

Université de Montréal

**Réorganisation neurofonctionnelle permettant le maintien
des habiletés d'évocation lexicale lors du vieillissement**

par

Yannick Marsolais

Département de psychologie
Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de *Philosophiae doctor*-Doctorat (Ph.D.)
en psychologie recherche-intervention
option neuropsychologie clinique

Décembre 2013

© Yannick Marsolais, 2013

RÉSUMÉ

Le maintien de performances cognitives optimales au cours du vieillissement a été associé à des changements adaptatifs au niveau de l'activité cérébrale relative à diverses habiletés qui tendent à décliner avec l'âge. Peu d'études ont toutefois évalué cette réorganisation neurofonctionnelle dans le cadre des habiletés de communication, notamment en ce qui concerne le langage expressif. Or, considérant que plusieurs composantes langagières demeurent généralement intègres chez les aînés, il s'avère nécessaire d'explorer davantage les mécanismes cérébraux sous-jacents afin de mieux cerner les déterminants du vieillissement cognitif réussi.

L'objectif de la présente thèse est d'examiner en détail les effets de l'âge sur les patrons d'activations et les interactions fonctionnelles entre les substrats neuraux contribuant aux habiletés de communication expressive. Deux études en neuroimagerie fonctionnelle, ayant recours à des approches méthodologiques distinctes, ont ainsi été menées à l'aide d'un paradigme mixte novateur et d'une tâche auto-rythmée d'évocation lexicale sémantique et orthographique, effectuée par des participants jeunes et âgés présentant plusieurs années de scolarisation.

S'intéressant spécifiquement aux patrons d'activations associés à un rendement élevé à cette tâche, la première étude révèle que le maintien des habiletés d'évocation lexicale lors du vieillissement s'accompagne de changements neurofonctionnels superficiels chez les adultes âgés performants. Par contre, la seconde étude indique que les interactions fonctionnelles entre les régions corticales contribuant aux productions lexicales déclinent considérablement avec l'âge, sans qu'il y ait toutefois d'impact au plan comportemental. Cet effet du vieillissement sur l'intégration fonctionnelle du réseau de l'évocation sémantique et orthographique est aussi exacerbé par la difficulté de la tâche, ce qui s'exprime par des perturbations locales de la connectivité fonctionnelle.

Somme toute, cette thèse démontre qu'une réorganisation neurofonctionnelle afin de maintenir les habiletés d'évocation lexicale au cours du vieillissement s'avère superflue chez les adultes âgés instruits et performants, et ce, malgré une diminution des interactions fonctionnelles au sein des réseaux corticaux sous-jacents. Ces résultats reflètent possiblement

une perte d'efficience neurale avec l'âge, toutefois insuffisante pour avoir un impact comportemental chez des individus bénéficiant de facteurs de protection susceptibles de favoriser le vieillissement réussi, ce qui est discuté à la lumière du concept de réserve cognitive.

Mots-clés : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, réorganisation neurofonctionnelle, vieillissement normal, langage expressif, habiletés de communication, évocation lexicale, fluence verbale, connectivité fonctionnelle, réseaux langagiers

ABSTRACT

The maintenance of optimal cognitive performance in aging has been associated with adaptive changes in cerebral activation patterns for various abilities that tend to decline with age. Yet, few studies have investigated this neurofunctional reorganization based on communication abilities, particularly with regard to the expressive side of language. Considering that a number of language components usually remain well preserved in older adults, it is, however, necessary to further explore the underlying cerebral mechanisms to better understand the determinants of successful cognitive aging.

The objective of this thesis is to examine in detail the effects of aging on activation patterns and functional interactions among neural substrates contributing to expressive communication abilities. Two functional neuroimaging studies, using distinct methodological approaches, have been conducted by means of an innovative mixed design and an overt self-paced semantic and orthographic verbal fluency task, performed by well-educated young and older adults.

Specifically focusing of cerebral activation patterns associated with high levels of verbal fluency performance, the first study shows that the relative preservation of lexical speech production abilities in aging is characterized by marginal neurofunctional changes in high-performing older adults. Yet, the second study indicates that functional interactions between cortical areas contributing to speech productions significantly decrease with age, without, however, having an impact at the behavioral level. In addition, this effect of aging on the functional integration of the network engaged during semantic and orthographic verbal fluency was found to be exacerbated by task demands, which is expressed by local functional connectivity disruptions.

In sum, this thesis demonstrates that a neurofunctional reorganization to maintain lexical speech production abilities in aging is unnecessary in well-educated and high-performing older adults, despite an age-related decrease in functional networks integration. These results may reflect a loss of neural efficiency with age, although insufficient to have behavioral outcomes in individuals who benefited from protective factors known to promote successful aging, which is discussed in light of the concept of cognitive reserve.

Keywords : functional magnetic resonance imaging, neurofunctional reorganization, normal aging, expressive language, communication abilities, lexical speech productions, verbal fluency, functional connectivity, language networks

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE I. INTRODUCTION	1
1.1. Vieillessement cognitif normal	2
1.2. Vieillessement neurofonctionnel	4
1.2.1. Réorganisation inter-hémisphérique	5
1.2.2. Réorganisation intra-hémisphérique	7
1.2.3. Réorganisation neurofonctionnelle et effet de la difficulté	8
1.2.4. Connectivité fonctionnelle et vieillissement	9
1.3. Vieillessement neurofonctionnel et langage	11
1.3.1. Langage réceptif	11
1.3.2. Langage expressif	12
1.4. Problématique et objectifs de la thèse	15
1.4.1. Article 1	16
1.4.2. Article 2	17
CHAPITRE II. ARTICLE 1	18
Marginal Neurofunctional Changes in High-Performing Older Adults in a Verbal Fluency Task	18
CHAPITRE III. ARTICLE 2	55
Age-Related Changes in Functional Network Connectivity Associated With High Levels of Verbal Fluency Performance	55
CHAPITRE IV. DISCUSSION GÉNÉRALE	93
4.1. Synthèse des résultats	93
4.1.1 Vieillessement cognitif et évocation lexicale	94
4.1.2. Réorganisation neurofonctionnelle et évocation lexicale	95
4.1.3. Effet de l'âge et de la difficulté sur la connectivité fonctionnelle des réseaux liés à l'évocation lexicale	97
4.2. Pertinence scientifique et clinique	99
4.3. Limites et pistes de recherche	101
4.4. Conclusion	103
BIBLIOGRAPHIE	105

LISTE DES TABLEAUX

CHAPTIRE II.

Table 1. Descriptive and Neuropsychological Characteristics of the Participants	47
Table 2. Localization and statistics of brain regions showing age and task-related activity within the mixed design	48
Table 3. Localization and statistics of brain regions showing age and task-related activity within the block design.....	50

CHAPTIRE III.

Table 1. Demographic and Neuropsychological Characteristics of the Participants	83
Table 2. Localization and Statistics of the Functional Connectivity Peaks Corresponding to the Automated Verbalization and the Verbal Fluency Networks in Young and Older Adults.....	84
Table 3. Localization and Statistics of the Functional Connectivity Peaks Corresponding to the Semantic and Orthographic Verbal Fluency Conditions in Young and Older Adults.....	86
Table 4. Localization and Statistics of the Functional Connectivity Peaks Corresponding to the High and Low Productive Verbal Fluency Conditions in Young and Older Adults.....	88

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE II.

- Figure 1. Mean number of correct responses (\pm SD) produced by the young ($n = 14$) and older adults ($n = 14$) during the semantic and orthographic verbal fluency tasks.52
- Figure 2. Mixed-block and event-related activation maps ($p < .05$ FWE, $k \geq 10$) for the contrasts of interest (a, b) and the conjunction of all tasks (c), superimposed onto axial and mid-sagittal slices of the mean normalized T1-weighted MRI of all participants.....53
- Figure 3. Block-related activation maps ($p < .05$ FWE, $k \geq 10$) for the contrasts of interest (a, b) and the conjunction of all task (c), superimposed onto axial and mid-sagittal slices of the mean normalized T1-weighted MRI of all participants.....54

CHAPITRE III.

- Figure 1. Mean number of correct responses (and standard deviation) produced by the young adults ($n = 14$) and older adults ($n = 14$) during (A) the semantic and orthographic verbal fluency tasks and (B) the high and low productive conditions..... 90
- Figure 2. Group t maps of the functional networks extracted in young and older adults for (A) the automated and the verbal fluency tasks, with the mean activity time courses (arbitrary units) of their components (in black) relative to the task block duration (in gray), and (B) the semantic, orthographic, and the high and low productive verbal fluency conditions, all superimposed onto axial and mid-sagittal slices of the mean normalized T1-weighted MRI of all participants..... 91
- Figure 3. Mean total within and between subcomponent integration values (and standard deviations) in young and older adults for (A) the semantic, orthographic, and the automated fluency networks, and (B) the verbal fluency network during the high and low productive conditions..... 92

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

ANOVA: analyse de la variance

BA: Brodmann area

BOLD: blood oxygen level dependent

CORSICA: correction of structured noise using independent component analysis

CRUNCH: compensation-related utilization of neural circuits hypothesis

DR: degree of representativity

DU: degree of unicity

fMRI: functional magnetic resonance imaging

FWE: family wise error

HAROLD: hemispheric asymmetry reduction in older adults

HRF: hemodynamic response function

ICA: independent component analysis

IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

MRI : magnetic resonance imaging

MMSE: mini mental state examination

MNI: Montréal neurological institute

NEDICA: network detection using independent component analysis

PASA: posterior-anterior shift in aging

ROI: region of interest

sICA: spatial independent components analysis

SVT: Stroop Victoria test

TEP : tomographie par émission de positrons

TMT: trail making test

*À Lucille, un modèle de
vieillessement cognitif réussi*

REMERCIEMENTS

Dans un premier temps, mes remerciements les plus distingués vont à mon directeur de thèse, le professeur Yves Joanette, qui m'a non seulement ouvert la porte des études doctorales en m'y faisant sentir le bienvenu, mais qui m'a également fait cheminer au plan professionnel et personnel à la lumière de ses vastes connaissances scientifiques, de son pragmatisme hors pair et de ses grandes qualités humaines. À défaut d'adopter le nœud papillon dans ma tenue vestimentaire, je me permets toutefois de prendre en exemple le savoir-faire et l'entregent de ce mentor chevronné. Ce fut un honneur d'apprendre à ses côtés.

J'en profite également pour remercier tous les professeurs et professionnels ayant contribué à forger mon esprit scientifique et le clinicien en moi. J'exprime notamment mes sincères gratitude au Dr Denis Godbout, qui, après m'avoir fourni un encadrement exemplaire à titre de superviseur d'internat, m'a permis de travailler à ses côtés tout en poursuivant son rôle de mentor dans l'attente de mon droit de pratique. J'en profite aussi pour remercier le Dr Stephan Kennepohl, qui n'a jamais hésité à me faire part de ses riches expériences professionnelles, la Dre Alessandra Schiavetto, qui m'a fait bénéficier de ses grandes compétences cliniques, ainsi que tous mes collègues au cours des études supérieures et dans les milieux de pratique. De plus, je suis reconnaissant envers le Réseau québécois de recherche sur le vieillissement, sans qui mes finances aux études doctorales auraient été précaires.

Par ailleurs, un remerciement incontournable va à ma femme Lise, qui éclaire ma vie au quotidien et me complète parfaitement, même lorsqu'un manque du mot occasionnel tend à me faire hésiter dans mes écrits. J'exprime aussi mes reconnaissances à ma mère, toujours bienveillante, ainsi qu'à mon frère et ma sœur, qui m'ont encouragé à poursuivre mes intérêts. Il en va de même pour tous mes amis et amies, qui me soutiennent dans la vie de tous les jours. Finalement, j'en profite pour remercier ceux qui ne sont plus de ce monde, notamment mon père, un modèle à plusieurs égards malgré son départ précoce, ainsi que mon ami Fred, qui restera toujours un être et un musicien exceptionnel.

CHAPITRE I.

INTRODUCTION

Le vieillissement normal est inéluctablement lié à un ensemble de phénomènes physiologiques qui altère progressivement la structure et le fonctionnement de l'organisme humain. Au plan cérébral, ces changements se traduisent généralement par une réduction relative de la performance à diverses épreuves cognitives. Certaines habiletés langagières demeurent toutefois remarquablement stables jusqu'à un âge très avancé (p. ex., Burke, MacKay, & James, 2000; Burke & Shafto, 2008), ce qui est avantageux pour les aînés, puisque la préservation de telles capacités contribue au vieillissement en santé en leur permettant de soutenir des interactions sociales et une qualité de vie (Nussbaum, 2000).

Parallèlement, le maintien de performances optimales chez les personnes âgées a été lié à des changements adaptatifs au niveau de l'activité cérébrale pour diverses fonctions cognitives qui tendent à décliner avec l'âge. Or, relativement peu d'études se sont intéressées à ce phénomène dans le cadre des habiletés langagières, notamment pour ce qui est de la production lexicale de mots. De plus, le langage ne bénéficie pas systématiquement d'une telle réorganisation neurofonctionnelle (p. ex., Wierenga et al., 2008) et certains auteurs suggèrent qu'il s'agit davantage d'un mécanisme modulé par les exigences d'une tâche (p.ex., Ansado, Marsolais, Methqal, Alary, & Joannette, 2013; Peelle, Troiani, Wingfield, & Grossman, 2010). Afin de mieux comprendre les déterminants du vieillissement réussi, il s'avère donc important d'examiner la dynamique cérébrale permettant de soutenir la communication avec l'âge.

L'objectif principal de cette thèse est de décrire, à l'aide d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, les mécanismes neurofonctionnels liés au maintien de la production lexicale de mots lors du vieillissement normal. Suite à une revue succincte des études sur le vieillissement cognitif normal et une analyse critique des principaux écrits sur le vieillissement neurofonctionnel dans le premier chapitre, les chapitres subséquents exposent deux études justifiées par cette revue de la littérature et certaines limites qui s'en dégagent à la lumière des habiletés langagières. La première étude s'intéresse spécifiquement aux patrons d'activité cérébrale chez les personnes âgées maintenant un niveau élevé de performance à une tâche

d'évocation lexicale sémantique et orthographique, alors que la deuxième étude explore notamment l'effet de l'âge et des exigences de la tâche sur l'intégration fonctionnelle des réseaux neuraux sous-jacents. Ces deux études permettent de répondre à des questions de recherche complémentaires en faisant appel à des approches méthodologiques distinctes. Le quatrième chapitre présente, entre autres, une interprétation générale des résultats qui en découlent, leur pertinence scientifique et clinique, ainsi que les limites et avenues futures à explorer.

