <https://doi.org/10.1002/brb3.495>
- Aine, C. J., Woodruff, C. C., Knoefel, J. E., Adair, J. C., Hudson, D., Qualls, C., ... Stephen, J. M. (2006). Aging: Compensation or maturation? *NeuroImage*, 32(4), 1891–1904. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2006.05.005>
- Amer, T., Anderson, J. A. E., Campbell, K. L., Hasher, L., & Grady, C. L. (2016). Age differences in the neural correlates of distraction regulation: A network interaction approach. *NeuroImage*, 139, 231–239. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.06.036>
- Amiri, M. (2016). Multimodal Diffuse Optical Imaging Evidence of Age-Related Changes in Neural Substrates of Semantic Words Processing.
- Andrews-Hanna, J. R., Saxe, R., & Yarkoni, T. (2014). Contributions of episodic retrieval and mentalizing to autobiographical thought: evidence from functional neuroimaging, resting-state connectivity, and fMRI meta-analyses. *Neuroimage*, 91, 324–335.
- Andrews-Hanna, J. R., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M. E. 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>
- Ansado, J., Faure, S., & Joannette, Y. (2009). Le cerveau adaptatif: rôle du couplage interhémisphérique dans le maintien des habiletés cognitives avec l'âge et le découplage dans la maladie d'Alzheimer? *Neuropsychol, Rev.*
- Ansado, J., Marsolais, Y., Methqal, I., Alary, F., & Joannette, Y. (2013). The adaptive aging brain: evidence from the preservation of communication abilities with age. *The European Journal of Neuroscience*, 37(12), 1887–1895. <https://doi.org/10.1111/ejn.12252>
- Antonenko, D., Brauer, J., Meinzer, M., Fengler, A., Kerti, L., Friederici, A. D., & Flöel, A. (2013).

- Functional and structural syntax networks in aging. *NeuroImage*, 83, 513–523.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.018>
- Antonenko, D., & Flöel, A. (2014). Healthy aging by staying selectively connected: A mini-review. *Gerontology*, 60(1), 3–9. <https://doi.org/10.1159/000354376>
- Antoniou, M., Gunasekera, G. M., & Wong, P. C. M. (2013). Foreign language training as cognitive therapy for age-related cognitive decline: A hypothesis for future research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(10), 2689–2698.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.09.004>
- Arenaza-Urquijo, E. M., Landeau, B., La Joie, R., Mevel, K., Mézenge, F., Perrotin, A., ... Chételat, G. (2013). Relationships between years of education and gray matter volume, metabolism and functional connectivity in healthy elders. *NeuroImage*, 83, 450–457.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.053>
- Avelar-Pereira, B., Bäckman, L., Wåhlin, A., Nyberg, L., & Salami, A. (2017). Age-Related Differences in Dynamic Interactions Among Default Mode, Frontoparietal Control, and Dorsal Attention Networks during Resting-State and Interference Resolution. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 152. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00152>
- 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. <https://doi.org/10.1007/s11357-015-9857-y>
- Balota, D. A., Burgess, G. C., Cortese, M. J., & Adams, D. R. (2002). The Word-Frequency Mirror Effect in Young, Old, and Early-Stage Alzheimer’s Disease: Evidence for Two Processes in Episodic Recognition Performance. *Journal of Memory and Language*, 46(1), 199–226.  
<https://doi.org/10.1006/jmla.2001.2803>
- Baltes, P. B., & Baltes, M. M. (1990). Psychological perspectives on successful aging: The model of selective optimization with compensation. *Successful Aging: Perspectives from the Behavioral Sciences*, 1(1), 1–34.
- Bartrés-Faz, D., & Arenaza-Urquijo, E. M. (2011). Structural and functional imaging correlates of cognitive and brain reserve hypotheses in healthy and pathological aging. *Brain*

*Topography*, 24(3–4), 340–357. <https://doi.org/10.1007/s10548-011-0195-9>

- Barulli, D. J., Rakitin, B. C., Lemaire, P., & Stern, Y. (2013). The Influence of Cognitive Reserve on Strategy Selection in Normal Aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 19(07), 841–844. <https://doi.org/10.1017/S1355617713000593>
- Barulli, D. J., & Stern, Y. (2013). Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(10), 502–509. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.08.012>
- Bassett, D. S., Wymbs, N. F., Porter, M. A., Mucha, P. J., Carlson, J. M., & Grafton, S. T. (2011). Dynamic reconfiguration of human brain networks during learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(18), 7641–7646. <https://doi.org/10.1073/pnas.1018985108>
- Bassett, D. S., Wymbs, N. F., Rombach, M. P., Porter, M. A., Mucha, P. J., & Grafton, S. T. (2013). Task-Based Core-Periphery Organization of Human Brain Dynamics. *PLoS Computational Biology*, 9(9), e1003171. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003171>
- Basso, G., Magon, S., Reggiani, F., Capasso, R., Monittola, G., Yang, F. J., & Miceli, G. (2013). Distinguishable neurofunctional effects of task practice and item practice in picture naming: A BOLD fMRI study in healthy subjects. *Brain and Language*, 126(3), 302–313. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2013.07.002>
- Bastin, C., Yakushev, I., Bahri, M. A., Fellgiebel, A., Eustache, F., Landeau, B., ... Salmon, E. (2012). Cognitive reserve impacts on inter-individual variability in resting-state cerebral metabolism in normal aging. *NeuroImage*, 63(2), 713–722. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.074>
- Betzels, R. F., Byrge, L., He, Y., Goñi, J., Zuo, X.-N., & Sporns, O. (2014). Changes in structural and functional connectivity among resting-state networks across the human lifespan. *NeuroImage*, 102, 345–357. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2014.07.067>
- Beydoun, M. a, Beydoun, H. a, Gamaldo, A. a, Teel, A., Zonderman, A. B., & Wang, Y. (2014). Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 14(1), 643. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-643>

- 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>
- Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, *34*(4), 537–541.
- Bosch, B., Bartres-Faz, D., Rami, L., Arenaza-Urquijo, E. M., Fernandez-Espejo, D., Junque, C., ... Falcon, C. (2010). Cognitive reserve modulates task-induced activations and deactivations in healthy elders, amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex*, *46*(4), 451–461.
- Bowles, R. P., & Salthouse, T. A. (2008). Vocabulary test format and differential relations to age. *Psychol Aging*, *23*(2), 366–376.
- Bozzali, M., Dowling, C., Serra, L., Spanó, B., Torso, M., Marra, C., ... Cercignani, M. (2015). The impact of cognitive reserve on brain functional connectivity in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *44*(1), 243–250. <https://doi.org/10.3233/JAD-141824>
- Burke, D. M., & Shafto, M. A. (2004). Aging and language production. *Current Directions in Psychological Science*, *13*(1), 21–24.
- Burzynska, A. Z., Wong, C. N., Voss, M. W., Cooke, G. E., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2015). White matter integrity supports BOLD signal variability and cognitive performance in the aging human brain. *PLoS One*, *10*(4), e0120315. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120315>
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: The HAROLD model. *Psychology and Aging*, *17*(1), 85–100.
- Cabeza, R., Albert, M., Belleville, S., Craik, F. I., Duarte, A., Grady, C. L., ... Rajah, M. (2018). Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, *19*, 701–710. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0068-2>
- Cabeza, R., & Dennis, N. A. (2012). Frontal lobes and aging. *Principles of Frontal Lobe Function*, (2), 628–652. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195134971.001.0001>
- Cabeza, R., Nyberg, L., & Park, D. C. (2016). *Cognitive Neuroscience of Aging: Linking cognitive and*

*cerebral aging. Cognitive Neuroscience of Aging: Linking cognitive and cerebral aging.*  
<https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195156744.001.0001>

- Campbell, K. L., Grigg, O., Saverino, C., Churchill, N., & Grady, C. L. (2013). Age differences in the intrinsic functional connectivity of default network subsystems. *Frontiers in Aging Neuroscience, 5*, 73. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00073>
- Campbell, K. L., Samu, D., Davis, S. W., Geerligs, L., Mustafa, A., Tyler, L. K., & for Cambridge Centre for Aging and Neuroscience (2016). Robust Resilience of the Frontotemporal Syntax System to Aging. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience, 36*(19), 5214–5227. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4561-15.2016>
- Campbell, K. L., & Schacter, D. L. (2016). Ageing and the resting state: is cognition obsolete? *Language, Cognition and Neuroscience, 32*(6), 661–668. <https://doi.org/10.1080/23273798.2016.1227858>
- Campbell, K. L., Shafto, M. A., Wright, P., Tsvetanov, K. a., Geerligs, L., Cusack, R., & Tyler, L. K. (2015). Idiosyncratic responding during movie-watching predicted by age differences in attentional control. *Neurobiology of Aging, 1*–11. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.07.028>
- Campbell, K. L., & Tyler, L. K. (2018). Language-related domain-specific and domain-general systems in the human brain. *Current Opinion in Behavioral Sciences, 21*, 132–137. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.04.008>
- Cao, M., Wang, J. H., Dai, Z. J., Cao, X. Y., Jiang, L. L., Fan, F. M., ... He, Y. (2014). Topological organization of the human brain functional connectome across the lifespan. *Developmental Cognitive Neuroscience, 7*(16), 76–93. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2013.11.004>
- Catani, M., Jones, D. K., & ffytche, D. H. (2005). Perisylvian language networks of the human brain. *Annals of Neurology, 57*(1), 8–16. <https://doi.org/10.1002/ana.20319>
- Cattell, R. B. (1963). Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment. *Journal of Educational Psychology, 54*(1), 1–22. <https://doi.org/10.1037/h0046743>
- Chan, M. Y., Alhazmi, F. H., Park, D. C., Savalia, N. K., & Wig, G. S. (2017). Resting-State Network Topology Differentiates Task Signals across the Adult Life Span. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience, 37*(10), 2734–2745.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2406-16.2017>

- Chan, M. Y., Park, D. C., Savalia, N. K., Petersen, S. E., & Wig, G. S. (2014). Decreased segregation of brain systems across the healthy adult lifespan. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(46), E4997–E5006.
- Chen, B. L., Hall, D. H., & Chklovskii, D. B. (2006). Wiring optimization can relate neuronal structure and function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(12), 4723–4728.
- Chen, X., Zhang, H., Gao, Y., Wee, C.-Y., Li, G., & Shen, D. (2016). High-order resting-state functional connectivity network for MCI classification. *Human Brain Mapping*, *37*(9), 3282–3296. <https://doi.org/10.1002/hbm.23240>
- Clewett, D. V., Lee, T.-H., Greening, S., Ponzio, A., Margalit, E., & Mather, M. (2016). Neuromelanin marks the spot: identifying a locus coeruleus biomarker of cognitive reserve in healthy aging. *Neurobiology of Aging*, *37*, 117–126. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.09.019>
- Cole, J. H., & Franke, K. (2017). Predicting Age Using Neuroimaging: Innovative Brain Ageing Biomarkers. *Trends in Neurosciences*, *40*(12), 681–690. <https://doi.org/10.1016/J.TINS.2017.10.001>
- Cole, M. W., Bassett, D. S., Power, J. D., Braver, T. S., & Petersen, S. E. (2014). Intrinsic and task-evoked network architectures of the human brain. *Neuron*, *83*(1), 238–251. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.014>
- Cole, M. W., Tayuta, I., Bassett, D. S., & Schultz, D. H. (2016). Activity flow over resting-state networks shapes cognitive task activations. *BioRxiv*, 1–28.
- Consentino, S., & Stern, Y. (2013). Consideration of Cognitive Reserve. In L. D. Ravdin & H. L. Katzen (Eds.), *Handbook on the Neuropsychology of Aging and Dementia* (pp. 11–23). New York, NY: Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3106-0>
- Cox, S. R., Ritchie, S. J., Tucker-Drob, E.M., Liewald, D. C., Hagenaars, S. P., Davies, G., Wardlaw, J. M., ... Deary, I. J. (2016). Ageing and brain white matter structure in 3,513 UK Biobank participants. *Nature Communications*, *7*, 1–34. <https://doi.org/10.1038/ncomms13629>
- Craik, F. I. M., & Bialystok, E. (2006). Cognition through the lifespan: Mechanisms of change. *Trends in Cognitive Sciences*, *10*(3), 131–138. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.01.007>

- Craik, F. I. M., & Bosman, E. A. (1992). Age-related changes in memory and learning. *Gerontechnology, 3*, 79.
- Craik, F. I. M., & Byrd, M. (1982). Aging and Cognitive Deficits. In *Aging and Cognitive Processes* (pp. 191–211). Boston, MA: Springer US. [https://doi.org/10.1007/978-1-4684-4178-9\\_11](https://doi.org/10.1007/978-1-4684-4178-9_11)
- Crossley, N. a., Mechelli, A., Scott, J., Carletti, F., Fox, P. T., Mcguire, P., & Bullmore, E. T. (2014). The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders. *Brain, 137*(8), 2382–2395. <https://doi.org/10.1093/brain/awu132>
- Damoiseaux, J. S., Beckmann, C. F., Arigita, E. J. S., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., ... Rombouts, S. A. R. B. (2008). Reduced resting-state brain activity in the “default network” in normal aging. *Cerebral Cortex, 18*(8), 1856–1864. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm207>
- Darby, R. R., Brickhouse, M., Wolk, D. A., Dickerson, B. C., & Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. Effects of cognitive reserve depend on executive and semantic demands of the task., 88 *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 794–802 (2017). BMJ Publishing Group Ltd. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-315719>
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Qué Pasa? The posterior-anterior shift in aging. *Cerebral Cortex, 18*(5), 1201–1209. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm155>
- Davis, S. W., Kragel, J. E., Madden, D. J., & Cabeza, R. (2012). The architecture of cross-hemispheric communication in the aging brain: linking behavior to functional and structural connectivity. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991), 22*(1), 232–242. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr123>
- Davis, S. W., Stanley, M. L., Moscovitch, M., & Cabeza, R. (2017). Resting-state networks do not determine cognitive function networks: a commentary on Campbell and Schacter (2016). *Language, Cognition and Neuroscience, 32*(6), 669–673.
- 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>
- Davison, E. N., Schlesinger, K. J., Bassett, D. S., Lynall, M.-E., Miller, M. B., Grafton, S. T., & Carlson,



- J. M. (2015). Brain network adaptability across task states. *PLoS Computational Biology*, *11*(1), e1004029.
- Deary, I. J., Whiteman, M. C., Starr, J. M., Whalley, L. J., & Fox, H. C. (2004). The Impact of Childhood Intelligence on Later Life: Following Up the Scottish Mental Surveys of 1932 and 1947. *Journal of Personality and Social Psychology*, *86*(1), 130–147. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.86.1.130>
- Dekhtyar, S., Wang, H.-X., Scott, K., Goodman, A., Koupil, I., & Herlitz, A. (2015). A life-course study of cognitive reserve in dementia. From childhood to old age. *The American Journal of Geriatric Psychiatry, in press*, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.02.002>
- Diaz, M. T., Johnson, M. A., Burke, D. M., & Madden, D. J. (2013). Age-related Differences in the Neural Bases of Phonological and Semantic Processes. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *26*(12), 2798–2811. <https://doi.org/10.1162/jocn>
- Diaz, M. T., Rizio, A. A., & Zhuang, J. (2016). The neural language systems that support healthy aging: Integrating function, structure, and behavior. *Language and Linguistics Compass*, *10*(7), 314–334. <https://doi.org/10.1111/lnc3.12199>
- Ding, X., Li, C., Wang, Q., Du, F., Ke, Z., Peng, F., ... Chen, L. (2014). Patterns in default-mode network connectivity for determining outcomes in cognitive function in acute stroke patients. *Neuroscience*, *277*, 637–646. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.07.060>
- Dixon, M. L., Andrews-Hanna, J. R., Spreng, R. N., Irving, Z. C., Mills, C., Girn, M., & Christoff, K. (2017). Interactions between the default network and dorsal attention network vary across default subsystems, time, and cognitive states. *NeuroImage*, *147*, 632–649. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2016.12.073>
- Dixon, M. L., Fox, K. C. R., & Christoff, K. (2014). Neuropsychologia A framework for understanding the relationship between externally and internally directed cognition. *Neuropsychologia*, *62*, 321–330. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.05.024>
- Dong, L., Shen, Y., Lei, X., Luo, C., Qing-Wei, L., Wu, W.-Y., ... Chun-Bo, L. (2012). The heterogeneity of aging brain: altered functional connectivity in default mode network in older adults during verbal fluency tests. *Chin Med J*, *125*(4), 604–610. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.04.009>

- Dosenbach, N. U. F., Nardos, B., Cohen, A. L., Fair, D. A., Power, J. D., Church, J. A., ... Schlaggar, B. L. (2010). Prediction of individual brain maturity using fMRI. *Science (New York, N.Y.)*, *329*(5997), 1358–1361. <https://doi.org/10.1126/science.1194144>
- Doyon, J., Bellec, P., Amiel, R., Penhune, V., Monchi, O., Carrier, J., ... Benali, H. (2009). Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behavioural Brain Research*, *199*(1), 61–75. <https://doi.org/10.1016/j.BBR.2008.11.012>
- Dubois, J., & Adolphs, R. (2016). Building a Science of Individual Differences from fMRI. *Trends in Cognitive Sciences*, *20*(6), 425–443. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.03.014>
- Duffau, H., Moritz-Gasser, S., & Mandonnet, E. (2014). A re-examination of neural basis of language processing: proposal of a dynamic hodotopical model from data provided by brain stimulation mapping during picture naming. *Brain and Language*, *131*, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2013.05.011>
- Eavani, H., Habes, M., Satterthwaite, T. D., An, Y., Hsieh, M.-K., Honnorat, N., ... Davatzikos, C. (2018). Heterogeneity of structural and functional imaging patterns of advanced brain aging revealed via machine learning methods. *Neurobiology of Aging*, *71*, 41–50. <https://doi.org/10.1016/j.NEUROBIOLAGING.2018.06.013>
- Ellis, A. W., & Lambon Ralph, M. A. (2000). Age of acquisition effects in adult lexical processing reflect loss of plasticity in maturing systems: Insights from connectionist networks. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *26*(5), 1103.
- Engel, G. L. (1977). The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, *196*(4286), 129–136.
- Erickson, K. I., Colcombe, S. J., Wadhwa, R., Bherer, L., Peterson, M. S., Scalf, P. E., ... Kramer, A. F. (2007). Training-induced plasticity in older adults: Effects of training on hemispheric asymmetry. *Neurobiology of Aging*, *28*(2), 272–283. <https://doi.org/10.1016/j.NEUROBIOLAGING.2005.12.012>
- Fabiani, M. (2012). It was the best of times, it was the worst of times: A psychophysiology's view of cognitive aging. *Psychophysiology*, *49*(3), 283–304. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01331.x>