1.1. Vieillessement cognitif normal

Bien que nettement moins prononcée que lors du vieillissement pathologique, la sénescence normale est caractérisée par un ensemble de changements qui affectent progressivement le siège de la cognition. Au cours de l'âge adulte, le cerveau subit ainsi plusieurs transformations physiologiques et morphologiques variant en fonction des structures et de la matière cérébrale (p. ex., Raz et al., 2005; Raz & Rodrigue, 2006). Par exemple, les aires d'association corticale, telles que les régions préfrontales, temporales inférieures et pariétales postérieures, de même que l'hippocampe, présentent typiquement une atrophie liée à l'âge qui tend à s'accélérer avec le temps, alors que les régions sensorielles primaires, le cortex entorhinal et le striatum s'avèrent moins sensibles aux effets du vieillissement (Raz & Rodrigue, 2006).

Au plan cognitif, ces changements neurologiques s'accompagnent habituellement d'un déclin proportionnel de la performance relative à diverses mesures neuropsychologiques, incluant la vitesse de traitement de l'information, l'orientation spatiale, la mémoire épisodique, la mémoire de travail et plusieurs fonctions exécutives (p.ex., Ardila, 2007; Baltes, Staudinger, & Ulman, 1999; Gazzaley, Cooney, Rissman, & D'Esposito, 2005; Mitchell, 1989; Reuter-Lorenz & Park, 2010; Salthouse, 2004). En revanche, d'autres habiletés contribuant aux fonctions langagières, telles que la mémoire sémantique et la compréhension verbale, demeurent généralement bien préservées au cours du vieillissement normal et peuvent même s'améliorer jusqu'à un âge très avancé (Baltes et al., 1999; Burke et al., 2000; Burke & Shafto, 2008; Levine, Svoboda, Hay, Winocur, & Moscovitch, 2002; Piolino, Desgranges, Benali, & Eustache, 2002; Salthouse, 2004). Cette stabilité apparente du langage contraste d'ailleurs

avec d'autres fonctions cognitives, puisqu'il relève d'un ensemble de structures cérébrales étant également affectées par l'âge (p. ex., Raz, 2000; Sowell et al., 2003). Entre autres, le langage réceptif implique généralement les régions temporales bilatérales (supérieures pour les perceptions prélexicales, moyennes et inférieures pour la compréhension de phrases), le gyrus angulaire et frontal inférieur gauche (pour la récupération d'éléments sémantiques), alors que la production orale relève des mêmes régions, en plus du cortex préfrontal moyen (pour la récupération de mots), de l'insula antérieure (pour la planification articulatoire), de l'aire motrice supplémentaire et du putamen gauches (pour l'initiation et l'exécution de la parole), ainsi que du gyrus cingulaire antérieur et de la tête du noyau caudé bilatéral (pour l'inhibition de réponses), du moins chez les jeunes adultes (pour une revue, voir Demonet, Thierry, & Cardebat, 2005; Price, 2010).

Par ailleurs, le vieillissement cognitif ne s'exprime pas de la même façon chez tous les individus. Plusieurs études ont identifié des sous-groupes distincts de profils neuropsychologiques chez les personnes âgées, notamment caractérisés par des performances globalement faibles, dans la moyenne ou relativement supérieures à la moyenne (Foss, Formigheri, & Speciali, 2009; Gunstad et al., 2006; Maxson, Berg, & McClearn, 1997; Valdois, Joannette, Poissant, Ska, & Dehaut, 1990; Ylikoski et al., 1999). Contrairement au premier sous-groupe à risque de développer une pathologie neurodégénérative, le dernier regroupement est typiquement composé d'individus ayant bénéficié de facteurs favorisant un vieillissement réussi, dont un niveau élevé de scolarité et le maintien d'un rythme de vie actif (Foss et al., 2009; Ylikoski et al., 1999). En ce sens, certains facteurs tels que l'éducation, la participation à des activités cognitives stimulantes et la forme physique, ont été associés, dans des proportions variables, à un risque plus faible de manifester de signes cliniques de démence, ainsi qu'à une modulation du cours de la cognition durant la vie adulte (Fritsch et al., 2007; Kramer, Bherer, Colcombe, Dong, & Greenough, 2004; Salthouse, 2006; Stern et al., 1994; Valenzuela & Sachdev, 2006; Wilson et al., 2002).

Le fonctionnement cognitif de certaines personnes âgées semble donc remarquablement résistant aux changements cérébraux liés au vieillissement, alors que celui d'autres individus est sujet à un déclin neuropsychologique. Afin d'expliquer une telle variabilité, Stern (2009) a proposé le concept de « réserve cognitive », qui relève de la capacité

à utiliser optimalement les ressources neurales (p.ex. : taille du cerveau, nombre de neurones) et processus cognitifs disponibles pour compenser la neuropathologie, le tout étant modulé par des expériences et différences individuelles (p.ex., scolarité) susceptibles de favoriser ou non un vieillissement réussi. Autrement dit, une plus grande réserve cognitive se traduit par une tolérance accrue aux insultes cérébrales. Selon Stern (2009), il s'agit d'un phénomène dynamique dont la variabilité interindividuelle dépend de l'efficience, de la capacité et de la flexibilité d'un système neural existant (« réserve neurale ») ou de l'usage d'un réseau neural alternatif n'étant normalement pas impliqué dans une fonction cognitive (« compensation neurale »), ce qui peut contribuer à maintenir ou améliorer la performance. Dans la même veine, Park et Reuter-Lorenz (2009) ont proposé le modèle STAC ou « scaffolding theory of aging and cognition », postulant que le cerveau vieillissant s'adapte aux changements morphologiques et physiologiques en forgeant des réseaux neuraux alternatifs, qui sont toutefois susceptibles d'être moins efficaces.

À la lumière de ce portrait hétérogène du vieillissement normal, il s'avère donc pertinent d'examiner les mécanismes cérébraux contribuant au maintien des habiletés langagières afin de mieux comprendre les déterminants du vieillissement normal, voire même optimal. Pour ce faire, la neuroimagerie fonctionnelle représente un outil de choix, puisqu'elle permet d'en évaluer la dynamique neurofonctionnelle sous-jacente.

1.2. Vieillissement neurofonctionnel

Grâce aux techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle, telles que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et la tomographie par émission de positrons (TEP), il est possible d'établir un lien entre l'activité du cerveau et divers phénomènes cognitifs. Entre autres, l'IRMf est une procédure non invasive mesurant indirectement l'activité cérébrale *in vivo* par le biais du signal BOLD (ou « blood oxygen level dependent »), qui relève essentiellement des variations de l'oxygénation, de débit et du volume sanguin causées par l'activité neuronale (Ogawa et al., 1993). Cette réponse hémodynamique pouvant être localisée dans l'ensemble du cerveau avec une bonne résolution spatiale (jusqu'au millimètre près) et en fonction de diverses tâches, l'IRMf permet ainsi d'aller au-delà des mesures psychométriques en apportant une dimension supplémentaire à la recherche dans le

domaine du vieillissement cognitif, soit celle de l'organisation fonctionnelle du cerveau sénéscent.

À cette fin, les études sur le vieillissement neurofonctionnel ont traditionnellement eu recours à des approches basées sur des contrastes expérimentaux (p.ex., modèle linéaire général), dont l'objectif est de tester des hypothèses spécifiques sur les fonctions cérébrales en isolant les régions montrant une activation différentielle significative pour des tâches variées (Friston et al., 1995; Friston et al., 1994). Les résultats qui en découlent indiquent fréquemment un effet du vieillissement normal sur les patrons d'activations relatifs à plusieurs fonctions cognitives, dont une réorganisation inter- et intra-hémisphérique, pouvant également être modulés par les exigences d'une tâche. Par ailleurs, il est peu probable que ce phénomène soit simplement expliqué par un effet de l'âge sur le couplage neuro-vasculaire, puisque plusieurs propriétés de la réponse hémodynamique (forme, sommation et période de réfraction) demeurent généralement similaires entre les participants jeunes et âgés (pour une revue, voir D'Esposito, Deouell, & Gazzaley, 2003).

1.2.1. Réorganisation inter-hémisphérique

Une littérature abondante reconnaît que les hémisphères cérébraux diffèrent en termes de leurs capacités et propensions à traiter de l'information chez l'adulte (p. ex., Hellige, 1993, 2002; Kolb & Whishaw, 1996). S'exprimant par une asymétrie (ou latéralisation) cérébrale et fonctionnelle, chaque hémisphère démontre généralement un avantage pour le traitement d'une tâche spécifique, ce que l'hémisphère opposé (controlatéral) ne montre pas ou peu.

La neuroimagerie fonctionnelle indique toutefois que certaines de ces asymétries varient en fonction de l'âge. Une telle modulation du degré de latéralisation a notamment été conceptualisée dans le cadre du phénomène HAROLD ou « Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults », qui stipule que l'activité du cortex préfrontal associée à diverses tâches tend à être moins asymétrique chez les personnes âgées comparativement aux jeunes adultes (Cabeza, 2002). Cette augmentation relative de l'activité préfrontale bilatérale avec l'âge a été observée pour diverses fonctions cognitives, incluant le traitement visuel (Cabeza et al., 2004; Grady et al., 1994; Grady, McIntosh, Horwitz, & Rapoport, 2000), l'encodage et le rappel épisodique (p.ex., Cabeza, Anderson, Houle, Mangels, & Nyberg, 2000; Cabeza et al.,

2004; Cabeza et al., 1997; Madden et al., 1999; Morcom, Good, Frackowiak, & Rugg, 2003), la mémoire de travail (Emery & Hess, 2008; Grady, Yu, & Alain, 2008; Reuter-Lorenz et al., 2000) et le contrôle inhibiteur (Langenecker & Nielson, 2003; Nielson, Langenecker, & Garavan, 2002).

Bien que le phénomène HAROLD soit largement reconnu dans la littérature, les déterminants sous-jacents sont toutefois moins bien établis. Deux hypothèses ont notamment été proposées à cet effet, soit celle de la dédifférenciation fonctionnelle et celle de la compensation fonctionnelle. Dans le premier cas, certains auteurs suggèrent que le vieillissement est caractérisé par une perte d'efficacité causée par une difficulté croissante à engager des mécanismes cérébraux spécialisés ou à inhiber des réseaux non spécialisés (Li & Lindenberger, 1999; Lindenberger & Baltes, 1994; Rajah & D'Esposito, 2005). Il en résulterait une réduction de l'activité cérébrale dans les régions spécifiques à une tâche et une augmentation dans les régions peu spécialisées, le tout pouvant avoir un impact négatif sur la performance. La seconde hypothèse, pour sa part, suggère que cette réorganisation interhémisphérique reflète un mécanisme permettant au cerveau vieillissant de compenser la détérioration neurocognitive afin de préserver son intégrité fonctionnelle (Cabeza, 2002; Cabeza et al., 1997; Dolcos, Rice, & Cabeza, 2002; Stern, 2009). Ainsi, un hémisphère cérébral contribuant peu à une tâche chez un jeune adulte serait sollicité davantage à un âge avancé pour maintenir ou améliorer la performance à une tâche.

Il existe plusieurs arguments en faveur de ces deux hypothèses, mais celle de la compensation fonctionnelle semble bénéficier d'un léger avantage empirique dans certains domaines cognitifs. En ce sens, plusieurs études ont rapporté des activations bilatérales uniquement chez des personnes âgées (et scolarisées) présentant un niveau de performance élevé, alors que leurs jeunes homologues ou les adultes âgés peu performants exhibent des patrons d'activations latéralisés à un seul hémisphère (Cabeza, 2002; Cabeza, Anderson, Locantore, & McIntosh, 2002; Davis, Kragel, Madden, & Cabeza, 2012; Dolcos et al., 2002; Park & Reuter-Lorenz, 2009; Stern, 2009). Ce phénomène de compensation n'est toutefois pas incompatible avec l'hypothèse de la dédifférenciation fonctionnelle, qui fait davantage référence à une situation où la compensation s'avère insuffisante pour maintenir un rendement élevé chez les personnes âgées (Duverne, Motamedinia, & Rugg, 2009; Rajah & D'Esposito,

2005; Rajah, Languay, & Valiquette, 2010; Reuter-Lorenz & Park, 2010). Dans cette veine, un effet de l'âge sur la contribution fonctionnelle de certaines régions préfrontales, dont une capacité limitée à recruter des régions spécifiquement activées chez les jeunes adultes (p.ex., cortex dorsolatéral droit), a notamment été associé à un déclin de la performance à des tâches de mémoire de sources (Dulas & Duarte, 2011; Rajah et al., 2010).

1.2.2. Réorganisation intra-hémisphérique

La réorganisation neurofonctionnelle du cerveau vieillissant ne se limite pas à des changements inter-hémisphériques. En effet, l'augmentation des activations préfrontales avec l'âge s'accompagne fréquemment d'une réduction des activations dans les régions postérieures, ce qui se réfère au phénomène PASA ou « Posterior-Anterior Shift in Aging » (Davis, Dennis, Daselaar, Fleck, & Cabeza, 2008). Initialement décrit par Grady et al. (1994) dans une étude sur le traitement visuel, ce phénomène correspond à une augmentation marquée de l'activité cérébrale dans les régions préfrontales chez les personnes âgées qui présentent une réduction de l'activité dans les régions occipito-temporales, comparativement à de jeunes participants montrant le patron d'activations inverses. Cette migration des activations postérieures vers les régions antérieures avec l'âge a également été observée lors de tâches faisant appel à l'attention visuelle, la mémoire de travail, la mémoire épisodique et émotionnelle (Ansado, Monchi, Ennabil, Faure, & Joannette, 2012; Cabeza et al., 2004; Cappell, Gmeindl, & Reuter-Lorenz, 2010; Davis et al., 2008; Grady, McIntosh, & Craik, 2005; Madden et al., 1997; St Jacques, Dolcos, & Cabeza, 2009).