- Facal, D., Juncos-Rabadán, O., Rodríguez, M. S., & Pereiro, A. X. (2012). Tip-of-the-tongue in aging: influence of vocabulary, working memory and processing speed. *Aging Clinical and Experimental Research*, *24*(6), 647–656. <https://doi.org/10.3275/8586>
- Ferreira, L. K., & Busatto, G. F. (2013). Resting-state functional connectivity in normal brain aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(3), 384–400. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.017>
- Ferreira, L. K., Regina, A. C. B., Kovacevic, N., Martin, M. da G. M., Santos, P. P., Carneiro, C. de G., ... Busatto, G. F. (2016). Aging Effects on Whole-Brain Functional Connectivity in Adults Free of Cognitive and Psychiatric Disorders. *Cerebral Cortex*, *26*(9), 3851. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv190>
- Finn, E. S., Scheinost, D., Finn, D. M., Shen, X., Papademetris, X., & Constable, R. T. (2017). Can brain state be manipulated to emphasize individual differences in functional connectivity? *NeuroImage*, *160*, 140–151. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2017.03.064>
- Finn, E. S., Shen, X., Scheinost, D., Rosenberg, M. D., Huang, J., Chun, M. M., ... Todd Constable, R. (2015). Functional connectome fingerprinting: identifying individuals using patterns of brain connectivity. *Nature Neuroscience*, *18*(October). <https://doi.org/10.1038/nn.4135>
- Fjell, A. M., Sneve, M. H., Grydeland, H., Storsve, A. B., de Lange, A.-M. G., Amlien, I. K., ... Walhovd, K. B. (2015). Functional connectivity change across multiple cortical networks relates to episodic memory changes in aging. *Neurobiology of Aging*, *36*(12), 3255–3268. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2015.08.020>
- Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2010). Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Reviews in the Neurosciences*, *21*(3), 187–222.
- Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2016). Multimodal Imaging of the Aging Brain. In *Cognitive Neuroscience of Aging: Linking Cognitive and Cerebral Aging* (Vol. 2, pp. 359–379). <https://doi.org/10.1093/acprof>
- Fleck, J. I., Kuti, J., Mercurio, J., Mullen, S., Austin, K., & Pereira, O. (2017). The Impact of Age and Cognitive Reserve on Resting-State Brain Connectivity. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *9*, 392. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00392>
- Franzmeier, N., Buerger, K., Teipel, S., Stern, Y., Dichgans, M., Ewers, M., & ADNI, A. D. N. I. (2017).

Cognitive reserve moderates the association between functional network anti-correlations and memory in MCI. *Neurobiology of Aging*, 50, 152–162.

Franzmeier, N., Caballero, M. Á. A., & Taylor, A. N. W. (2016). Resting-state global functional connectivity as a biomarker of cognitive reserve in mild cognitive impairment. *Brain Imaging and Behavior*. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9599-1>

Franzmeier, N., Hartmann, J. C., Taylor, A. N. W., Caballero, M. Á. A., Simon-Vermot, L., Buerger, K., ... Ewers, M. (2017). Left frontal hub connectivity during memory performance supports reserve in aging and mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 59(4), 1381–1392. <https://doi.org/10.3233/JAD-170360>

Franzmeier, N., Hartmann, J., Taylor, A. N. W., Araque-Caballero, M. Á., Simon-Vermot, L., Kambeitz-Ilankovic, L., ... Ewers, M. (2018). The left frontal cortex supports reserve in aging by enhancing functional network efficiency. *Alzheimer's Research & Therapy*, 10(1), 28. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0358-y>

Friederici, A. D., & Gierhan, S. M. E. (2013). The language network. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(2), 250–254. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.10.002>

Friston, K. J. (2011). Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connectivity*, 1(1), 13–36. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>

Galbraith, S., Bowden, J., & Mander, A. (2017). Accelerated longitudinal designs: An overview of modelling, power, costs and handling missing data. *Statistical Methods in Medical Research*, 26(1), 374–398. <https://doi.org/10.1177/0962280214547150>

Gatz, M., Mortimer, J. A., Fratiglioni, L., Johansson, B., Berg, S., Andel, R., ... Pedersen, N. L. (2007). Accounting for the relationship between low education and dementia: A twin study. *Physiology & Behavior*, 92(1–2), 232–237. <https://doi.org/10.1016/J.PHYSBEH.2007.05.042>

Gazzaley, A., & D'Esposito, M. (2005). BOLD Functional MRI and Cognitive Aging. In R Cabeza, L. Nyberg, & D. Park (Eds.), *Cognitive Neuroscience of Aging: Linking Cognitive and Cerebral Aging*. Oxford ; New York: Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof>

Geerligs, L., Maurits, N. M., Renken, R. J., & Lorist, M. M. (2014). Reduced specificity of functional connectivity in the aging brain during task performance. *Human Brain Mapping*, 35(1), 319–330. <https://doi.org/10.1002/hbm.22175>

- Geerligs, L., Renken, R. J., Saliassi, E., Maurits, N. M., & Lorist, M. M. (2015). A Brain-Wide Study of Age-Related Changes in Functional Connectivity. *Cerebral Cortex*, *25*(7), 1987–1999. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu012>
- Geerligs, L., Rubinov, M., & Henson, R. N. (2015). State and Trait Components of Functional Connectivity: Individual Differences Vary with Mental State. *Journal of Neuroscience*, *35*(41), 13949–13961. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1324-15.2015>
- Geerligs, L., & Tsvetanov, K. A. (2016). The use of resting state data in an integrative approach to studying neurocognitive ageing—commentary on Campbell and Schacter (2016). *Language, Cognition and Neuroscience*, *32*(6), 684–691. <https://doi.org/10.1080/23273798.2016.1251600>
- Gerchen, M. F., & Kirsch, P. (2017). Combining task-related activation and connectivity analysis of fMRI data reveals complex modulation of brain networks. *Human Brain Mapping*, *38*(11), 5726–5739. <https://doi.org/10.1002/hbm.23762>
- Gerstenberg, A. (2015). A sociolinguistic perspective on vocabulary richness in a seven-year comparison of older adults. *Language Development: The Lifespan Perspective*, *37*, 109.
- Ghazi Saidi, L., Perlberg, V., Marrelec, G., Péligrini-Issac, M., Benali, H., & Ansaldo, A.-I. (2013). Functional connectivity changes in second language vocabulary learning. *Brain and Language*, *124*(1), 56–65. <https://doi.org/10.1016/J.BANDL.2012.11.008>
- Ghisletta, P., Rabbitt, P., Lunn, M., & Lindenberger, U. (2012). Two thirds of the age-based changes in fluid and crystallized intelligence, perceptual speed, and memory in adulthood are shared. *Intelligence*, *40*(3), 260–268. <https://doi.org/10.1016/J.INTELL.2012.02.008>
- 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*, *135*(3), 462–483.
- Gonzalez-Castillo, J., Hoy, C. W., Handwerker, D. A., Robinson, M. E., Buchanan, L. C., Saad, Z. S., & Bandettini, P. a. (2015). Tracking ongoing cognition in individuals using brief, whole-brain functional connectivity patterns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *112*(28), 8762–8767. <https://doi.org/10.1073/pnas.1501242112>
- Goodglass, H., Kaplan, E., & Weintraub, S. (1983). *Boston naming test*. Lea & Febiger.