Selon plusieurs auteurs, le phénomène PASA relève d'un mécanisme neurofonctionnel compensatoire similaire à celui proposé dans le cadre du phénomène HAROLD, du moins pour ce qui est des habiletés susceptibles de mettre à contribution le cortex visuel (Ansado et al., 2012; Cabeza et al., 2004; Davis et al., 2008; Reuter-Lorenz & Park, 2010). Les personnes âgées activeraient donc davantage les régions antérieures afin de compenser une capacité limitée de traitement dans les régions postérieures (Davis et al., 2008; Grady et al., 1994; Spreng, Wojtowicz, & Grady, 2010). En ce sens, Davis et al. (2008) ont rapporté une corrélation positive entre l'âge des participants, les activations préfrontales et la performance à des tâches de mémoire de travail et de perception visuelle, ainsi que des corrélations négatives

entre ces mêmes variables et les activations postérieures, et ce, tout en contrôlant pour un effet potentiel de la difficulté de la tâche sur l'activité cérébrale sous-jacente.

1.2.3. Réorganisation neurofonctionnelle et effet de la difficulté

À l'instar de l'effet du vieillissement sur les patrons d'activations, la contribution fonctionnelle de certaines structures cérébrales peut être modulée par les exigences d'une épreuve. D'abord, plusieurs études comportementales ayant recours à des conditions de présentations hémisphériques visuelles démontrent que les hémisphères cérébraux sont en mesure de coopérer à la réalisation d'une tâche, ce qui dépend toutefois de son degré de complexité (Banich & Belger, 1990; Cook, Fruh, Mehr, Regard, & Landis, 1994; Weissman & Banich, 2000). Par exemple, chez les jeunes adultes, la performance à une tâche décisionnelle simple est généralement supérieure lorsqu'elle sollicite un seul hémisphère (traitement unilatéral), alors que la réalisation d'une condition complexe est avantaagée lorsque les deux hémisphères (traitement bilatéral) sont mis à contribution (Weissman & Banich, 2000). Certaines études indiquent toutefois que cet avantage inter-hémisphérique s'avère nettement plus prononcé lorsque la tâche demeure relativement simple chez les personnes âgées, indiquant ainsi qu'ils doivent engager des ressources additionnelles afin de maintenir un fonctionnement similaire à leurs jeunes homologues (Ansado, Collins, et al., 2013; Reuter-Lorenz, Stanczak, & Miller, 1999).

Mettant en relation l'effet de l'âge et de la difficulté au plan neurofonctionnel, d'autres auteurs suggèrent qu'il existe un compromis entre le recrutement de circuits neuraux supplémentaires et la capacité de traitement des personnes âgées, ce qui est décrit dans le cadre du phénomène CRUNCH ou « Compensation-related utilization of neural circuits hypothesis » (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008; Reuter-Lorenz & Lustig, 2005). Dans cette perspective, le vieillissement se traduit par une perte d'efficience neurale nécessitant d'engager davantage de ressources cérébrales (p. ex., activation bilatérale) afin de répondre aux exigences d'une tâche. Or, ce mécanisme compensatoire tend à être sollicité à un degré de difficulté moindre chez les personnes âgées et, conséquemment, leur capacité de traitement s'avère plus limitée lorsque les exigences sont accrues, contrairement aux jeunes adultes qui disposent alors de ressources supplémentaires. Ce phénomène a notamment été confirmé avec

des tâches d'attention visuelle (Ansado et al., 2012) et de mémoire de travail (p. ex., Cappell et al., 2010; Mattay et al., 2006; Rypma & D'Esposito, 2000; Schneider-Garces et al., 2010). Entre autres, une étude de Cappell et al. (2010) révèle que lors d'une épreuve de mémoire de travail verbale peu exigeante, les participants âgés montrent une activité bilatérale associée au recrutement de ressources exécutives additionnelles (p.ex., cortex préfrontal dorsolatéral gauche) afin de maintenir des résultats similaires aux jeunes adultes, qui activent uniquement les régions spécifiques à la tâche dans cette condition. Ces derniers exhibent toutefois des patrons d'activations bilatéraux au moment de réaliser une tâche plus exigeante, comparativement aux adultes âgés qui présentent alors un déclin de la performance et de l'activité compensatoire.

En somme, de tels résultats suggèrent que des structures cérébrales non spécifiques à une tâche peuvent être mises à contribution afin de compenser les effets spécifiques liés au vieillissement et au degré de difficulté. Cependant, ce phénomène neurofonctionnel s'avère plus limité pour certaines habiletés cognitives, dont l'efficacité tend à décliner avec l'âge.

1.2.4. Connectivité fonctionnelle et vieillissement

Les études en neuroimagerie fonctionnelle ont typiquement recours à des approches visant à isoler les substrats neuraux contribuant spécifiquement à une tâche par le biais de cartes d'activations. Les résultats qui en découlent ne permettent toutefois pas d'examiner les interactions complexes entre ces régions, qui relèvent de réseaux fonctionnels dont l'intégration est reconnue pour jouer rôle important dans la capacité d'adaptation du cerveau (p. ex., Marrelec et al., 2008; Perlberg & Marrelec, 2008; Tononi, McIntosh, Russell, & Edelman, 1998; Zeki & Shipp, 1988). Bien que relativement peu d'études se soient intéressées à cette dynamique cérébrale dans le cadre du développement cognitif, une littérature émergente suggère que l'intégration fonctionnelle de réseaux contribuant à une tâche peut varier en fonction de l'âge, et ce, sans qu'il n'y ait nécessairement de changement au niveau des patrons d'activations (pour une revue, voir Stevens, 2009). Par ailleurs, il existe une corrélation positive entre la force de ces interactions et la performance à diverses épreuves chez les jeunes adultes (p. ex., Daselaar, Fleck, Prince, & Cabeza, 2006; Gazzaley et al., 2007; Prat, Keller, & Just, 2007). Afin d'obtenir un portrait plus complet de l'organisation

fonctionnelle du cerveau vieillissant, il s'avère donc nécessaire d'examiner le flux d'information échangé entre les corrélats neuraux contribuant à divers phénomènes cognitifs chez les adultes âgés.

Pour ce faire, il est possible de recourir aux méthodes d'analyses de connectivité fonctionnelle, qui permettent d'explorer l'intégration fonctionnelle de systèmes distribués dans l'ensemble du cerveau en fonction d'événements neurophysiologiques distants (Friston, 2011). Ces méthodes mesurent essentiellement les corrélations temporelles entre les composantes d'un réseau, aussi connues sous le nom de nœuds, unités ou régions locales, en se basant sur le décours du signal BOLD (Friston, Frith, Liddle, & Frackowiak, 1993; Perlberg & Marrelec, 2008).

Un nombre croissant d'études de connectivité fonctionnelle suggèrent que le vieillissement s'accompagne de changements au niveau des interactions cérébrales au repos (p. ex., Damoiseaux et al., 2008; Onoda, Ishihara, & Yamaguchi, 2012; Wang, Su, Shen, & Hu, 2012; Wu et al., 2007), ainsi que lors tâches impliquant notamment la mémoire de travail (Sambataro et al., 2010; Steffener, Habeck, & Stern, 2012), la catégorisation sémantique (Andrews-Hanna et al., 2007) ou le contrôle exécutif (Madden et al., 2010). Généralement caractérisés par une réduction de la connectivité fonctionnelle avec l'âge, surtout pour les connexions distantes au sein de systèmes cognitifs de haut niveau, ces changements ont été associés à un déclin de la performance relative à un ensemble de fonctions cognitives. Par exemple, Andrews-Hanna et al. (2007) et Sambataro et al. (2010) ont observé une diminution marquée des interactions fonctionnelles entre les sous-composantes antérieures et postérieures du « réseau par défaut » (représentant un ensemble de régions dont l'activité augmente au repos et décline lors de tâches formelles) chez les personnes âgées, ce qui affecte la performance à des épreuves de vitesse de traitement de l'information, de mémoire de travail et de contrôle exécutif.

Certains auteurs suggèrent d'ailleurs que le déclin cognitif au cours du vieillissement découle possiblement d'une perte de coordination fonctionnelle occasionnée par une déconnexion corticale subtile entre des régions interagissant normalement ensemble (O'Sullivan et al., 2001). En ce sens, Andrews-Hanna et al. (2007) ont rapporté qu'une diminution de l'intégration du réseau par défaut chez les personnes âgées est corrélée à une

dégénération de la matière blanche entre les sous-composantes antérieures et postérieures de ce système. Conséquemment, le vieillissement normal peut non seulement s'exprimer par des changements sur le plan des patrons d'activations, mais également par une altération de la connectivité fonctionnelle entre des corrélats neuraux distribués dans l'ensemble du cerveau.

1.3. Vieillessement neurofonctionnel et langage

À la lumière de cette revue de la littérature, il semble évident que le vieillissement soit associé à des différences neurofonctionnels pour diverses habiletés cognitives qui tendent à décliner normalement avec l'âge. Relativement peu d'études se sont toutefois intéressées aux mécanismes cérébraux permettant de maintenir les habiletés de communication chez les personnes âgées. Or, considérant que plusieurs composantes langagières demeurent remarquablement stables au cours de l'âge adulte, il est nécessaire d'en examiner l'expression neurofonctionnelle afin de mieux cerner les déterminants cérébraux du vieillissement cognitif optimal.

1.3.1. Langage réceptif

Quelques études suggèrent que la stabilité relative du langage réceptif au cours du vieillissement relève d'une forme de réorganisation neurofonctionnelle. Par exemple, Grossman, Cooke, DeVita, Alsop, et al. (2002) ont noté que les personnes âgées ayant un bon rendement durant une tâche de compréhension de phrases écrites recrutent un réseau langagier similaire aux jeunes adultes pour des conditions faciles et difficiles (p.ex., régions occipitales bilatérales, frontales inférieures et postérieures temporales gauches), ce qui s'accompagne cependant d'un effet de l'âge dans les régions contribuant à la mémoire de travail verbale, dont une réduction de l'activité dans le cortex pariétal gauche. De plus, les aînés arborent une activité accrue dans le cortex pariétal droit, alors que les jeunes adultes enrôlent uniquement cette région lorsque la tâche s'avère plus ardue. En minimisant la contribution de la mémoire de travail lors d'une tâche de traitement sémantique, une étude de Tyler et al. (2010) indique toutefois que le maintien de la performance chez les personnes âgées est caractérisé par une activité bilatérale dans les régions fronto-temporales, qui présentent une atrophie liée à l'âge dans l'hémisphère gauche. Selon Wingfield and Grossman (2006), de tels résultats sont

davantage compatibles avec l'hypothèse de compensation fonctionnelle que celle de la dédifférenciation, puisque l'implication de régions non spécialisées avec l'âge permet de soutenir une bonne compréhension du langage.

Par contre, cette réorganisation neurofonctionnelle n'est pas systématiquement avantageuse au plan comportemental. En ce sens, une étude de Grossman, Cooke, DeVita, Chen, et al. (2002) révèle que les personnes âgées avec un faible rendement lors d'une tâche de compréhension de phrases montrent une sous-activation dans les régions centrales au langage (périsylviennes gauches), ainsi qu'une activité accrue dans certaines zones associées à la résolution de problèmes (p.ex., cortex préfrontal dorsolatéral droit, préfrontal inférieur gauche), comparativement aux aînés plus performants. À l'aide d'une épreuve similaire, Peelle, Troiani, Wingfield et Grossmann (2010) ont également noté que, lorsque la tâche s'avère difficile, l'usage de structures cérébrales additionnelles ne suffit pas à préserver la performance chez les personnes âgées, qui exhibent aussi une réduction de la connectivité fonctionnelle entre les régions engagées dans le traitement syntaxique par rapport aux jeunes adultes.

Bref, bien qu'il existe quelques évidences d'une réorganisation neurofonctionnelle contribuant à la compréhension de phrases chez les aînés, celle-ci semble modulée par la difficulté de la tâche et la performance. Le langage représente toutefois un aspect complexe de la cognition humaine et davantage d'études sont nécessaires afin d'en comprendre les subtilités neurofonctionnelles, notamment pour ce qui est du volet expressif, qui demeure relativement peu exploré dans ce contexte.

1.3.2. Langage expressif

Des différences neurofonctionnelles liées à l'âge ont été rapportées pour certaines tâches langagières orales de production non-lexicale (Sörös, Bose, Sokoloff, Graham, & Stuss, 2011), de génération de verbes (Persson et al., 2004) et de dénomination (Shafto, Stamatakis, Tam, & Tyler, 2010; Wierenga et al., 2008). Entre autres, une difficulté à trouver le mot juste (phénomène du « nom sur le bout de la langue ») chez les personnes âgées est associée à une réduction de l'activité dans l'insula antérieure gauche, ce qui s'estompe toutefois lorsqu'ils sont en mesure de récupérer adéquatement l'information (Shafto et al., 2010). En outre, une

étude de Wierenga et al. (2008) révèle que, comparativement aux jeunes adultes, les aînés avec un rendement similaire à ces derniers lors d'une tâche de dénomination d'images montrent une activité accrue dans un réseau frontal gauche élargi, ainsi que dans certaines régions frontales droites (p.ex., pars orbitalis) et cingulaires antérieures, alors qu'aucune différence neurofonctionnelle n'est notée dans les régions contribuant aux connaissances sémantiques (gyrus fusiforme). Ceci suggère que seuls les corrélats neuraux de la production de mots sont affectés par le vieillissement. De surcroît, une étude de Wierenga et al. (2008) indique qu'une augmentation de l'activité dans les régions préfrontales droites n'est pas systématiquement bénéfique à la dénomination orale d'images, puisqu'il existe une corrélation négative entre la performance et la réponse hémodynamique dans certaines régions frontales droites (p.ex., gyrus précentral). Selon Berlingeri, Danelli, Bottini, Sberna et Paulesu (2013), de tels résultats sont modulés par les exigences d'une tâche, ce qui correspond davantage au phénomène CRUNCH.

Le vieillissement normal peut ainsi s'accompagner d'une réorganisation neurofonctionnelle pour des composantes relativement simples du langage expressif, le tout étant possiblement modulé par un effet de la difficulté. Cependant, très peu d'études ont examiné ce phénomène dans le cadre d'habiletés plus complexes contribuant à la production spontanée de mots, notamment pour ce qui est de l'évocation lexicale.

1.3.2.1. Évocation lexicale

L'évocation lexicale (ou fluence verbale) est une tâche neuropsychologique couramment utilisée dans le domaine clinique. La procédure typique consiste à demander au participant de produire oralement le plus de mots possibles dans un temps limité en fonction de critères spécifiques et en évitant les noms propres ou les déclinaisons du même mot (pour une revue, voir Lezak, Howieson, & Loring, 2004; Strauss, Sherman, Spreen, & Spreen, 2006). Dans la plupart des cas, cette tâche implique un critère sémantique (évocation en fonction d'une catégorie sémantique), nécessitant le traitement du sens des mots par le biais de connaissances relatives aux propriétés physiques et fonctionnelles des items, et un critère orthographique (évocation en fonction de mots débutant par une lettre spécifique), qui repose sur les habiletés de conversion grapho-phonémique. Cette tâche est reconnue pour puiser

principalement dans les fonctions langagières dépendantes de l'intégrité du stock lexico-sémantique, bien qu'elle relève également de la vitesse de traitement de l'information, de l'attention auditive, de la mémoire de travail et de processus exécutifs (p. ex., Boone, Ponton, Gorsuch, Gonzalez, & Miller, 1998; Rosen & Engle, 1997; Ruff, Light, Parker, & Levin, 1997). Chez les adultes normaux, le nombre de mots produit est généralement plus élevé pour la condition sémantique qu'orthographique (p. ex., Mitrushina, Boone, & D'Elia, 1999). Or, la performance à ces deux conditions tend à être positivement modulée par le niveau de scolarité des participants (p. ex., Kempler, Teng, Dick, Taussig, & Davis, 1998; Tombaugh, Kozak, & Rees, 1999; van Hooren et al., 2007). Par ailleurs, quelques études suggèrent que l'évocation sémantique s'avère moins efficiente chez les personnes âgées comparativement aux jeunes adultes, alors que la condition orthographique est moins sensible aux effets du vieillissement (Crossley, D'Arcy, & Rawson, 1997; Tombaugh et al., 1999). Certains auteurs ont toutefois noté que le rendement aux deux conditions n'est pas systématiquement affecté par l'âge (Treitz, Heyder, & Daum, 2007). D'autres études suggèrent également que les effets du vieillissement sur l'évocation sémantique et orthographique relèvent davantage d'un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information que de lacunes langagières (Bryan, Luszcz, & Crawford, 1997; Elgamal, Roy, & Sharratt, 2011; Rodriguez-Aranda, 2003; Rodriguez-Aranda, Waterloo, Sparr, & Sundet, 2006).

Au plan neurofonctionnel, seulement quelques études ont examiné les effets du vieillissement sur les patrons d'activations associés à l'évocation lexicale. En utilisant un paradigme de génération de mots rythmée par l'expérimentateur (« externally paced paradigm»), Meinzer et al. (2009) et Meinzer, Seeds et al. (2012) ont observé des performances et des patrons d'activations latéralisés à l'hémisphère gauche (p.ex., gyri postcentral, frontal inférieur et moyen) étant similaires entre les adultes jeunes et âgés pour la condition orthographique. Par contre, ces deux études indiquent un déclin marqué de la performance pour la condition sémantique chez les aînés, ce qui est accompagné d'activations controlatérales additionnelles (gyrus frontal inférieur et moyen droit) corrélant négativement avec le nombre de mots produits. En manipulant le degré de difficulté à cette même tâche, une autre étude de Meinzer, Flaisch et al. (2012) révèle que l'activité bilatérale dans les régions frontales inférieures ventrales est davantage modulée par la performance dans les deux

conditions que par l'effet de l'âge. Selon ces auteurs, bien qu'il existe des différences locales d'activité entre les participants jeunes et âgés pour une condition donnée, une activation bilatérale se manifeste dans les deux groupes pour les conditions difficiles, le tout étant lié à de plus faibles performances. À l'inverse, Nagels et al. (2012) ont noté que le vieillissement n'a aucun impact sur le nombre de mots produits lors d'une tâche composée de courts blocs d'évocation sémantique auto-rythmée (« self-paced »), alors qu'il est positivement corrélé à des activations le gyrus cingulaire antérieur, l'insula droite, le gyrus préfrontal gauche et les régions frontales inférieures et moyennes bilatérales, ce que les auteurs ont interprété comme une activation compensatoire.

1.4. Problématique et objectifs de la thèse

Somme toute, il existe quelques évidences que les fonctions langagières réceptives impliquent une réorganisation neurofonctionnelle modulée par la difficulté d'une tâche au cours du vieillissement. Seul un infime nombre d'études a toutefois évalué ce phénomène dans le cadre des habiletés de communication contribuant à une tâche d'évocation lexicale. De plus, la revue des quelques articles ayant abordé cet aspect du langage expressif suggère que les patrons d'activations pour la condition d'évocation orthographique ne s'accompagnent pas nécessairement de changement lié à l'âge. Quant aux changements neurofonctionnels rapportés dans la condition sémantique, il n'est pas évident que ceux-ci soient liés à un avantage comportemental. Par ailleurs, la majorité des études sur l'évocation lexicale (Meinzer, Fleisch, et al., 2012; Meinzer et al., 2009; Meinzer, Seeds, et al., 2012) ont eu recours à une épreuve rythmée par l'expérimentateur, ce qui diverge de la nature auto-rythmée de la tâche typiquement utilisée en milieu clinique. D'après Basho, Palmer, Rubio, Wulfeck, and Muller (2007), ce premier paradigme contribue également à des activations cérébrales additionnelles, notamment dans les régions frontales moyennes bilatérales et cingulaires antérieures en lien avec des effets cognitifs non-langagiers (p.ex., inhibition de réponse). En outre, Nagels et al. (2012) ont utilisé des courts blocs d'évocation sémantique (12 secondes), permettant difficilement de contrôler pour un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information avec l'âge, sans compter que leur échantillon de participants est relativement jeune (âgé de 22 à 56 ans). Enfin, aucune étude n'a, jusqu'à présent, examiné l'effet du

vieillessement et de la difficulté sur les interactions fonctionnelles entre les corrélats neuraux impliqués dans l'évocation lexicale.

Le principal objectif de cette thèse est d'étudier exhaustivement les changements neurofonctionnels et l'intégration des réseaux fonctionnels contribuant au maintien des habiletés d'évocation lexicale lors du vieillissement normal auprès d'individus performants et présentant plusieurs années de scolarité (plus de 13 années à temps plein). Il s'agit également de minimiser l'effet potentiel d'un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information avec l'âge et la contribution de processus cognitifs généralement peu sollicités dans ce type d'épreuve. Un autre intérêt est de tirer profit de la résolution spatiale de l'IRMf, en plus d'établir des liens avec la majorité des études dans le domaine du vieillissement cognitif, qui ont généralement recours à cette technique d'imagerie. Pour ce faire, deux études basées sur une tâche d'évocation lexicale sémantique et orthographique auto-rythmée, effectuée par des adultes jeunes et âgés dans le cadre d'un design d'IRMf mixte incluant des périodes relativement longues de tâche (90 secondes par condition), sont proposées. Ce design innove en permettant notamment d'évaluer l'activité cérébrale relative à la production individuelle de mots, regroupés *a posteriori* en fonction des conditions d'intérêt, ainsi que l'activité soutenue lors de blocs de production verbale.

1.4.1. Article 1

La première étude s'intéresse spécifiquement à l'effet du vieillissement sur les patrons d'activations associés à un niveau élevé de performance à cette tâche. La flexibilité du design mixte est utilisée afin d'obtenir un portrait détaillé des changements neurofonctionnels liés au vieillissement pour la production spécifique de mots (design mixte), de même que pour l'activité soutenue au cours de la tâche (design en blocs).

Considérant que la performance à une tâche d'évocation lexicale tend à être modulée par le niveau de scolarité et qu'elle n'est pas systématiquement affectée par le vieillissement, une première hypothèse est que les adultes âgés et éduqués devraient être en mesure de produire sensiblement le même nombre de mots que leurs homologues plus jeunes. La deuxième hypothèse stipule que, advenant un niveau élevé et comparable de performances

entre les deux groupes, les différences neurofonctionnelles attribuables au vieillissement devraient être marginales, malgré certaines variations en fonction du design mixte et en blocs.

1.4.2. Article 2

La deuxième étude a pour objectif d'explorer l'effet du vieillissement sur la connectivité fonctionnelle entre les corrélats neuraux interagissant lors de la tâche d'évocation lexicale effectuée par les mêmes participants, en plus d'examiner l'effet de la difficulté sur l'intégration d'un réseau fonctionnel contribuant spécifiquement aux conditions sémantique et orthographique. À cette fin, des mesures hiérarchiques d'intégration fonctionnelle (Marrelec et al., 2008; Tononi, Sporns, & Edelman, 1994) sont utilisées afin d'évaluer l'effet du vieillissement et de la difficulté sur les interactions fonctionnelles au sein de réseaux d'intérêt, identifiés à l'aide d'une méthode d'analyse en composantes spatiales indépendantes (McKeown, Jung, et al., 1998; McKeown, Makeig, et al., 1998).

En se basant sur les études en neuroimagerie rapportant un déclin de la connectivité fonctionnelle et de la performance à diverses épreuves cognitives avec l'âge, une première hypothèse est que les réseaux langagiers contribuant à l'évocation lexicale seraient également affectés par le vieillissement, surtout pour ce qui est de leurs connections distantes (p.ex., régions antérieures et postérieures). Or, dans la mesure où les participants jeunes et âgés performant à un niveau similaire, cet effet de l'âge sur les réseaux fonctionnels devrait être amoindri. Par ailleurs, puisque quelques études suggèrent que l'intégration fonctionnelle de certains réseaux langagiers tend à augmenter en fonction des exigences d'une tâche, du moins chez les adultes plus jeunes (Ghazi Saidi et al., 2013; Majerus et al., 2008; Peelle et al., 2010), une deuxième hypothèse est que la force de la connectivité fonctionnelle pour les régions contribuant à l'évocation lexicale serait positivement modulée par la difficulté de la tâche.

CHAPITRE II.

ARTICLE 1

Marginal Neurofunctional Changes in High-Performing Older Adults in a Verbal Fluency Task

Yannick Marsolais^{1,2}, Ikram Methqal^{1,3} and Yves Joanette^{1,3*}

¹ Département de psychologie, Université de Montréal

² Centre de recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal

³ Faculté de médecine, Université de Montréal

Révisé et soumis à la revue *Brain and Language*

Contribution des auteurs

Yannick Marsolais : conceptualisation de l'étude et de la méthodologie, recrutement de participants, expérimentation, préparation, extraction, analyse et interprétation des données, rédaction du manuscrit, conception graphique et révision de l'article.

Ikrum Methqal : contre-cotation des données comportementales et révision de l'article.

Yves Joanette : directeur de recherche, conceptualisation de l'idée de recherche et de la méthodologie, interprétation des résultats et révision de l'article.

Abstract

The maintenance of a high level of performance in aging has often been associated with changes in cerebral activations patterns for various cognitive components. However, relatively few studies have investigated this phenomenon in light of expressive language abilities, which have not been systematically found to benefit from neurofunctional reorganization during verbal fluency tasks. In this study, functional magnetic resonance imaging was used to assess overt self-paced semantic and orthographic verbal fluency tasks performed by healthy young and older adults within a mixed block and event-related design. Behavioral results indicated similarly high levels of performance between tasks and age groups, while whole brain analysis revealed significant task-related differences in patterns of brain activity, but no significant effect of age or task-by-age interaction across the speech conditions. Only local activity differences were found between age groups. These marginal neurofunctional changes in high-performing older adults are discussed in terms of task demands.

Keywords: fMRI, aging, neurofunctional reorganization, verbal fluency, communication abilities.

Introduction

The preservation of optimal performance in aging is usually associated with adaptive changes in patterns of brain activity for a number of cognitive abilities that tend to decline with age, including visual processing (e.g., Ansado, Monchi, Ennabil, Faure, & Joanne, 2012; Cabeza et al., 2004; Davis, Dennis, Daselaar, Fleck, & Cabeza, 2007), episodic memory (e.g., Cabeza, Anderson, Locantore, & McIntosh, 2002; Grady, Bernstein, Beig, & Siegenthaler, 2002; Grady & Craik, 2000; Morcom, Good, Frackowiak, & Rugg, 2003), working memory (e.g., Cabeza et al., 2004; Emery & Hess, 2008; Grady, Yu, & Alain, 2008; Reuter-Lorenz et al., 2000) and inhibitory control (Langenecker & Nielson, 2003; Nielson, Langenecker, & Garavan, 2002). This neurofunctional reorganization is typically characterized by more bilateral prefrontal activations in high-performing older adults compared to their younger counterparts and low-performing elderly (“Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults” or HAROLD; Cabeza, 2002), as well as by an age-related decrease in occipito-temporal activations coupled with increased prefrontal activity (Posterior-Anterior Shift in Aging” or PASA; Davis, Dennis, Daselaar, Fleck, & Cabeza, 2008).

Both phenomena have been considered to express a neurofunctional compensation mechanism, suggesting that the recruitment of additional brain areas helps counteract neurocognitive deterioration in order to maintain performance at a high level (e.g., Ansado et al., 2012; Cabeza, 2002; Davis et al., 2007; Davis, Kragel, Madden, & Cabeza, 2012; Park & Reuter-Lorenz, 2009; Reuter-Lorenz et al., 2000; Stern, 2009). However, bilateral activity is not always found to benefit performance (e.g., Wierenga et al., 2008); in such cases, it may reflect less efficient processing, resulting from a reduction in the hemispheric specialization of cognitive functions or a disinhibition of non-specialized neural correlates with age (Li & Lindenberger, 1999; Rajah & D'Esposito, 2005). Moreover, some authors have proposed a Compensation-related utilization of neural circuits hypothesis (or CRUNCH), implying that age-related differences in patterns of brain activity reflect a phenomenon related to decreased neural efficiency in older adults, thus limiting their ability to cope with increasing task demands (for a review, see Reuter-Lorenz & Cappell, 2008).