- 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(June 1994), 629–644. <https://doi.org/10.1044/jshr.3703.629>
- Grady, C. L. (2012). The cognitive neuroscience of ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(7), 491.
- Grady, C. L., Sarraf, S., Saverino, C., & Campbell, K. (2016). Age differences in the functional interactions among the default, frontoparietal control, and dorsal attention networks. *Neurobiology of Aging*, 41, 159–172. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.020>
- Grady, C. L., Springer, M. V., Hongwanishkul, D., McIntosh, A. R., & Winocur, G. (2006). Age-related Changes in Brain Activity across the Adult Lifespan. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(2), 227–241. <https://doi.org/10.1162/089892906775783705>
- Greene, A. S., Gao, S., Scheinost, D., & Constable, R. T. (2018). Task-induced brain state manipulation improves prediction of individual traits. *Nature Communications*, 9(1), 2807. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04920-3>
- 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 of the United States of America*, 100(1), 253–258. <https://doi.org/10.1073/pnas.0135058100>
- Grotz, C., Seron, X., Van Wissen, M., & Adam, S. (2017). How should proxies of cognitive reserve be evaluated in a population of healthy older adults? *International Psychogeriatrics*, 29(1), 123–136. <https://doi.org/10.1017/S1041610216001745>
- Gunning-Dixon, F. M., Brickman, A. M., Cheng, J. C., & Alexopoulos, G. S. (2009). Aging of cerebral white matter: a review of MRI findings. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A Journal of the Psychiatry of Late Life and Allied Sciences*, 24(2), 109–117.
- Gutchess, A. H. (2014). Plasticity of the aging brain: New directions in cognitive neuroscience. *Science*, 346(6209), 579–582. <https://doi.org/10.1126/science.1254604>
- Gutchess, A. H., Welsh, R. C., Hedden, T., Bangert, A., Minear, M., Liu, L. L., & Park, D. C. (2005). Aging and the neural correlates of successful picture encoding: Frontal activations compensate for decreased medial-temporal activity. *Journal of Cognitive Neuroscience*,

17(1), 84–96. <https://doi.org/10.1162/0898929052880048>

- Guzzetti, S., & Daini, R. (2014). Inter-hemispheric recruitment as a function of task complexity, age and cognitive reserve. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, 21(6), 722–745. <https://doi.org/10.1080/13825585.2013.874522>
- Habeck, C., Gazes, Y., Razlighi, Q., Steffener, J., Brickman, A., Barulli, D. J., ... Stern, Y. (2016). The Reference Ability Neural Network Study: Life-time stability of reference-ability neural networks derived from task maps of young adults. *NeuroImage*, 125, 693–704. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.077>
- Habeck, C., Razlighi, Q., Gazes, Y., Barulli, D. J., Steffener, J., & Stern, Y. (2017). Cognitive reserve and brain maintenance: Orthogonal concepts in theory and practice. *Cerebral Cortex*, 27(8), 3962–3969. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw208>
- Hartwigsen, G. (2018). Flexible Redistribution in Cognitive Networks. *Trends in Cognitive Sciences*, 0(0). <https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.05.008>
- Hasher, L., & Zacks, R. T. (1988). Working Memory, Comprehension, and Aging: A Review and a New View. *Psychology of Learning and Motivation*, 22, 193–225. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60041-9](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60041-9)
- Hauser, M. D., Chomsky, N., & Fitch, W. T. (2002). The faculty of language: what is it, who has it, and how did it evolve? *Science*, 298(5598), 1569–1579.
- Head, D., Buckner, R. L., Shimony, J. S., Williams, L. E., Akbudak, E., Conturo, T. E., ... Snyder, A. Z. (2004). Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: evidence from diffusion tensor imaging. *Cerebral Cortex*, 14(4), 410–423.
- Hearne, L. J., Cocchi, L., Zalesky, A., & Mattingley, J. B. (2017). Reconfiguration of Brain Network Architectures between Resting-State and Complexity-Dependent Cognitive Reasoning. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 37(35), 8399–8411. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0485-17.2017>
- Hermundstad, A. M., Bassett, D. S., Brown, K. S., Aminoff, E. M., Clewett, D., Freeman, S., ... Miller, M. B. (2013). Structural foundations of resting-state and task-based functional connectivity

- in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(15), 6169–6174.
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature*, 8(May), 393–402.
- Hoffman, P., & Morcom, A. M. (2018). Age-related changes in the neural networks supporting semantic cognition: A meta-analysis of 47 functional neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 84(July 2017), 134–150. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.11.010>
- Horn, J. L., & Cattell, R. B. (1967). Age differences in fluid and crystallized intelligence. *Acta Psychologica*, 26, 107–129. [https://doi.org/10.1016/0001-6918\(67\)90011-X](https://doi.org/10.1016/0001-6918(67)90011-X)
- House, J. S., Landis, K. R., & Umberson, D. (1988). Social relationships and health. *Science*, 241(4865), 540–545.
- Hoyau, E., Boudiaf, N., Cousin, E., Pichat, C., Fournet, N., Krainik, A., ... Baciú, M. (2017). Aging Modulates the Hemispheric Specialization during Word Production. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 125. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00125>
- Hoyau, E., Gigueux, M., Cousin, É., Fournet, N., Pichat, C., Jaillard, A., & Baciú, M. (2018). Effet des activités sociales de loisirs sur la dénomination orale d'objets lors du vieillissement sain Approche multimodale. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillissement*, 16(1), 96–105. <https://doi.org/10.1684/PNV.2017.0715>
- Hoyau, E., Roux-Sibilon, A., Boudiaf, N., Pichat, C., Cousin, E., Krainik, A., ... Baciú, M. (2018). Aging modulates fronto-temporal cortical interactions during lexical production. A dynamic causal modeling study. *Brain and Language*, 184, 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2018.06.003>
- Hu, X., Lee, H. L., Spottke, A., Peters, O., Priller, J., Bürger, K., ... Jessen, F. (2019). Alterations of intrinsic connectivity in posterior default mode network across at risk stages of alzheimer's dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 15(7), P1410. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.06.3980>
- Hurst, L., Stafford, M., Cooper, R., Hardy, R., Richards, M., & Kuh, D. (2013). Lifetime socioeconomic inequalities in physical and cognitive aging. *American Journal of Public Health*, 103(9), 1641–1648. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2013.301240>



- Jordan, A. D., & Reuter-Lorenz, P. A. (2017). Age-related change and the predictive value of the “Resting state”: a commentary on Campbell and Schacter (2016). *Language, Cognition and Neuroscience*, 32(6), 674–677. <https://doi.org/10.1080/23273798.2016.1242759>
- Ito, T., Kulkarni, K. R., Schultz, D. H., Mill, R. D., Chen, R. H., Solomyak, L. I., & Cole, M. W. (2017). Cognitive task information is transferred between brain regions via resting-state network topology. *BioRxiv*.
- Jackson, R. L., Hoffman, P., Pobric, G., & Lambon Ralph, M. a. (2015). The Nature and Neural Correlates of Semantic Association versus Conceptual Similarity. *Cerebral Cortex*, (November), 4319–4333. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv003>
- Jannusch, K., Jockwitz, C., Bidmon, H.-J., Moebus, S., Amunts, K., & Caspers, S. (2017). A Complex Interplay of Vitamin B1 and B6 Metabolism with Cognition, Brain Structure, and Functional Connectivity in Older Adults. *Frontiers in Neuroscience*, 11, 596. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00596>
- Jefferson, A. L., Gibbons, L. E., Rentz, D. M., Carvalho, J. O., Manly, J., Bennett, D. a., & Jones, R. N. (2011). A life course model of cognitive activities, socioeconomic status, education, reading ability, and cognition. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(8), 1403–1411. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03499.x>
- Jones, R. N., Manly, J., Glymour, M. M., Rentz, D. M., Jefferson, A. L., & Stern, Y. (2011). Conceptual and Measurement Challenges in Research on Cognitive Reserve. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(04), 593–601. <https://doi.org/10.1017/S1355617710001748>
- Kavé, G., Fridkin, S., & Ayalon, L. (2018). Demographic factors and retrieval of object and proper names after age 70. *PLOS ONE*, 13(1), e0191876. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191876>
- Kennedy, K. M., Rodrigue, K. M., Bischof, G. N., Hebrank, A. C., Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2015). Age trajectories of functional activation under conditions of low and high processing demands: An adult lifespan fMRI study of the aging brain. *NeuroImage*, 104, 21–34. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2014.09.056>
- King, B. R., Fogel, S. M., Albouy, G., & Doyon, J. (2013). Neural correlates of the age-related changes

- in motor sequence learning and motor adaptation in older adults. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(April), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00142>
- Klimova, B., & Kuca, K. (2015). Alzheimer’s disease: Potential preventive, non-invasive, intervention strategies in lowering the risk of cognitive decline—A review study. *Elsevier*, 13(4), 257–261.
- Kong, R., Li, J., Orban, C., Sabuncu, M. R., Liu, H., Schaefer, A., ... Yeo, B. T. T. (2018). Spatial Topography of Individual-Specific Cortical Networks Predicts Human Cognition, Personality, and Emotion. *Cerebral Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy123>
- Krienen, F. M., Yeo, B. T. T., & Buckner, R. L. (2014). Reconfigurable task-dependent functional coupling modes cluster around a core functional architecture. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 369(1653). <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0526>
- Kumar, A., Spreng, R. N., Ebner, N., Siman-Tov, T., Kahn, I., Bosak, N., ... Aharon-Peretz, J. (2017). Early Age-Related Functional Connectivity Decline in High-Order Cognitive Networks. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00330>
- La, C., Garcia-Ramos, C., Nair, V. A., Meier, T. B., Farrar-Edwards, D., Birn, R., ... Prabhakaran, V. (2016). Age-Related Changes in BOLD Activation Pattern in Phonemic Fluency Paradigm: An Investigation of Activation, Functional Connectivity and Psychophysiological Interactions. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 110. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00110>
- 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>
- Landau, S. M., Mintun, M. A., Joshi, A. D., Koeppe, R. A., Petersen, R. C., Aisen, P. S., ... Jagust, W. J. (2012). Amyloid deposition, hypometabolism, and longitudinal cognitive decline. *Annals of Neurology*, 72(4), 578–586.
- Liem, F., Geerligs, L., Damoiseaux, J. S., & Margulies, D. S. (2019). Functional Connectivity in Aging. In K. W. Schaie & S. Willis (Eds.), *Handbook of the Psychology of Aging* (9e ed.). San Diego, CA: PsyArXiv. <https://doi.org/10.31234/OSF.IO/WHSUD>
- Lin, Q., Rosenberg, M. D., Yoo, K., Hsu, T. W., O’Connell, T. P., & Chun, M. M. (2018). Resting-State Functional Connectivity Predicts Cognitive Impairment Related to Alzheimer’s Disease.

- Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 94. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00094>
- Lindenberger, U., & Baltes, P. B. (1994). Sensory functioning and intelligence in old age: A strong connection. *Psychology and Aging*, 9(3), 339–355. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.9.3.339>
- Lindenberger, U., Singer, T., & Baltes, P. B. (2002). Longitudinal selectivity in aging populations: Separating mortality-associated versus experimental components in the Berlin Aging Study (BASE). *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 57(6), P474–P482.
- Lindenberger, U., & von Oertzen, T. (2006). Variability in cognitive aging: From taxonomy to theory. *Lifespan Cognition: Mechanisms of Change*, 297–314.
- Luo, C., Zhang, X., Cao, X., Gan, Y., Li, T., Cheng, Y., ... Li, C. (2016). The Lateralization of Intrinsic Networks in the Aging Brain Implicates the Effects of Cognitive Training. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 32. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00032>
- Lustig, C., & Jantz, T. (2015). Questions of age differences in interference control: When and how, not if? *Brain Research*, 1612, 59–69. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.10.024>
- Levelt, W. J., Roelofs, A., & Meyer, A. (1999). A theory of lexical access in speech production. *Behavioral and Brain Sciences*, 22(01), 1–38.
- MackKay, D. G., & Burke, D. M. (1990). Chapter five cognition and aging: a theory of new learning and the use of old connections. In *Advances in psychology* (Vol. 71, pp. 213–263). Elsevier.
- Mak, L. E., Minuzzi, L., MacQueen, G., Hall, G., Kennedy, S. H., & Milev, R. (2017). The Default Mode Network in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Connectivity*, 7(1), 25–33. <https://doi.org/10.1089/brain.2016.0438>
- Manly, J. J., Bell-McGinty, S., Tang, M.-X., Schupf, N., Stern, Y., & Mayeux, R. (2005). Implementing diagnostic criteria and estimating frequency of mild cognitive impairment in an urban community. *Archives of Neurology*, 62(11), 1739–1746. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.11.1739>
- Mantzaris, A. V., Bassett, D. S., Wymbs, N. F., Estrada, E., Porter, M. A., Mucha, P. J., ... Higham, D. J. (2013). Dynamic network centrality summarizes learning in the human brain. *Journal of Complex Networks*, 1(1), 83–92. <https://doi.org/10.1093/comnet/cnt001>

- Margulies, D. S., Böttger, J., Long, X., Lv, Y., Kelly, C., Schäfer, A., ... Villringer, A. (2010). Resting developments : a review of fMRI post-processing methodologies for spontaneous brain activity, 289–307. <https://doi.org/10.1007/s10334-010-0228-5>
- Marques, P., Soares, J. M., Magalhães, R., Santos, N. C., & Sousa, N. (2015). The Bounds Of Education In The Human Brain Connectome. *Scientific Reports*, 5(1), 12812. <https://doi.org/10.1038/srep12812>
- Marques, P., Moreira, P., Magalhães, R., Costa, P., Santos, N., Zihl, J., ... Sousa, N. (2016). The functional connectome of cognitive reserve. *Human Brain Mapping*, 37(9), 3310–3322.
- Marsolais, Y., Methqal, I., & Joannette, Y. (2015). Marginal neurofunctional changes in high-performing older adults in a verbal fluency task. *Brain and Language*, 140, 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2014.10.010>
- Marsolais, Y., Perlberg, V., Benali, H., & Joannette, Y. (2014). Age-related changes in functional network connectivity associated with high levels of verbal fluency performance. *Cortex*, 58, 123–138. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.05.007>
- Mattar, M. G., Cole, M. W., Thompson-Schill, S. L., & Bassett, D. S. (2015). A Functional Cartography of Cognitive Systems. *PLoS Computational Biology*, 11(12), e1004533. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004533>
- McClearn, G. E., Johansson, B., Berg, S., Pedersen, N. L., Ahern, F., Petrill, S. A., & Plomin, R. (1997). Substantial Genetic Influence on Cognitive Abilities in Twins 80 or More Years Old. *Science*, 276(5318), 1560 LP – 1563. <https://doi.org/10.1126/science.276.5318.1560>
- McDonough, I. M., Bischof, G. N., Kennedy, K. M., Rodrigue, K. M., Farrell, M. E., & Park, D. C. (2016). Discrepancies between Fluid and Crystallized Ability in Healthy Adults: A Behavioral Marker of Preclinical Alzheimer’s Disease. *Neurobiology of Aging*. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.06.011>
- Meinzer, M., Fleisch, T., Seeds, L., Harnish, S., Antonenko, D., Witte, V., ... Crosson, B. (2012). Same modulation but different starting points: performance modulates age differences in inferior frontal cortex activity during word-retrieval. *PloS One*, 7(3), e33631. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033631>
- Meng, X., & D’Arcy, C. (2012). Education and dementia in the context of the cognitive reserve

- hypothesis: A systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS ONE*, 7(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038268>
- Mennes, M., Kelly, C., Colcombe, S., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2012). The Extrinsic and Intrinsic Functional Architectures of the Human Brain Are Not Equivalent. *Cerebral Cortex*, 23(1), 223–229. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs010>
- Methqal, I., Marsolais, Y., Wilson, M. A., Monchi, O., & Joanette, Y. (2019). More expertise for a better perspective: Task and strategy-driven adaptive neurofunctional reorganization for word production in high-performing older adults. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 26(2), 190–221. <https://doi.org/10.1080/13825585.2017.1423021>
- Methqal, I., Pinsard, B., Amiri, M., Wilson, M. A., Monchi, O., Provost, J.-S., & Joanette, Y. (2017). Age-Related Brain Activation Changes during Rule Repetition in Word-Matching. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11(November), 1–19. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00543>
- Meunier, D., Stamatakis, E. a, & Tyler, L. K. (2014). Age-related functional reorganization, structural changes, and preserved cognition. *Neurobiology of Aging*, 35(1), 42–54. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.07.003>
- Mevel, K., Landeau, B., Fouquet, M., La Joie, R., Villain, N., Mézenge, F., ... Chételat, G. (2013). Age effect on the default mode network, inner thoughts, and cognitive abilities. *Neurobiology of Aging*, 34(4), 1292–1301. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2012.08.018>
- Mišić, B., & Sporns, O. (2016). From regions to connections and networks: New bridges between brain and behavior. *Current Opinion in Neurobiology*. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2016.05.003>
- Moberg, M., Ferraro, F. R., & Thomas V., P. (2000). Lexical properties of the Boston Naming Test stimuli: age differences in word naming and lexical decision latency. *Applied Neuropsychology*, 7(3), 186–188. <https://doi.org/10.1207/S15324826AN0703>
- Morrison, J. H., & Hof, P. R. (1997). Life and death of neurons in the aging brain. *Science (New York, N.Y.)*, 278(5337), 412–419. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.278.5337.412>
- Moussa, M. N., Vechlekar, C. D., Burdette, J. H., Steen, M. R., Hugenschmidt, C. E., & Laurienti, P. J. (2011). Changes in cognitive state alter human functional brain networks. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5, 83.

- Mowinckel, A. M., Espeseth, T., & Westlye, L. T. (2012). Network-specific effects of age and in-scanner subject motion: a resting-state fMRI study of 238 healthy adults. *Neuroimage*, *63*(3), 1364–1373.
- Muller, A. M., Mérillat, S., & Jäncke, L. (2016). Older but still fluent? Insights from the intrinsically active baseline configuration of the aging brain using a data driven graph-theoretical approach. *NeuroImage*, *127*, 346–362. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.12.027>
- Mungas, D., Gavett, B., Fletcher, E., Farias, S. T., DeCarli, C., & Reed, B. (2018). Education amplifies brain atrophy effect on cognitive decline: implications for cognitive reserve. *Neurobiology of Aging*, *68*, 142–150. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2018.04.002>
- Ng, K. K., Lo, J. C., Lim, J. K. W., Chee, M. W. L., & Zhou, J. (2016). Reduced functional segregation between the default mode network and the executive control network in healthy older adults: a longitudinal study. *Neuroimage*, *133*, 321–330.
- Nyberg, L., Lövdén, M., Riklund, K., Lindenberger, U., & Bäckman, L. (2012). Memory aging and brain maintenance. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*(5), 292–305. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.04.005>
- Nyberg, L., Salami, A., Andersson, M., Eriksson, J., Kalpouzos, G., Kauppi, K., ... Nilsson, L.-G. (2010). Longitudinal evidence for diminished frontal cortex function in aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(52), 22682–22686. <https://doi.org/10.1073/pnas.1012651108>
- Onoda, K., Ishihara, M., & Yamaguchi, S. (2012). Decreased functional connectivity by aging is associated with cognitive decline. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *24*(11), 2186–2198. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00269](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00269)
- Opdebeeck, C., Martyr, A., & Clare, L. (2015). Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: a meta-analysis. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, (July 2015), 1–21. <https://doi.org/10.1080/13825585.2015.1041450>
- Park, D. C., Polk, T. A., Park, R., Minear, M., Savage, A., & Smith, M. R. (2004). From The Cover: Aging reduces neural specialization in ventral visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *101*(35), 13091–13095. <https://doi.org/10.1073/pnas.0405148101>
- 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>

Payeur, F. (2019). sociodémographiques en bref. *Perspectives*, 24(1).

Pearce, J. M. (1987). *Introduction to animal cognition*. Lawrence Erlbaum Associates, Inc.

Peelle, J. E., Troiani, V., Wingfield, A., & Grossman, M. (2010). Neural processing during older adults' comprehension of spoken sentences: age differences in resource allocation and connectivity. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 20(4), 773–782.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhp142>

Perry, A., Wen, W., Lord, A., Thalamuthu, A., Roberts, G., Mitchell, P., ... Breakspear, M. (2015). The Organisation of the Elderly Connectome. *NeuroImage*.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.009>

Persson, J., Lustig, C., Nelson, J. K., & Reuter-Lorenz, P. A. (2007). Age Differences in Deactivation: A Link to Cognitive Control? *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(6), 1021–1032.  
<https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.6.1021>

Persson, J., Pudas, S., Nilsson, L.-G., & Nyberg, L. (2014). Longitudinal assessment of default-mode brain function in aging. *Neurobiology of Aging*, 35(9), 2107–2117.  
<https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2014.03.012>

Persson, J., Sylvester, C.-Y. C., Nelson, J. K., Welsh, K. M., Jonides, J., & Reuter-Lorenz, P. A. (2004). Selection requirements during verb generation: differential recruitment in older and younger adults. *NeuroImage*, 23(4), 1382–1390.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.08.004>

Persson, N., Ghisletta, P., Dahle, C. L., Bender, A. R., Yang, Y., Yuan, P., ... Raz, N. (2016). Regional brain shrinkage and change in cognitive performance over two years: The bidirectional influences of the brain and cognitive reserve factors. *NeuroImage*, 126, 15–26.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.11.028>

Poldrack, R. A. (2015). Is “efficiency” a useful concept in cognitive neuroscience? *Developmental Cognitive Neuroscience*, 11, 12–17. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2014.06.001>

Population Reference Bureau (2018). Featured Graphic: Many Countries' Populations Are Aging – Population Reference Bureau. Retrieved November 27, 2019, from

- <https://www.prb.org/insight/featured-graphic-many-countries-populations-are-aging/>
- Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage*, *59*(3), 2142–2154. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.018>
- 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>
- Pudas, S., Persson, J., Nilsson, L.-G., & Nyberg, L. (2014). Midlife memory ability accounts for brain activity differences in healthy aging. *Neurobiology of Aging*, *35*(11), 2495–2503. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2014.05.022>
- Raichle, M. E. (2011). The restless brain. *Brain Connectivity*, *1*(1), 3–12.
- Raichle, M. E. (2015). The restless brain: how intrinsic activity organizes brain function. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *370*(1668), 20140172.
- 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.
- Rajah, M. N., & D’Esposito, M. (2005). Region-specific changes in prefrontal function with age: a review of PET and fMRI studies on working and episodic memory. *Brain*, *128*(9), 1964–1983.
- 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. <https://doi.org/10.1111/tops.12078>
- 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>
- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, *17*(3), 177–182. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2008.00570.x>
- Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2014). How Does it STAC Up? Revisiting the Scaffolding Theory



- of Aging and Cognition. *Neuropsychology Review*, 24(3), 355–370.  
<https://doi.org/10.1007/s11065-014-9270-9>
- Richards, M., & Sacker, A. (2003). Lifetime antecedents of cognitive reserve. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 614–624.  
<https://doi.org/10.1076/jcen.25.5.614.14581>
- Rieck, J. R., Rodrigue, K. M., Boylan, M. A., & Kennedy, K. M. (2017). Age-related reduction of BOLD modulation to cognitive difficulty predicts poorer task accuracy and poorer fluid reasoning ability. *Neuroimage*, 147, 262–271.
- Roberts, P. M., & Doucet, N. (2011). Résultats du Boston Naming Test chez des adultes francophones de Québec. *Canadian Journal of Speech-Language Pathology and Audiology*, 35(3), 254–267.
- Robertson, I. H. (2013). A noradrenergic theory of cognitive reserve : implications for Alzheimer ' s disease. *Nba*, 34(1), 298–308. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.019>
- Roxbury, T., McMahan, K., Coulthard, A., & Copland, D. A. (2015). An fMRI Study of Concreteness Effects during Spoken Word Recognition in Aging. Preservation or Attenuation? *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 240. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00240>
- Sala-Llonch, R., Bartrés-Faz, D., & Junqué, C. (2015). Reorganization of brain networks in aging: a review of functional connectivity studies. *Frontiers in Psychology*, 6(May), 663. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00663>
- Sala-Llonch, R., Junqué, C., Arenaza-Urquijo, E. M., Vidal-Piñeiro, D., Valls-Pedret, C., Palacios, E. M., ... Bartrés-Faz, D. (2014). Changes in whole-brain functional networks and memory performance in aging. *Neurobiology of Aging*, 35(10), 2193–2202. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2014.04.007>
- Salami, A., Pudas, S., & Nyberg, L. (2014). Elevated hippocampal resting-state connectivity underlies deficient neurocognitive function in aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(49), 17654–17659.
- Salehi, M., Greene, A. S., Karbasi, A., Shen, X., Scheinost, D., & Constable, R. T. (2018). There is no single functional atlas even for a single individual: Parcellation of the human brain is state dependent. *BioRxiv*, 431833.

- Salehi, M., Karbasi, A., Barron, D. S., Scheinost, D., & Constable, R. T. (2018). State-specific individualized functional networks form a predictive signature of brain state. *BioRxiv*, 372110.
- Salehi, M., Karbasi, A., Shen, X., Scheinost, D., & Constable, R. T. (2018). An exemplar-based approach to individualized parcellation reveals the need for sex specific functional networks. *NeuroImage*, *170*, 54–67.
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, *103*(3), 403.
- Salthouse, T. A. (2010). Selective review of cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *16*(5), 754–760.
- Salthouse, T. A. (2014). Quantity and structure of word knowledge across adulthood. *Intelligence*, *46*, 122–130. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2014.05.009>
- Salthouse, T. A., Hancock, H. E., Meinz, E. J., & Hambrick, D. Z. (1996). Interrelations of Age, Visual Acuity, and Cognitive Functioning. *Journal of Gerontology: PSYCHOLOGICAL SCIENCES*, *51*(6), 317–333.
- Samanez-Larkin, G. R., D'Esposito, M., & D'Esposito, M. (2008). Group comparisons: Imaging the aging brain. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *3*(3), 290–297. <https://doi.org/10.1093/scan/nsn029>
- Samu, D., Campbell, K. L., Tsvetanov, K. A., Shafto, M. A., Cam-CAN, & Tyler, L. K. (2017). Preserved cognitive functions with age are determined by domain-dependent shifts in network responsivity. *Nature Communications*, (May), 1–14. <https://doi.org/10.1038/ncomms14743>
- Santos Monteiro, T., Beets, I. A. M., Boisgontier, M. P., Gooijers, J., Pauwels, L., Chalavi, S., ... Swinnen, S. P. (2017). Relative cortico-subcortical shift in brain activity but preserved training-induced neural modulation in older adults during bimanual motor learning. *Neurobiology of Aging*, *58*, 54–67. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2017.06.004>
- Saur, D., Kreher, B. W., Schnell, S., Kümmerer, D., Kellmeyer, P., Vry, M.-S., ... Weiller, C. (2008). Ventral and dorsal pathways for language. *Proceedings of the National Academy of Sciences*