However, relatively few studies have examined age-related changes in patterns of neural activity for communication abilities, some of which generally remain well preserved in aging (e.g., Burke, MacKay, & James, 2000; Burke & Shafto, 2008). Although a form of compensatory neural recruitment in aging has been reported for sentence comprehension (e.g., Tyler et al., 2010; Wingfield & Grossman, 2006), non-lexical speech productions (Sörös, Bose, Sokoloff, Graham, & Stuss, 2011), verb generation (Persson et al., 2004) and picture naming tasks (Wierenga et al., 2008), some authors suggest that the neurofunctional reorganization sustaining language abilities is more dynamic and related to task demands (Grossman et al., 2002; Peelle, Troiani, Wingfield, & Grossman, 2010).

Yet, very few studies have examined this phenomenon in the context of more complex word retrieval abilities such as verbal fluency tasks, involving the spontaneous generation of as many words as possible within a limited amount of time under orthographic (words starting with a specific letter) or semantic (words from a given category) search conditions. Both fluency conditions assess language function depending on lexical-semantic store integrity, speed of information processing, auditory attention, working memory and executive processes (e.g., Boone, Ponton, Gorsuch, Gonzalez, & Miller, 1998; Rosen & Engle, 1997; Ruff, Light, Parker, & Levin, 1997). Although the number of words produced is typically higher in the semantic than the orthographic fluency condition for adults (e.g., Mitrushina, Boone, & D'Elia, 1999), performance on both kinds of tasks tends to be positively modulated by the level of education, whereas the category fluency has often been associated with fewer items produced than letter fluency in older adults (Azuma, 2004; Crossley, D'Arcy, & Rawson, 1997; Kempler, Teng, Dick, Taussig, & Davis, 1998; Tombaugh, Kozak, & Rees, 1999; van Hooren et al., 2007). However, performance on semantic and orthographic fluency tasks has not always been found to be affected by aging (Treitz, Heyder, & Daum, 2007) and several behavioral studies have shown that the age-related decline in both tasks is due, at least in part, to reduced information processing speed (Bryan, Luszcz, & Crawford, 1997; Elgamal, Roy, & Sharratt, 2011; Rodriguez-Aranda, 2003; Rodriguez-Aranda, Waterloo, Sparr, & Sundet, 2006).

At the neurofunctional level, only a handful of studies have examined cerebral activation patterns associated with a verbal fluency task in aging. Using an externally paced

word generation paradigm, Meinzer et al. (2009) and Meinzer, Seeds, et al. (2012) found similar performance levels and left-lateralized patterns of cerebral activations (e.g., inferior and middle frontal gyri) in healthy young and older adults on the phonemic condition. Conversely, they found that seniors performed significantly worse during the semantic condition, which was accompanied by additional right hemisphere activations (e.g., inferior and middle frontal areas, posterior parietal lobe) that were negatively correlated with performance, thus suggesting that bilateral activity may not be beneficial for verbal fluency. Similarly, Wierenga et al. (2008) reported a negative correlation between right lateral inferior frontal gyrus activity and picture naming accuracy in low-performing older adults. However, the externally paced paradigm used by Meinzer et al. (2009) and Meinzer, Seeds, et al. (2012) differs from the usual self-paced nature of verbal fluency tasks. Response pacing during these tasks has also been associated with additional non-linguistic cerebral activations (Basho, Palmer, Rubio, Wulfeck, & Muller, 2007). Moreover, using short blocks (12 seconds) of continuous semantic fluency tasks, Nagels et al. (2012) reported that age did not influence the number of words generated, but that it was positively correlated with activations in the bilateral inferior and middle frontal gyri, the anterior cingulate gyrus, the left precentral gyrus and the right insula, which the authors interpreted in terms of functional compensatory mechanisms. Thus, the maintenance of orthographic fluency in older adults is not systematically associated with neurofunctional reorganization, whereas this phenomenon is less clear with regard to semantic fluency. So far, however, no study has examined age-related changes associated with high levels of performance during longer blocks of overt self-paced verbal fluency tasks.

The goal of the present study was to use blood oxygen level-dependent (BOLD) fMRI to examine the neurofunctional expression of overt self-paced semantic and orthographic verbal fluency in healthy, well-educated young and older adults while attempting to reduce the potential confounding effect of an age-related decline in information processing speed. Hence, unlike previous fMRI studies on overt word generation in aging, we relied on relatively long blocks of self-paced verbal productions (90 seconds) within a mixed design. Combining basic elements of block and event-related approaches, a mixed design has the advantage of allowing one to distinguish the different processes involved in a task, such as sustained (ongoing task

demands) and transient (individual trial events) activity (e.g., Donaldson, Petersen, Ollinger, & Buckner, 2001; Petersen & Dubis, 2012). Although the aim of this study was not to specifically assess sustained and transient activity differences in verbal fluency, the flexibility of a mixed design was used to obtain a detailed overview of age-related neurofunctional changes resulting from event-related (transient activity) and block (transient and sustained activity) designs.

Considering that verbal fluency performance is not always found to differ with age and that it tends to be positively modulated by the level of education, our first hypothesis was that healthy well-educated older adults would not necessarily show reduced semantic and orthographic verbal fluency during prolonged tasks. Moreover, to the extent that performance on both tasks remains relatively similar between young and older adults, we did not expect substantial age-related differences in patterns of brain activity modeled with mixed and block designs, despite some regional neurofunctional differences depending on the designs.

Material and methods

Participants

Fourteen younger ($M = 24.00$ years, $SD = 3.86$ years, range = 20-31 years, 7 women) and 14 older adults ($M = 63.50$ years, $SD = 3.59$ years, range = 60-73 years, 8 women) were recruited by means of local advertisements to participate in this study. All of them were healthy, right-handed (according to the Edinburgh Handedness Inventory; Oldfield, 1971) and native speakers of French from Québec (Canada). Both groups were well-educated (for young adults: $M = 15.93$ years, $SD = 1.64$ years; for older adults: $M = 17.29$ years, $SD = 2.40$ years) and did not differ significantly based on that criterion. None of the participants had a history of developmental language impairment, substance abuse, or affective, psychiatric or neurological disorders. They were all screened for cognitive deficits using the French version of the Mini Mental State Examination (MMSE; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) and all scores were within the normal range ($M = 29.64$, $SD = .60$). Additional neuropsychological assessments of processing speed, visual attention, inhibition, cognitive flexibility and working memory were conducted using the Stroop Victoria test (SVT; Regard, 1981), the Trail making

test (TMT, parts A & B; Reitan, 1971) and the Alpha-Span task (Belleville, Rouleau, & Caza, 1998). Descriptive statistics, raw cognitive measures and statistical comparisons of group means are presented in Table 1.

As expected, older adults took significantly more time to complete the color-word interference condition of the SVT than younger adults. This difference remained after controlling for generalized slowing using an interference ratio score (color-word interference time / color naming time). The older adults also took significantly more time to complete part B of the TMT. However, the numbers of errors made during the SVT and TMT were similar in young and older adults, which was also true of the Alpha-Span measures. Furthermore, the older adults' average standardized time scores on the SVT Color-Word Interference condition (standard score: $M = 10.71$, $SD = 3.10$), as well as for parts A (percentile: $M = 47.14$, $SD = 26.60$) and B (percentile: $M = 46.07$, $SD = 17.89$) of the TMT, were within the average age range (not shown in table 1), thus suggesting relatively normal cognitive functioning according to these measures.

A preliminary power analysis suggested that a sample size of 14 participants per age group should be sufficient for the verbal fluency task (e.g., 80% power at the .05 level of significance), given that the magnitude of the difference between young and older adults was expected to range from a medium to a large effect size based on the results from Meinzer et al. (2009) and Meinzer, Seeds, et al. (2012). Moreover, previous studies of overt speech production have reported age-related difference in patterns of brain activations using the same sample size (i.e., Meinzer, Seeds, et al., 2012; Sörös et al., 2011).

The protocol of this study was approved by the Ethics Committee of *Regroupement Neuromagerie Québec* (CMER-RNQ), which follows the guidelines of the Tri-Council Policy Statement of Canada, the Civil Code of Québec, the Declaration of Helsinki and the Nuremberg Code. The written informed consent was obtained from all subjects prior to their participation. All participants received compensation for their participation.

(Table 1 about here)

Data Acquisition

The participants were scanned using a 3-T Siemens Trio Magnetom MRI scanner at the *Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle (UNF)* of the *Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal*. Head motion was minimized using a headband with foam pads and pillows. The scanning session consisted of a single functional run of echoplanar T_2^* weighted sequences with real-time prospective motion correction and whole brain acquisition repeated every two seconds during 1600 seconds, which resulted in 800 volumes. Each volume contained 28 5-mm slices acquired in an inclined axial plane aligned to the anterior and posterior commissures with a matrix size of 64 x 64 pixels, non-isotropic kernel of 3 x 3 x 5 mm³, field of view of 192 mm, flip angle of 90° and time echo of 30 ms. The functional run was followed by a 7 min. T_1 3D gradient echo sequence with 1 mm³ resolution.

Procedure

This study was modeled using a hybrid mixed block and event-related design, with the individual trials modeled *a posteriori* within each blocks. The fMRI scanning session consisted of eight 90 s blocks of a control task and eight 90 s blocks of verbal fluency tasks (four semantic and four orthographic), all preceded by 10 s rest periods alternating within a single session 26.67 minutes long. The protocol began with a rest period, followed by the control task, another rest period and then a semantic or orthographic self-paced overt verbal fluency task, which the order of presentation was counterbalanced across participants. This sequence was repeated eight times with different verbal fluency criteria. During the rest period, a blank screen was presented and participants were instructed to keep looking at it, relax and avoid speaking. During the control condition, the word “MOIS [MONTH]” was presented in the middle of the screen for 90 s and participants were asked to continuously name out loud all the months of the year until the stimulus disappeared. Previously used by Birn et al. (2010) in an fMRI study, the technique of repeating the months of the year has proven an effective way to control for brain activity related to automatic (less cognitive) speech production, which mainly involves bilateral motor, premotor and auditory cortices. For the verbal fluency tasks, a letter or a word representing a category was presented at the center

of the screen for 90 s and the participants were instructed to say aloud as many words as possible that either started with the letter or belonged to the category presented until the stimulus vanished. They were also asked to avoid using proper nouns, repeating a word within a condition or using the same word with different endings. This verbal fluency task involved four semantic classes (Animals, Clothing, Vegetables and Sports) and four orthographic classes (P, M, V and L) that were adapted from Cardebat, Doyon, Puel, Goulet, and Joannette (1990) and Goulet, Joannette, Sabourin, and Giroux (1997) and calibrated for their productivity or ability to promote word fluency with reference to the characteristics of Canadian French.

During scanning, stimuli were presented with E-Prime software (Psychological Software Tools, 2002) and projected on a screen visible inside the scanner via a mirror attached on top of the head coil. The subject's spoken responses were recorded on a computer using an MRI-compatible optical microphone (MR-Confon, GmbH, Germany). Each participant's verbalizations were subsequently transcribed while recording production time onset (in centiseconds) and synchronized with the relevant fMRI functional volumes for later processing, thus allowing for event-related analysis within the task blocks. Only correct answers during the verbal fluency tasks, excluding proper nouns, wrong words, repetitions and obvious cases of affixation, were considered for the behavioral and fMRI mixed design analysis, whereas the block design included both correct and incorrect responses.

Functional Data Analysis

The functional data preprocessing and analysis were performed with SPM8 software (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK) using the default parameters (unless otherwise specified). On the basis of previous studies performed using the same MRI scanner (e.g., Provost, Petrides, Simard & Monchi, 2012), the first two volumes of each functional run were discarded to allow for magnetic saturation. After manual alignment of the anatomical volumes with the anterior commissure, preprocessing consisted in temporal realignment to correct for differences in slice acquisition time and spatial realignment to adjust for head movements using a rigid body transformation (seventh B-Spline interpolation). Visual inspection of motion translation parameters revealed that, with the exception of one participant who showed two isolated spikes of random movement slightly greater the fMRI voxel size of

3 x 3 x 5 mm³, no other maximum values exceeded 2 mm in any direction and no obvious signs of motion-related artifacts were observed in the subsequent fMRI analysis. Following functional-structural volume coregistration and brain tissue segmentation of the anatomical images, a diffeomorphic anatomical registration through exponentiated lie algebra (DARTEL) procedure was used to normalize the data based on a study-specific template allowing us to reduce inter-subject anatomical variations (Ashburner, 2007; Ashburner & Friston, 2005). The functional volumes were also smoothed with an 8 mm³ Gaussian Kernel and standardized to the Montreal Neurological Institute (MNI) space.

Each participant's fMRI time series were analyzed in two separate design matrices using a voxel-wise general linear model (first-level models). In one design, the correct responses produced during the semantic and orthographic verbal fluency tasks were modeled as events, while the control task was defined as a block (mixed block and event-related design). In the second design, all tasks were specified as blocks (block design). Event and block conditions were convolved to a canonical hemodynamic response function (HRF) using, respectively, a delta function corresponding to the onset of correct verbal production and a boxcar function lasting the duration of a block. Movement parameters obtained during preprocessing were included in both models as covariates of no interest to reduce the residual variance and the probability of movement-related artifacts. A high-pass filter with a temporal cut-off of 200 s (corresponding to an epoch's length) and a first-order autoregressive function correcting for serial autocorrelations were also applied to the data before assessing the models. Individual statistical parametric maps were then calculated for each contrast of interest (semantic > baseline; orthographic > baseline; control > baseline; average of the three contrasts) and entered into a group random effect analysis (second-level model) that involved three separate steps. First, a Condition (semantic, orthographic and control tasks) x Group (young and older adults) ANOVA was conducted using a flexible factorial design to assess the main effect of task and the interaction term (*F*-contrasts). This flexible design allows one to specify which main effects and interactions should be included, while making it possible to model individual subject effects in order to remove variability due to differences in the average responsiveness of each subject, which normally increase the sensitivity of the inference (Henson & Penny, 2005). In order to properly account for the between-subject error term, the

main effect of age was assessed in a separate analysis using a two-sample *t*-test design (*F*-contrast) conducted on the task average contrast image of each age group. Factors showing significant effects were then examined using planned pairwise comparisons (*t*-contrasts) performed within an explicit mask ($p = .05$, uncorrected) of the main effect of interest to identify brain regions with significant differential activations (e.g. semantic > control; orthographic > control; Semantic > orthographic; orthographic > semantic). In addition, a conjunction analysis was done to identify brain regions that were commonly activated in all three tasks, which is based on the joint refutation of multiple null hypothesis of no activation in any subject for these conditions (Friston, Holmes, Price, Buchel & Worsley, 1999). Finally, clusters of significant task-related activations were extracted as functionally defined regions of interests (ROIs) and individually entered into group comparisons using the MarsBar toolbox (<http://marsbar.sourceforge.net>).

In order to properly limit the amount of false positive across whole brain analysis (e.g., Bennett, Wolford & Miller, 2009), as well as in pairwise comparisons conducted within an explicit mask, all statistical parametric maps were thresholded at a single-voxel *p*-value of .05 with a “family wise error” (FWE) correction for whole brain multiple comparisons and a minimal cluster size of ten voxels ($k \geq 10$). Anatomical labels and approximate Brodmann areas (BA) were identified using the SPM Anatomy toolbox (http://www.fz-juelich.de/inm/inm-1/DE/Forschung/_docs/SPMAnatomyToolbox/SPMAnatomyToolbox_node.html) and the Talairach Client software (<http://www.talairach.org>) with the nearest gray matter option enabled. Figures of the significant activation maps were created using MRICroN software (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/>) and mean normalized T₁-weighted MRI of all participants produced with the SPM8 image calculator toolbox (ImCalc).

Results

Behavioral results

The young and older adults respectively produced a mean total of 84.29 ($SD = 14.06$) and 78.07 ($SD = 16.80$) correct responses during the semantic condition, whereas they

generated 76.14 ($SD = 18.28$) and 81.00 ($SD = 23.23$) correct responses, respectively, during the orthographic condition (see figure 1). Although the numbers of correct responses were somewhat more variable for the older adults, the variance of each group did not differ significantly for the semantic, $F(1,26) = .80, p = .38$, or orthographic, $F(1,26) = 1.10, p = .30$, tasks at the .05 level significance. Results of a 2 x 2 mixed-design factorial ANOVA conducted on the numbers of correct responses, with verbal fluency task (semantic and orthographic) as a within-subject factor and age group (young and older adults) as a between subject factor, showed that neither the main effects of task, $F(1,26) = .77, MSE = 124.17, p = .39$, and age, $F(1,26) = .01, MSE = 552.43, p = .92$, nor the interaction, $F(1,26) = 3.46, MSE = 124.17, p = .07$, achieved statistical significance. As for incorrect responses, the young and older adults respectively produced a mean total of 6.07 ($SD = 5.53$) and 6.50 ($SD = 8.04$) errors during the semantic condition, while they produced 5.86 ($SD = 7.15$) and 3.93 ($SD = 3.85$) errors during the orthographic condition. A task (semantic and orthographic) by age (young and older adults) mixed-design factorial ANOVA conducted on the mean number of errors did not reveal a significant main effect of task, $F(1,26) = .87, MSE = 31.15, p = .36$, or of age, $F(1,26) = .16, MSE = 49.51, p = .70$, or any interaction, $F(1,26) = .62, MSE = 31.15, p = .44$.

Since age-related differences were found for some of the neuropsychological measures performed outside the scanner (i.e., reduced processing speed in older adults), correlation analyses were conducted to examine the relationship between these measures and the verbal fluency task performance. The results indicate a significant negative correlation between the time to complete part A of the TMT and the number of words correctly produced during the semantic fluency task, $r(28) = -.45, p = .02$, which is significant for the older adults, $r(14) = -.60, p = .03$, but not for their younger counterparts, $r(14) = -.35, p = .23$, when each group was assessed individually. No other correlation achieved statistical significance.

(Figure 1 about here)

fMRI results

Mixed design

A 2 x 3 mixed-design factorial ANOVA, with task as a within-subject factor (semantic, orthographic and control tasks) and age group as a between-subject factor (young and older adults) did not reveal a significant task-by-age interaction (unless otherwise specified, all p -values are FWE-corrected with a minimal cluster size of $k \geq 10$). Moreover, the main effect of age (assessed using a two-sample t -test) was not found to be significant. These results remained non-significant when the data were explored using a more lenient threshold (i.e., $p < .1$ FWE-corrected, $k \geq 0$). However, the factorial ANOVA revealed significant main effects of tasks in various brain areas, including the inferior and superior frontal gyri (BA 11 and 44), the supplementary motor area (BA 6) and the precuneus (BA 7) of the left hemisphere, the orbitofrontal area (BA 11), the middle occipital gyrus (BA 19), the precuneus (BA 7), the angular gyrus (BA 40), the supramarginal gyrus (BA 40) and the superior temporal pole (BA 38) of the right hemisphere, as well as the posterior cingulate cortex (BA 23 and 30). Table 2 summarizes the coordinates and statistics of brain regions with peak activity for the interaction and the main effects.

(Table 2 about here)

Considering the significant main effects of task, planned pairwise t -test comparisons were performed to explore differential activations (contrasts) between levels. Localization and statistics of brain regions with peak differential activations for the contrasts of interest are presented in Table 2. Figure 2 shows the resulting activation maps and bar charts of the clusters' maximum values (parameter estimates and 90% confidence intervals of the average BOLD signal) within the cerebrum for each task and age group. Compared to the control condition, correct word production during the semantic fluency condition (Semantic > Control) resulted in greater activations in the supplementary motor area (BA 6), the pars opercularis (BA 44) and pars triangularis (BA 45) of the left frontal cortex, the precuneus (BA 30) of the left superior parietal lobule, the posterior cingulate cortex (BA 30) and the

right cerebellum (lobules I–IV). For the orthographic fluency task, this contrast (Orthographic > Control) yielded more activity in the supplementary motor area (BA 6), the pars opercularis (BA 44) and pars triangularis (BA 45) of the left frontal lobe, as well as in the left middle frontal occipital gyrus (BA 7), the left thalamus, the posterior cingulate cortex (BA 30) and the cerebellum (lobules I–IV and the vermis). In addition, the orthographic condition elicited stronger responses and recruited larger clusters than the semantic condition (Figure 2a). Peak voxel values for both contrasts were relatively similar between young and older adults, although slightly higher in the posterior cingulate cortex for the older adults than for the young adults, who conversely showed somewhat higher values in the left thalamus. With regards to the contrasts between the verbal fluency tasks, the left calcarine sulcus (BA 18) showed greater activity during the semantic condition than the orthographic condition (Semantic > Orthographic), with local maxima BOLD responses that tended to be similar between age groups. The opposite contrast (Orthographic > Semantic) did not result in significantly more activity for the orthographic condition.

A conjunction analysis of the semantic, orthographic and control tasks (Table 2, Figure 2c) revealed large clusters of common bilateral activations in the postcentral gyri (BA 3 and 4). The maximum BOLD responses for all conditions in these regions (figure 2c) were lower for the older adults than for the young adults.

(Figure 2 about here)

Clusters of significant activity resulting from the planned pairwise comparisons between conditions and the conjunction analysis were individually entered into between-group ROIs analyses to determine whether there were more focal effects of age across the voxels in each region (Table 2). Two clusters resulting from conjunction analysis revealed significant main effects of age in the left and right postcentral gyri (Table 2), which were found to be more active in the young adults ($t = 3.62$ and $t = 4.16$ respectively). No other regions showed a significant focal effect of age.

Block design

As with the previous design, the results of a 2 x 3 mixed-design factorial ANOVA, with task as a within-subject factor (semantic, orthographic and control tasks) and age group as a between-subject factor (younger and older adults) failed to show a significant task-by-age interaction. Similarly, the main effect of age (assessed using a two-sample *t*-test) was not found to be significant. These results remained non-significant when the data were explored using a more lenient threshold (i.e., $p < .1$ FWE-corrected, $k \geq 0$). Conversely, the ANOVA revealed large clusters of significant main effects of tasks in the middle temporal gyrus (BA 21), the temporal pole (BA 21), the postcentral gyrus (BA 4 and 48), the supplementary motor area (BA 6), the left inferior and middle frontal gyri (BA 6, 44 and 45), the precentral gyrus (BA 6 and 44) of the left hemisphere, the inferior and middle temporal gyri (BA 20 and 21), the parahippocampal gyrus (BA 36) of the right hemisphere, as well as the bilateral cerebellum (tonsil and lobules V–VI). Table 3 summarizes the coordinates and statistics of brain regions with peak activity for the interaction and the main effects.

(Table 3 about here)

In light of the significant main effects of tasks, planned pairwise *t*-test comparisons were performed to explore differential activations (contrasts) between levels. Table 3 presents the localization and statistics of the brain regions with peak differential activations for the contrasts of interest. Figure 3 shows the activation maps and bar charts of the maximum voxel values within the cerebrum for each task and age group. Compared to the control condition, both verbal fluency tasks (Semantic > Control; Orthographic > Control) elicited significant left-lateralized patterns of frontal activations in the supplementary motor area (BA 6), the pars opercularis (BA 44) and the pars triangularis (BA 45) of the inferior frontal gyrus, although the orthographic fluency task recruited a larger portion of Broca's area (BA 44) and also resulted in greater activity in the left middle frontal gyrus (BA 6) and superior parietal lobule (BA 7), while the semantic condition was accompanied by additional activity in the left precentral gyrus (BA 6/44). Local maxima BOLD responses in these clusters tended to be

greater for orthographic fluency than for semantic fluency. In addition, the older adults showed lower peak activity in most of these regions than the young adults (figure 3a). As for the contrasts between the verbal fluency conditions (Figure 3b), the semantic fluency task produced more activity than the orthographic task (Semantic > Orthographic) in the bilateral calcarine gyri (BA 17 and 18), with peak activations in the right visual area that tended to be somewhat higher for the older adults than the young adults. The reverse contrast (Orthographic > Semantic) elicited greater activity in the par opercularis of the inferior frontal gyrus (BA 6 and 44) and the right cerebellar vermis, which were associated with variable peak responses between young and older adults.

A conjunction analysis of the semantic, orthographic and control tasks (Table 3; Figure 3c) revealed significant common activations in the bilateral postcentral gyri (BA 3 and 4). Local maxima BOLD responses in these regions were found to be higher for the control task and the young adults.

(Figure 3 about here)

Clusters of significant activations resulting from the main effect of tasks, the planned pairwise comparisons between conditions and the conjunction analysis were individually subject to between-group ROIs analyses. Three regions showed a significant main effect of age (see Table 3), with greater average voxel activity for the young adults in the left inferior frontal gyrus during the semantic fluency task ($t = 2.25$) and in the superior parietal lobule for the orthographic condition ($t = 2.94$), when compared to the control task. Conversely, the older adults showed greater average voxel activity in the right cerebellar vermis ($t = 2.99$) during the orthographic fluency condition when contrasted with the semantic condition (not shown in figure 3).

Discussion

In this study, fMRI was used to assess the potential neurofunctional reorganization sustaining the preservation of overt self-paced semantic and orthographic verbal fluency in

healthy well-educated older adults as compared to younger adults. The tasks were performed within the framework of a mixed block and event-related design that attempted to reduce the potential confounding effect of an age-related decline in information processing speed.

First, regardless of age, our neuroimaging results are generally in line with previous fMRI studies of overt verbal fluency (e.g., Basho et al., 2007; Birn et al., 2010; Heim, Eickhoff, & Amunts, 2008; Nagels et al., 2012; Price, 2010), although some of the neural correlates involved were found to differ with each design. For instance, successful events and blocks of semantic and orthographic fluency were all associated with left-lateralized frontal activations (e.g. inferior frontal gyrus and supplementary motor area) when compared to the automatic speech condition (control task), with subtle variations between the verbal fluency conditions (e.g., increased posterior responses for the orthographic fluency), while all three conditions shared common activity in bilateral postcentral gyri. However, when we controlled for simple expressive articulatory functions, correct trials during both fluency tasks resulted in additional activations in the posterior cingulate cortex and the cerebellum, whereas more sustained activity during these tasks was limited to left frontal areas. Contrasts between the verbal fluency blocks also produced enhanced bilateral activity in the visual cortex for the semantic condition and greater responses in the left inferior frontal gyrus for the orthographic condition, compared to event-related trials. In sum, these findings suggest that different types of response modeling within a mixed design can provide distinct and complimentary information for the neurofunctional assessment of overt speech productions.

In line with our expectations, our results indicate that young and older adults performed similarly during both verbal fluency conditions, which were not associated with significant age-related changes in the overall patterns of brain activity (whole brain analysis) for the speech production tasks modeled with the mixed and block designs. Although maximum BOLD responses tended to vary between age groups, most of these differences were limited to peak voxel activity and only a few regions of interest showed significant local effects of age. Thus, high-performing older adults presented marginal age-related neurofunctional changes during the verbal fluency tasks. These findings partly corroborate those of Meinzer et al. (2009) and Meinzer, Seeds, et al. (2012), who found similar behavioral and neurofunctional results in younger and older adults for orthographic fluency. However,

they reported a significant age-related drop in performance for semantic fluency that was associated with bilateral frontal activations, which we did not observe in our study using relatively similar sample sizes. Considering that the older adults included in the present study had the advantage of performing well on both tasks, this divergence of results probably reflects an effect of task difficulty rather than of age. In this sense, a recent fMRI study by Meinzer, Flaisch, et al. (2012) showed that age-related differences in the ventral inferior gyri were crucially mediated by performance accuracy during semantic and orthographic word-generation tasks. Despite regional BOLD differences between younger and older adults at a given difficulty level, they found enhanced bilateral activity across age groups during the more difficult task conditions, which could not be interpreted in terms of a compensatory phenomenon. In the same vein, Peelle et al. (2010) reported that the use of additional brain areas for receptive components of language under challenging conditions was not sufficient to maintain good speech comprehension in the elderly, while strong evidence of inter-hemispheric coupling, varying as a function of task difficulty, had previously been reported in behavioral studies (e.g., Banich, 1998; Weissman & Banich, 2000). Thus, when performance is high, the difficulty level and the need to recruit additional brain areas are likely to be lower regardless of age, which is in line with our findings.