- of the United States of America, 105(46), 18035–18040.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0805234105>
- Scahill, R. I., Frost, C., Jenkins, R., Whitwell, J. L., Rossor, M. N., & Fox, N. C. (2003). A Longitudinal Study of Brain Volume Changes in Normal Aging Using Serial Registered Magnetic Resonance Imaging. *Archives of Neurology*, 60(7), 989.  
<https://doi.org/10.1001/archneur.60.7.989>
- Scarmeas, N., Zarahn, E., Anderson, K. E., Habeck, C. G., Hilton, J., Flynn, J., ... Stern, Y. (2003). Association of Life Activities With Cerebral Blood Flow in Alzheimer Disease. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 60(3).
- Schaie, K. W., & Willis, S. L. (2010). The Seattle Longitudinal Study of Adult Cognitive Development. *ISSBD Bulletin*, 57(1), 24–29.
- Scherer, L. C., Fonseca, R. P., Giroux, F., Senhadji, N., Marcotte, K., Tomitch, L. M. B., ... Ska, B. (2012). Neurofunctional (re)organization underlying narrative discourse processing in aging: Evidence from fNIRS. *Brain and Language*, 121(2), 174–184.  
<https://doi.org/10.1016/j.bandl.2011.09.008>
- Schmitter-Edgecombe, M., Vesneski, M., & Jones, D. W. . W. R. (2000). Aging and word-finding: A comparison of spontaneous and constrained Naming Tests. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(6), 479–493. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(99\)00039-6](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(99)00039-6)
- Schulz, R., & Heckhausen, J. (1996). A life span model of successful aging. *American Psychologist*, 51(7), 702–714. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.51.7.702>
- Schweizer, T. A., Ware, J., Fischer, C. E., Craik, F. I. M., & Bialystok, E. (2012). Bilingualism as a contributor to cognitive reserve: Evidence from brain atrophy in Alzheimer’s disease. *Cortex*, 48(8), 991–996. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.04.009>
- Seghier, M. L., & Price, C. J. (2018). Interpreting and Utilising Intersubject Variability in Brain Function. *Trends in Cognitive Sciences*, 22(6), 517–530.  
<https://doi.org/10.1016/J.TICS.2018.03.003>
- Serra, L., Cercignani, M., Mastropasqua, C., Torso, M., Spanò, B., Makovac, E., ... Bozzali, M. (2016). Longitudinal Changes in Functional Brain Connectivity Predicts Conversion to Alzheimer’s Disease. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 51(2), 377–389. <https://doi.org/10.3233/JAD->

150961

- Serra, L., & Gelfo, F. (2019). What good is the reserve? A translational perspective for the managing of cognitive decline. *Neural Regeneration Research*, *14*(7), 1219. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.251328>
- 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. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.12.2060>
- Shafto, M. A., Randall, B., Stamatakis, E., & Wright, P. (2012). Age-related neural reorganization during spoken word recognition: the interaction of form and meaning. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *24*(12), 2660–2670. <https://doi.org/10.1162/jocn.2012.24.12.2660>
- Shafto, M. A., & Tyler, L. K. (2014). Language in the aging brain: The network dynamics of cognitive decline and preservation. *Science*, *346*(6209), 583–588. <https://doi.org/10.1126/science.1254404>
- Shah, L. M., Cramer, J. A., Ferguson, M. A., Birn, R. M., & Anderson, J. S. (2016). Reliability and reproducibility of individual differences in functional connectivity acquired during task and resting state. *Brain and Behavior*, *456*, 1–15. <https://doi.org/10.1002/brb3.456>
- Siedlecki, K. L., Stern, Y., Reuben, A., Sacco, R. L., Elkind, M. S. V., & Wright, C. B. (2009). Construct validity of cognitive reserve in a multiethnic cohort: The Northern Manhattan Study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *15*(04), 558–569. <https://doi.org/10.1017/S1355617709090857>
- Smith, S. M., Nichols, T. E., Vidaurre, D., Winkler, A. M., Behrens, T. E. J., Glasser, M. F., ... Miller, K. L. (2015). A positive-negative mode of population covariation links brain connectivity, demographics and behavior. *Nature Neuroscience*, (September), 1–7. <https://doi.org/10.1038/nn.4125>
- Snowdon, D. A., Kemper, S. J., Mortimer, J. A., Greiner, L. H., Wekstein, D. R., Markesbery, W. R., ... Ohm T, M. H. B. H. B. J. (1996). Linguistic Ability in Early Life and Cognitive Function and Alzheimer's Disease in Late Life. *JAMA*, *275*(7), 528. <https://doi.org/10.1001/jama.1996.03530310034029>
- Sporns, O. (2012). *Discovering the human connectome*. MIT press.

- Sporns, O. (2014). Contributions and challenges for network models in cognitive neuroscience. *Nat Neurosci*, 17(5), 652–660. <https://doi.org/10.1038/nn.3690>
- Spreng, R. N., DuPre, E., Selarka, D., Garcia, J., Gojkovic, S., Mildner, J., ... Turner, G. R. (2014). Goal-congruent default network activity facilitates cognitive control. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(42), 14108–14114. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2815-14.2014>
- Spreng, R. N., & Grady, C. L. (2010). Patterns of Brain Activity Supporting Autobiographical Memory, Prospection, and Theory of Mind, and Their Relationship to the Default Mode Network. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(6), 1112–1123. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21282>
- Spreng, R. N., Lockrow, A. W., DuPre, E., Setton, R., Spreng, K. A. P., & Turner, G. R. (2018). Semanticized autobiographical memory and the default – executive coupling hypothesis of aging. *Neuropsychologia*, 110, 37–43. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2017.06.009>
- Spreng, R. N., & Schacter, D. L. (2012). Default Network Modulation and Large-Scale Network Interactivity in Healthy Young and Old Adults. *Cerebral Cortex*, 22(11), 2610–2621. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr339>
- Spreng, R. N., Stevens, W. D., Viviano, J. D., & Schacter, D. L. (2017). Attenuated anticorrelation between the default and dorsal attention networks with aging: Evidence from task and rest. *Neurobiology of Aging*, 45, 149–160. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.05.020>
- Spreng, R. N., & Turner, G. R. (2019). The Shifting Architecture of Cognition and Brain Function in Older Adulthood. *Perspectives on Psychological Science*, 14(4), 523–542. <https://doi.org/10.1177/1745691619827511>
- Steffener, J., Barulli, D. J., Habeck, C., O’Shea, D., Razlighi, Q., & Stern, Y. (2014). The Role of Education and Verbal Abilities in Altering the Effect of Age-Related Gray Matter Differences on Cognition. *PLoS ONE*, 9(3), e91196. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091196>
- Steffener, J., Barulli, D. J., Habeck, C., & Stern, Y. (2014). Neuroimaging explanations of age-related differences in task performance. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 46.

<https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00046>

Steffener, J., Habeck, C. G., & Stern, Y. (2012). Age-Related Changes in Task Related Functional Network Connectivity. *PLoS ONE*, *7*(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044421>

Steffener, J., Habeck, C., O'Shea, D., Razlighi, Q., Bherer, L., & Stern, Y. (2016). Differences between chronological and brain age are related to education and self-reported physical activity. *Neurobiology of Aging*, *40*, 138–144. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2016.01.014>

Steffener, J., Reuben, A., Rakitin, B. C., & Stern, Y. (2011). Supporting performance in the face of age-related neural changes: testing mechanistic roles of cognitive reserve. *Brain Imaging and Behavior*, *5*(3), 212–221.

Steffener, J., & Stern, Y. (2012). Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, *1822*(3), 467–473. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.09.012>

Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, *8*(3), 448–460.

Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, *47*(10), 2015–2028. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>

Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)

Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E. M., Bartrés-Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M., Chételat, G., ... Vuoksimaa, E. (2018). Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's & Dementia*. <https://doi.org/10.1016/J.JALZ.2018.07.219>

Stern, Y., Chételat, G., Habeck, C., Arenaza-Urquijo, E. M., Vemuri, P., Estanga, A., ... Vuoksimaa, E. (2019). Mechanisms underlying resilience in ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, *20*(4), 246–246. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0138-0>

Stern, Y., Gazes, Y., Razlighi, Q., Steffener, J., & Habeck, C. (2018). A task-invariant cognitive reserve network. *NeuroImage*, *178*, 36–45. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.033>

Stern, Y., Zarahn, E., Habeck, C., Holtzer, R., Rakitin, B. C., Kumar, A., ... Brown, T. (2008). A common

- neural network for cognitive reserve in verbal and object working memory in young but not old. *Cerebral Cortex*, 18(4), 959–967. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm134>
- Strehler, B. L., & Freeman, M. R. (1980). Randomness, redundancy and repair: Roles and relevance to biological aging. *Mechanisms of Ageing and Development*. [https://doi.org/10.1016/0047-6374\(80\)90103-7](https://doi.org/10.1016/0047-6374(80)90103-7)
- Taylor, J. R., Williams, N., Cusack, R., Auer, T., Shafto, M. A., Dixon, M., ... Henson, R. N. (2015). The Cambridge Centre for Ageing and Neuroscience (Cam-CAN) data repository: Structural and functional MRI, MEG, and cognitive data from a cross-sectional adult lifespan sample. *NeuroImage*, 5–12. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.09.018>
- Terry, R. D. (2000). Cell Death or Synaptic Loss in Alzheimer Disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 59(12), 1118–1119. <https://doi.org/10.1093/jnen/59.12.1118>
- Teubner-Rhodes, S., Vaden, K. I., Cuta, S. L., Yeatman, J. D., Dougherty, R. F., & Eckert, M. A. (2016). Aging-Resilient Associations between the Arcuate Fasciculus and Vocabulary Knowledge: Microstructure or Morphology? *Journal of Neuroscience*, 36(27), 7210–7222. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4342-15.2016>
- Thow, M. E., Summers, M. J., Saunders, N. L., Summers, J. J., Ritchie, K., & Vickers, J. C. (2018). Further education improves cognitive reserve and triggers improvement in selective cognitive functions in older adults: The Tasmanian Healthy Brain Project. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 10, 22–30. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.08.004>
- Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2012a). Aging and functional brain networks. *Molecular Psychiatry*, 17(5), 471, 549–558. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.81>
- Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2012b). Resting functional connectivity of language networks: characterization and reproducibility. *Molecular Psychiatry*, 17(8), 841–854. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.177>
- Trahan, L. H., Stuebing, K. K., Fletcher, J. M., & Hiscock, M. (2014). The Flynn effect: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 140(5), 1332–1360. <https://doi.org/10.1037/a0037173>
- Tran, S. M., McGregor, K. M., James, G. A., Gopinath, K., Krishnamurthy, V., Krishnamurthy, L. C., & Crosson, B. (2018). Task-residual functional connectivity of language and attention

- networks. *Brain and Cognition*, 122, 52–58. <https://doi.org/10.1016/J.BANDC.2018.02.003>
- Tremblay, P., Deschamps, I., Bédard, P., Tessier, M.-H., Carrier, M., & Thibeault, M. (2018). Aging of speech production, from articulatory accuracy to motor timing. *Psychology and Aging*, 33(7), 1022–1034. <https://doi.org/10.1037/pag0000306>
- Tremblay, P., Deschamps, I., & Gracco, V. L. (2016). Neurobiology of speech production: A motor control perspective. In *Neurobiology of language* (pp. 741-750). Academic Press.
- Tremblay, P., Dick, A. S., & Small, S. L. (2013). Functional and structural aging of the speech sensorimotor neural system: functional magnetic resonance imaging evidence. *Neurobiology of Aging*, 34(8), 1935–1951. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2013.02.004>
- Tremblay, P., Sato, M., & Deschamps, I. (2017). Age differences in the motor control of speech: An fMRI study of healthy aging. *Human Brain Mapping*, 38(5), 2751–2771. <https://doi.org/10.1002/hbm.23558>
- Tsvetanov, K. A., Henson, R. N. A., Tyler, L. K., Razi, A., Geerligs, L., Ham, T. E., ... Cambridge Centre for Ageing and Neuroscience, C. C. for A. and. (2016). Extrinsic and Intrinsic Brain Network Connectivity Maintains Cognition across the Lifespan Despite Accelerated Decay of Regional Brain Activation. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 36(11), 3115–3126. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2733-15.2016>
- Tucker-Drob, E. M., & Salthouse, T. A. (2011). Individual Differences in Cognitive Aging. In *The Wiley-Blackwell Handbook of Individual Differences* (pp. 242–267). Wiley-Blackwell.
- Turner, G. R., & Spreng, R. N. (2015). Prefrontal Engagement and Reduced Default Network Suppression Co-occur and Are Dynamically Coupled in Older Adults: The Default–Executive Coupling Hypothesis of Aging. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 27(12), 2462–2476. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00869](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00869)
- Tyler, L. K., Cobb, H., & Graham, N. (1992). *Spoken language comprehension: An experimental approach to disordered and normal processing*. The MIT Press.
- Urchs, S., Armoza, J., Moreau, C., Benhajali, Y., St-Aubin, J., Orban, P., & Bellec, P. (2019). MIST: A multi-resolution parcellation of functional brain networks. *MNI Open Research*, 1, 3. <https://doi.org/10.12688/mniopenres.12767.2>



- Valenzuela, M. J., & Sachdev, P. (2005). Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychological Medicine*, *36*(04), 441. <https://doi.org/10.1017/S0033291705006264>
- Van Dam, N. T., O'Connor, D., Marcelle, E. T., Ho, E. J., Craddock, R. C., Tobe, R. H., ... Milham, M. P. (2016). Data-Driven Phenotypic Categorization for Neurobiological Analyses: Beyond DSM-5 Labels. *Biological Psychiatry*, *0*(0), 337–351. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.06.027>
- Varangis, E., Razlighi, Q., Habeck, C. G., Fisher, Z., & Stern, Y. (2019). Between-network Functional Connectivity Is Modified by Age and Cognitive Task Domain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *31*(4), 607–622. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_01368](https://doi.org/10.1162/jocn_a_01368)
- Verhaegen, C., & Poncelet, M. (2013). Changes in naming and semantic abilities with aging from 50 to 90 years. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, *19*(2), 119–126. <https://doi.org/10.1017/S1355617712001178>
- Verhaeghen, P. (2003). Aging and vocabulary scores : a meta-analysis. *Psychology Aging*, *18*, 332–339.
- Wang, W.-C. C., Dew, I. T. Z. Z., & Cabeza, R. (2015). Age-related differences in medial temporal lobe involvement during conceptual fluency. *Brain Research*, *1612*, 48–58. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.09.061>
- WHO | What is Healthy Ageing? (2018). Retrieved February 8, 2018, from <http://www.who.int/ageing/healthy-ageing/en/>
- 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>
- Wingfield, A., & Grossman, M. (2006). Language and the aging brain: patterns of neural compensation revealed by functional brain imaging. *Journal of Neurophysiology*, *96*(6), 2830–2839. <https://doi.org/10.1152/jn.00628.2006>
- Yakushev, I., Chételat, G., Fischer, F. U., Landeau, B., Bastin, C., Scheurich, A., ... Salmon, E. (2013). Metabolic and structural connectivity within the default mode network relates to working memory performance in young healthy adults. *NeuroImage*, *79*, 184–190.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.069>

- Yang, Z., Qiu, J., Wang, P., Liu, R., & Zuo, X.-N. (2016). Brain structure–function associations identified in large-scale neuroimaging data. *Brain Structure and Function*. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1177-6>
- Yang, Z., Zuo, X.-N., McMahon, K. L., Craddock, R. C., Kelly, C., de Zubicaray, G. I., ... Wright, M. J. (2016). Genetic and Environmental Contributions to Functional Connectivity Architecture of the Human Brain. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *26*(5), 2341–2352. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw027>
- Yeo, B. T. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., ... Polimeni, J. R. (2011). The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, *106*(5), 2322–2345. <https://doi.org/10.1152/jn.00339.2011>
- Yonelinas, A. P., Otten, L. J., Shaw, K. N., & Rugg, M. D. (2005). Separating the brain regions involved in recollection and familiarity in recognition memory. *Journal of Neuroscience*, *25*(11), 3002–3008.
- Zahodne, L. B., Manly, J. J., Brickman, A. M., Narkhede, A., Griffith, E. Y., Guzman, V. A., ... Stern, Y. (2015). Is residual memory variance a valid method for quantifying cognitive reserve? A longitudinal application. *Neuropsychologia*, *77*, 260–266. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.09.009>
- Zhang, H.-Y., Wang, S.-J., Liu, B., Ma, Z.-L., Yang, M., Zhang, Z.-J., & Teng, G.-J. (2010). Resting Brain Connectivity: Changes during the Progress of Alzheimer Disease. *Radiology*, *256*(2), 598–606. <https://doi.org/10.1148/radiol.10091701>
- Zhang, H., Eppes, A., & Diaz, M. T. (2019). Task difficulty modulates age-related differences in the behavioral and neural bases of language production. *Neuropsychologia*, *124*, 254–273. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2018.11.017>
- Ziegler, G., Dahnke, R., & Gaser, C. (2012). Models of the aging brain structure and individual decline. *Frontiers in Neuroinformatics*, *6*(March), 3. <https://doi.org/10.3389/fninf.2012.00003>
- Zimmermann, J., Ritter, P., Shen, K., Rothmeier, S., Schirner, M., & McIntosh, A. R. (2016). Structural

architecture supports functional organization in the human aging brain at a regionwise and network level. *Human Brain Mapping*, 2661(7), n/a-n/a.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.23200>

Zuo, X.-N., Kelly, C., Di Martino, A., Mennes, M., Margulies, D. S., Bangaru, S., ... Milham, M. P. (2010). Growing together and growing apart: regional and sex differences in the lifespan developmental trajectories of functional homotopy. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(45), 15034–15043.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2612-10.2010>