The interpretation of the results of this study must, however, be considered in light of some limitations. On the one hand, our group of older adults was relatively young compared to participants in other neuroimaging studies, which may have contributed to minimizing age-related differences in patterns of brain activations for the verbal fluency tasks. However, neurofunctional changes have been reported in other receptive (e.g., Grossman et al., 2002; Peelle et al., 2010) and expressive (Nagels et al., 2012) language studies with adults of similar or younger age, suggesting that our participants were old enough for this to occur. On the other hand, although we attempted to reduce the effect of an age-related decline in information processing speed by using longer block lengths, it was not possible to eliminate the impact of slower processing speed on verbal fluency performance. For instance, reduced processing speed was associated with significantly lower numbers of correct responses during the semantic conditions in the older adults. Nevertheless, both age groups showed comparable verbal fluency performance, suggesting that they had sufficient time to complete the

conditions efficiently. It would still be interesting in future research to examine age-related neurofunctional changes in verbal fluency as a function of production time. In addition, our use of an innovative mixed design allowed for the detailed assessment of age-related changes in patterns of cerebral activity for overt self-paced speech production tasks using mixed and block parameters. However, because of numerous methodological considerations that were beyond the scope of this article (for a review, see Petersen & Dubis, 2012), direct comparisons between verbal fluency blocks and events were not attempted. This would have allowed us to explore the underlying sustained and transient activity, which had been found to be differently affected by aging during a memory task (Dennis, Daselaar, & Cabeza, 2007). Considering that our use of both designs was limited to qualitative comparisons between mixed and block models, future studies should explore the possibility of age-related differences between these processes. Furthermore, verbal fluency is a multifactorial task (e.g., Troyer, Moscovitch, & Winocur, 1997) and simple semantic and orthographical dissociations, such as we used, are unlikely to describe all the processes involved and their interaction with age. Further research investigating higher-level cognitive components of verbal fluency is thus necessary.

In conclusion, this study suggests that the preservation of high-level semantic and orthographic verbal fluency performance in healthy aging is accompanied by marginal neurofunctional changes, thus supporting the notion that healthy aging does not always result in an inexorable decline in all cognitive domains. This is not incompatible with other studies that reported age-related changes in patterns of neural activity associated with the preservation of optimal performance, since we did find some neurofunctional differences between young and older adults. However, in light of the CRUNCH framework (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008), the recruitment of additional brain areas probably reflects the engagement of processes that compensate for greater task difficulty in older adults. Hence, when a task is not particularly difficult, the underlying brain activity may remain relatively the same in young and older adults, despite some marginal local differences, which is in line with the results of this study.

Acknowledgments

This research was supported by the Canadian Institutes of Health Research Research (Grant MOP-93542 and IOP-118608).

References

- Ansado, J., Monchi, O., Ennabil, N., Faure, S., & Joannette, Y. (2012). Load-dependent posterior-anterior shift in aging in complex visual selective attention situations. *Brain Research, 1454*, 14-22. doi: 10.1016/j.brainres.2012.02.061
- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage, 38*(1), 95-113. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.007
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *NeuroImage, 26*(3), 839-851. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.02.018
- Azuma, T. (2004). Working memory and perseveration in verbal fluency. *Neuropsychology, 18*(1), 69-77. doi: 10.1037/0894-4105.18.1.69
- Banich, M. T. (1998). The Missing Link: The Role of Interhemispheric Interaction in Attentional Processing. *Brain and Cognition, 36*(2), 128-157. doi: 10.1006/brcg.1997.0950
- Basho, S., Palmer, E. D., Rubio, M. A., Wulfeck, B., & Muller, R. A. (2007). Effects of generation mode in fMRI adaptations of semantic fluency: paced production and overt speech. *Neuropsychologia, 45*(8), 1697-1706. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.01.007
- Belleville, S., Rouleau, N., & Caza, N. (1998). Effect of normal aging on the manipulation of information in working memory. *Memory & cognition, 26*(3), 572-583. doi: 10.3758/BF03201163
- Bennett, C. M., Wolford, G. L., & Miller, M. B. (2009). The principled control of false positives in neuroimaging. *Social cognitive and affective neuroscience, 4*(4), 417-422. doi: 10.1093/scan/nsp053
- Birn, R. M., Kenworthy, L., Case, L., Caravella, R., Jones, T. B., Bandettini, P. A., & Martin, A. (2010). Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: A self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *NeuroImage, 49*(1), 1099-1107. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.07.036

- Boone, K. B., Ponton, M. O., Gorsuch, R. L., Gonzalez, J. J., & Miller, B. L. (1998). Factor analysis of four measures of prefrontal lobe functioning. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *13*(7), 585-595.
- Bryan, J., Luszcz, M. A., & Crawford, J. R. (1997). Verbal knowledge and speed of information processing as mediators of age differences in verbal fluency performance among older adults. *Psychology and Aging*, *12*(3), 473-478. doi: 10.1037/0882-7974.12.3.473
- Burke, D. M., MacKay, D. G., & James, L. E. (2000). New theoretical approaches to language and aging. In T. P. E. Maylor (Ed.), *Models of cognitive aging* (pp. 204-237). Oxford, U.K.: Oxford University Press.
- Burke, D. M., & Shafto, M. A. (2008). Language and Aging. In Craik & Salthouse (Eds.), *The Handbook of Aging and Cognition* (pp. 373-443). New York: Psychology Press.
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults: The HAROLD Model. *Psychology and Aging*, *17*(1), 85-100. doi: 10.1037/0882-7974.17.1.85
- Cabeza, R., Anderson, N. D., Locantore, J. K., & McIntosh, A. R. (2002). Aging gracefully: Compensatory brain activity in high-performing older adults. *NeuroImage*, *17*(3), 1394-1402. doi: DOI 10.1006/nimg.2002.1280
- Cabeza, R., Daselaar, S. M., Dolcos, F., Prince, S. E., Budde, M., & Nyberg, L. (2004). Task-independent and Task-specific Age Effects on Brain Activity during Working Memory, Visual Attention and Episodic Retrieval. *Cerebral Cortex*, *14*, 364-375. doi: 10.1093/cercor/bhg133
- Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., & Joanette, Y. (1990). [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]. *Acta neurologica Belgica*, *90*(4), 207-217. doi: PMID 2124031
- Crossley, M., D'Arcy, C., & Rawson, N. S. (1997). Letter and category fluency in community-dwelling Canadian seniors: a comparison of normal participants to those with dementia

- of the Alzheimer or vascular type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(1), 52-62. doi: 10.1080/01688639708403836
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2007). Que PASA? The Posterior Anterior Shift in Aging. *Cerebral Cortex*, 1-9. doi: 10.3410/f.1100270.556454
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cerebral Cortex*, 18(5), 1201-1209. doi: 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*, 22(1), 232-242. doi: 10.1093/cercor/bhr123
- Dennis, N. A., Daselaar, S., & Cabeza, R. (2007). Effects of aging on transient and sustained successful memory encoding activity. *Neurobiology of Aging*, 28(11), 1749-1758. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.07.006
- Donaldson, D. I., Petersen, S. E., Ollinger, J. M., & Buckner, R. L. (2001). Dissociating state and item components of recognition memory using fMRI. *NeuroImage*, 13(1), 129-142. doi: DOI 10.1006/nimg.2000.0664
- Elgamal, S. A., Roy, E. A., & Sharratt, M. T. (2011). Age and Verbal Fluency: The Mediating Effect of Speed of Processing. *Canadian Geriatrics Journal*, 14(3), 66-72. doi: 10.5770/cgj.v14i3.17
- Emery, L., & Hess, T. M. (2008). Viewing instructions impact emotional memory differently in older and young adults. *Psychology and Aging*, 23(1), 2-12. doi: 10.1037/0882-7974.23.1.2
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Price, C. J., Buchel, C., & Worsley, K. J. (1999). Multisubject fMRI studies and conjunction analysis. *NeuroImage*, 10, 385-396.

- Goulet, P., Joannette, Y., Sabourin, L., & Giroux, F. (1997). Word fluency after a right-hemisphere lesion. *Neuropsychologia*, *35*(12), 1565-1570. doi: 10.1016/S0028-3932(97)00081-X
- Grady, C. L., Bernstein, L. J., Beig, S., & Siegenthaler, A. L. (2002). The effects of encoding task on age-related differences in the functional neuroanatomy of face memory. *Psychology and Aging*, *17*(1), 7-23. doi: 10.1037/0882-7974.17.1.7
- Grady, C. L., & Craik, F. I. (2000). Changes in memory processing with age. *Current opinion in neurobiology*, *10*(2), 224-231. doi: 10.1016/S0959-4388(00)00073-8
- Grady, C. L., Yu, H., & Alain, C. (2008). Age-related differences in brain activity underlying working memory for spatial and nonspatial auditory information. *Cerebral Cortex*, *18*(1), 189-199. doi: 10.1093/cercor/bhm045
- Grossman, M., Cooke, A., DeVita, C., Alsop, D., Detre, J., Chen, W., & Gee, J. (2002). Age-Related Changes in Working Memory during Sentence Comprehension: An fMRI Study. *NeuroImage*, *15*(2), 302-317. doi: 10.1006/nimg.2001.0971
- Heim, S., Eickhoff, S. B., & Amunts, K. (2008). Specialisation in Broca's region for semantic, phonological, and syntactic fluency? *NeuroImage*, *40*(3), 1362-1368.
- Henson, R. N., & Penny, W. D. (2005). *ANOVAs and SPM*: Wellcome Department of Imaging Neuroscience.
- Kempler, D., Teng, E. L., Dick, M., Taussig, I. M., & Davis, D. S. (1998). The effects of age, education, and ethnicity on verbal fluency. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, *4*(6), 531-538. doi: 10050357
- Langenecker, S. A., & Nielson, K. A. (2003). Frontal recruitment during response inhibition in older adults replicated with fMRI. *NeuroImage*, *20*(2), 1384-1392. doi: 10.1016/S1053-8119(03)00372-0
- Li, S.-C., & Lindenberger, U. (1999). Cross-level unification: A computational exploration of the link between deterioration of neurotransmitter systems dedifferentiation of cognitive abilities in old age *Cognitive neuroscience of memory* (pp. 103-146). Seattle: Hogrefe & Huber.

- 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. doi: 10.1371/journal.pone.0033631
- Meinzer, M., Flaisch, T., Wilser, L., Eulitz, C., Rockstroh, B., Conway, T., . . . Crosson, B. (2009). Neural signatures of semantic and phonemic fluency in young and old adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *21*(10), 2007-2018. doi: 10.1162/jocn.2009.21219
- Meinzer, M., Seeds, L., Flaisch, T., Harnish, S., Cohen, M. L., McGregor, K., . . . Crosson, B. (2012). Impact of changed positive and negative task-related brain activity on word-retrieval in aging. *Neurobiology of Aging*, *33*(4), 656-669. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.06.020
- Mitrushina, M. N., Boone, K. B., & D'Elia, L. F. (1999). *Handbook of normative data for neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.
- Morcom, A. M., Good, C. D., Frackowiak, R. S. J., & Rugg, M. D. (2003). Age effects on the neural correlates of successful memory encoding. *Brain*, *126*(1), 213-229. doi: 10.1093/brain/awg020
- 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. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.04.019
- Nielson, K. A., Langenecker, S. A., & Garavan, H. (2002). Differences in the Functional Neuroanatomy of Inhibitory Control Across the Adult Life Span. *Psychology and Aging*, *17*(1), 56-71. doi: 10.1037/0882-7974.17.1.56
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97-113. doi: 10.1016/0028-3932(71)90067-4
- Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annual Review of Psychology*, *60*, 173-196. doi: 10.1146/annurev.psych.59.103006.093656

- 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*, *20*(4), 773-782. doi: 10.1093/cercor/bhp142
- 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. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.08.004
- Petersen, S. E., & Dubis, J. W. (2012). The mixed block/event-related design. *NeuroImage*, *62*(2), 1177-1184. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.084
- Price, C. J. (2010). The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1191*, 62-88. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05444.x
- Provost, J. S., Petrides, M., Simard, F., & Monchi, O. (2012). Investigating the long-lasting residual effect of a set shift on frontostriatal activity. *Cereb Cortex*, *22*(12), 2811-2819. doi: 10.1093/cercor/bhr358
- 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*(Pt 9), 1964-1983. doi: 10.1093/brain/awh608
- Regard, M. (1981). *Cognitive rigidity and flexibility: A neuropsychological study*. (Unpublished Ph.D. dissertation.), University of Victoria, British-Columbia.
- Reitan, R. M. (1971). Trail making test results for normal and brain-damaged children. *Perceptual and motor skills*, *33*(2), 575-581.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis. *Current directions in psychological science*, *17*(3), 177-182. doi: 10.1111/j.1467-8721.2008.00570.x
- Reuter-Lorenz, P. A., Jonides, J., Smith, E. E., Hartley, A., Miller, A., Marshuetz, C., & Koeppel, R. A. (2000). Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial

- working memory revealed by PET. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12(1), 174-187. doi: 10.1162/089892900561814
- Rodriguez-Aranda, C. (2003). Reduced writing and reading speed and age-related changes in verbal fluency tasks. *The Clinical neuropsychologist*, 17(2), 203-215. doi: 10.1076/clin.17.2.203.16508
- Rodriguez-Aranda, C., Waterloo, K., Sparr, S., & Sundet, K. (2006). Age-related psychomotor slowing as an important component of verbal fluency: evidence from healthy individuals and Alzheimer's patients. *Journal of neurology*, 253(11), 1414-1427. doi: 10.1007/s00415-006-0225-9
- Rosen, V. M., & Engle, R. W. (1997). The role of working memory capacity in retrieval. *Journal of experimental psychology. General*, 126(3), 211-227. doi: 10.1037/0096-3445.126.3.211
- Ruff, R. M., Light, R. H., Parker, S. B., & Levin, H. S. (1997). The psychological construct of word fluency. *Brain and Language*, 57(3), 394-405. doi: 10.1006/brln.1997.1755
- 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. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.015
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004
- Tombaugh, T. N., Kozak, J., & Rees, L. (1999). Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 14(2), 167-177. doi: 10.1016/S0887-6177(97)00095-4
- Treitz, F. H., Heyder, K., & Daum, I. (2007). Differential Course of Executive Control Changes During Normal Aging. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 14, 370-393. doi: 10.1080/13825580600678442

- Troyer, A. K., Moscovitch, M., & Winocur, G. (1997). Clustering and switching as two components of verbal fluency: evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology, 11*(1), 138-146. doi: 10.1037/0894-4105.11.1.138
- Tyler, L. K., Shafto, M. A., Randall, B., Wright, P., Marslen-Wilson, W. D., & Stamatakis, E. A. (2010). Preserving syntactic processing across the adult life span: The modulation of the frontotemporal language system in the context of age-related atrophy. *Cerebral Cortex, 20*(2), pp. doi: 10.1093/cercor/bhp105
- van Hooren, S. A. H., Valentijn, A. M., Bosma, H., Ponds, R. W. H. M., van Boxtel, M. P. J., & Jolles, J. (2007). Cognitive Functioning in Healthy Older Adults Aged 64-81: A Cohort Study into the Effects of Age, Sex, and Education. *Aging, Neuropsychology, and Cognition, 14*(1), 40 - 54. doi: 10.1080/138255890969483
- Weissman, D. H., & Banich, M. T. (2000). The cerebral hemispheres cooperate to perform complex but not simple tasks. *Neuropsychology, 14*(1), 41-59. doi: .1037/0894-4105.14.1.41
- Wierenga, C. E., Benjamin, M., Gopinath, K., Perlstein, W. M., Leonard, C. M., Rothi, L. J., . . . Crosson, B. (2008). Age-related changes in word retrieval: role of bilateral frontal and subcortical networks. *Neurobiology of Aging, 29*(3), 436-451. doi: 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. doi: DOI 10.1152/jn.00628.2006

Table 1. Descriptive and Neuropsychological Characteristics of the Participants

Measures	Younger adults (<i>n</i> =14)		Older adults (<i>n</i> =14)		<i>t</i> (26)
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	
Age (years)	24.00	3.86	63.50	3.59	- 28.03**
Education (years)	15.93	1.64	17.29	2.40	- 1.75
Edinburgh handedness index	29.79	.43	29.50	.65	- 1.10
MMSE	29.79	.43	29.50	.65	1.38
Stroop Victoria test					
Color-word interference (time)	17.21	4.49	29.25	11.69	- 3.60**
Color-word interference (errors)	.07	.86	.27	1.35	- 1.92
Interference time ratio	1.52	.44	2.12	.79	- 2.45*
Trail-making test					
Part A (time)	26.21	14.77	33.79	8.09	- 1.68
Part A (errors)	.07	.27	.07	.27	.00
Part B (time)	43.00	12.81	76.36	14.37	- 6.49**
Part B (errors)	.07	.27	.43	.65	- 1.91
Alpha-span					
Direct span (number of correct trials)	6.29	2.05	5.43	1.65	1.21
Alphabetical span (number of correct trials)	3.36	1.91	2.79	1.89	.80
Alpha chute ratio (%)	41.76	35.11	49.90	36.55	- .59

Note. Time = time to complete the task in seconds, errors = number of errors made during the task, Interference Time Ratio = Color Word naming time/Color naming time. * $p < .05$,

** $p < .01$.

Table 2. Localization and statistics of brain regions showing age and task-related activity within the mixed design

Regions	BA	MNI Coordinates			Voxel-level		Cluster-level	Group ROIs
		x	y	z	p_{corr}	Z	k	F
Task-by-age interaction								
n.s.	-	-	-	-	-	-	-	-
Main effect of age								
n.s.	-	-	-	-	-	-	-	-
Main effect of task								
L Inferior Frontal G.	11	-21	24	-15	.000	5.67	35	-
R Orbitofrontal Area	11	21	21	-12	.000	5.47	30	-
L Supplementary Motor Area	6	-6	12	48	.000	5.36	37	-
R Middle Occipital G.	19	42	-75	24	.000	5.35	33	-
R Precuneus	7	15	-60	30	.000	5.31	207	-
R Precuneus	7	9	-51	39	.000	4.97		
R Precuneus	7	3	-48	51	.004	4.72		
R Angular G.	40	57	-51	30	.001	5.15	163	-
R Supramarginal G.	40	50	-36	39	.002	4.89		
R Olfactory Cortex	11	3	27	-3	.001	5.04	42	-
R Middle Orbital Gyrus	11	3	33	-9	.037	4.20		
L Superior Frontal G.	44	-42	9	27	.001	5.00	58	-
R Superior Temporal Pole	38	45	18	-27	.001	4.99	14	-
L Precuneus	7	-9	-66	36	.005	4.70	27	-
Posterior Cingulate	30	0	-45	9	.013	4.46	10	-
Posterior Cingulate	23	-3	-54	15	.019	4.37		
Semantic > Control								
L Supplementary Motor Area	6	-6	12	48	.000	5.48	49	.50
L Inferior Frontal G.	44	-42	9	27	.001	5.89	94	1.86
L Inferior Frontal G.	45	-45	24	24	.023	4.30		
Posterior Cingulate	30	0	-45	9	.007	4.61	22	.69
R Cerebellum (I-IV)		0	-42	-3	.008	4.57		
L Precuneus	30	-3	-54	15	.009	4.52		
Orthographic > Control								
L Inferior Frontal G.	44	-45	9	27	.000	7.24	1000	1.50
L Supplementary Motor Area	6	-6	15	48	.000	6.41		
L Inferior Frontal G.	45	-42	27	18	.000	5.95		
Cerebellum (I-IV)		0	-42	-3	.000	5.31	88	.08
Posterior Cingulate	30	0	-45	9	.002	4.90		
L Cerebellum (vermis)		-3	-34	-6	.010	4.82		
L Middle Occipital G.	7	-27	-69	39	.014	4.42	13	3.30

(continued)

L Thalamus		-15	-9	15	.022	4.31	17	2.74
L Thalamus		-15	-3	9	.041	4.15		
Semantic > Orthographic								
L Calcarine sulcus	18	-12	-90	-6	.001	5.10	27	1.14
Orthographic > Semantic								
n.s.								
Conjunction of all tasks								
L Postcentral G.	4	-45	-15	36	.000	7.80	199	13.10*
L Postcentral G.	3	-57	-6	21	.000	6.47		
R Postcentral G.	4	45	-15	30	.000	7.31	115	17.28*
R Postcentral G.	3	63	-6	18	.000	6.48		

Note. Bold indicates peak voxel activity in clusters (at a $p < .05$ FWE-corrected, $k \geq 10$). Up to three local maxima more than 8 mm apart are presented per cluster; BA = approximate Brodmann areas; G. = gyrus; pcorr = FWE-corrected p-values; k = number of voxels in clusters; L/R = Left/Right; n.s. = not significant; Group ROIs = main effect of age F values across voxels within functionally defined ROIs for contrasts of interest; * p-corrected $< .05$.

Table 3. Localization and statistics of brain regions showing age and task-related activity within the block design

Regions	BA	MNI Coordinates			Voxel-level		Cluster-level	Group ROIs
		x	y	z	p_{corr}	Z	k	F
Main effect of age								
n.s.	-	-	-	-	-	-	-	-
Task-by-age interaction								
n.s.	-	-	-	-	-	-	-	-
Main effect of task								
L Middle Temporal G.	21	-48	6	-27	.000	7.11	618	-
L Temporal Pole	21	-48	3	-15	.000	5.99		
L Postcentral G.	4/48	-60	0	15	.000	5.68		
R Inferior Temporal G	20	42	-6	-21	.000	6.35	585	-
R Middle Temporal G.	21	54	-3	-21	.000	6.00		
R Middle Temporal G.	21	42	6	-27	.000	5.91		
L Supplementary Motor Area	6	-3	15	48	.000	5.73	47	-
L Cerebellum (Tonsil)		-6	-39	-48	.000	5.68	196	-
R Cerebellum (Tonsil)		6	-39	-48	.000	5.48		
R Cerebellum (Tonsil)		9	-33	-42	.001	5.37		
L Inferior Frontal G.	45	-45	24	27	.000	5.45	189	-
L Middle Frontal G.	9/44	-48	15	36	.003	5.05		
L Precentral G.	6/44	-42	6	33	.004	4.95		
R Cerebellum (VI)		15	-57	-24	.001	5.38	36	-
L Cerebellum (V-VI)		-12	-54	-24	.001	5.23	29	-
R Parahippocampal G.	36	33	-27	-15	.002	5.15	14	-
R Precentral G.	4	45	-12	33	.003	5.02	30	-
Semantic > Control								
L Supplementary Motor Area	6	-3	15	48	.000	5.81	72	4.11
L Frontal Inferior G.	45	-45	24	27	.000	5.53	295	5.05*
L Inferior Frontal G.	44	-48	15	36	.001	5.14		
L Precentral G.	6/44	-42	6	33	.001	5.05		
Orthographic > Control								
L Inferior Frontal G.	44	-48	9	24	.000	7.40	868	3.40
L Inferior Frontal G.	45	-45	24	24	.000	5.58		
L Middle Frontal G.	6	-30	0	54	.000	5.97		
L Supplementary Motor Area	6	-6	15	48	.000	7.00	240	1.92
L Superior Parietal L.	7	-24	-69	42	.001	5.08	82	8.67*
L Superior Parietal L.	7	-27	-60	48	.004	4.77		

(continued)

Semantic > Orthographic									
L Calcarine Sulcus	17/18	-12	-90	-3	.000	5.56	44	.54	
R Calcarine Sulcus	17	12	-87	3	.000	5.50	15	1.26	
Orthographic > Semantic									
L Inferior Frontal G.	44	-51	9	21	.000	6.20	85	.18	
R Cerebellum (Vermis)		6	-33	-24	.000	5.25	61	8.93*	
L Inferior Frontal G.	6/44	-54	6	12	.001	5.22	15	.01	
Conjunction of all tasks									
L Postcentral G.	4	-45	-12	36	.000	6.33	123	3.86	
L Postcentral G.	3	-57	-3	24	.000	4.78			
R Postcentral G.	4	48	-9	36	.001	5.16	31	4.11	

Note. Bold indicates peak voxel activity in clusters (at a $p < .05$ FWE-corrected, $k \geq 10$). Up to three local maxima more than 8 mm apart are presented per cluster; BA = approximate Brodmann areas; G. = gyrus; pcorr = FWE-corrected p-values; k = number of voxels in clusters; L/R = Left/Right; n.s. = not significant; Group ROIs= main effect of age F values across voxels within functionally defined ROIs for contrasts of interest; * p-corrected $< .05$.

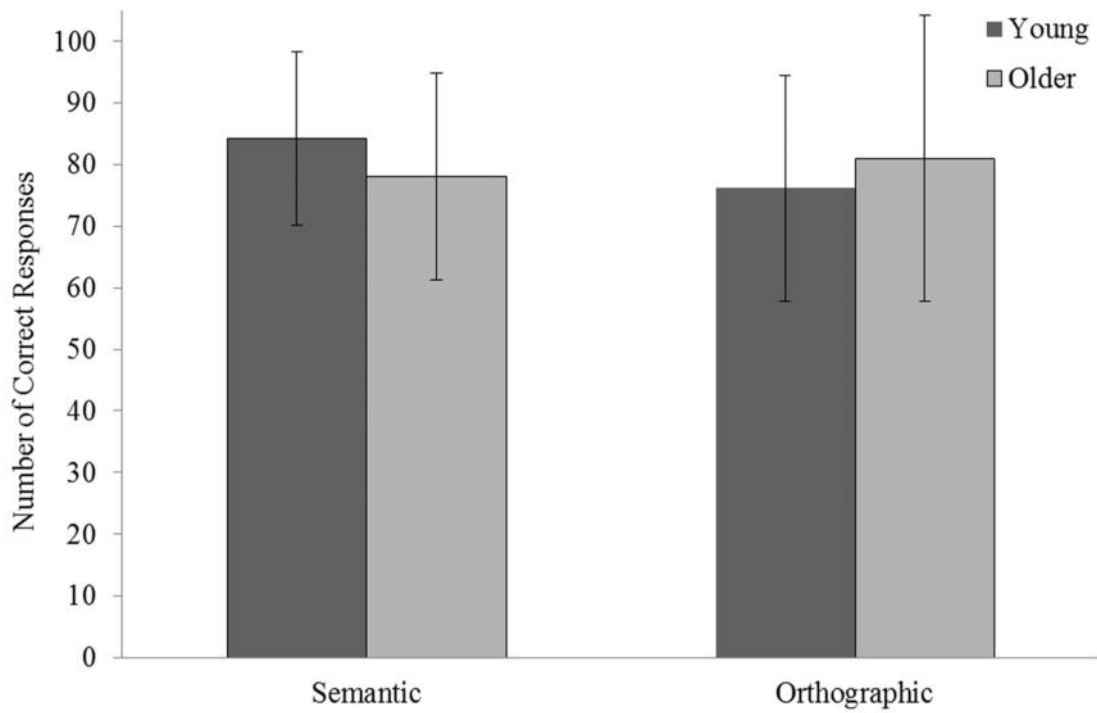


Figure 1. Mean number of correct responses (\pm SD) produced by the young ($n = 14$) and older adults ($n = 14$) during the semantic and orthographic verbal fluency tasks.

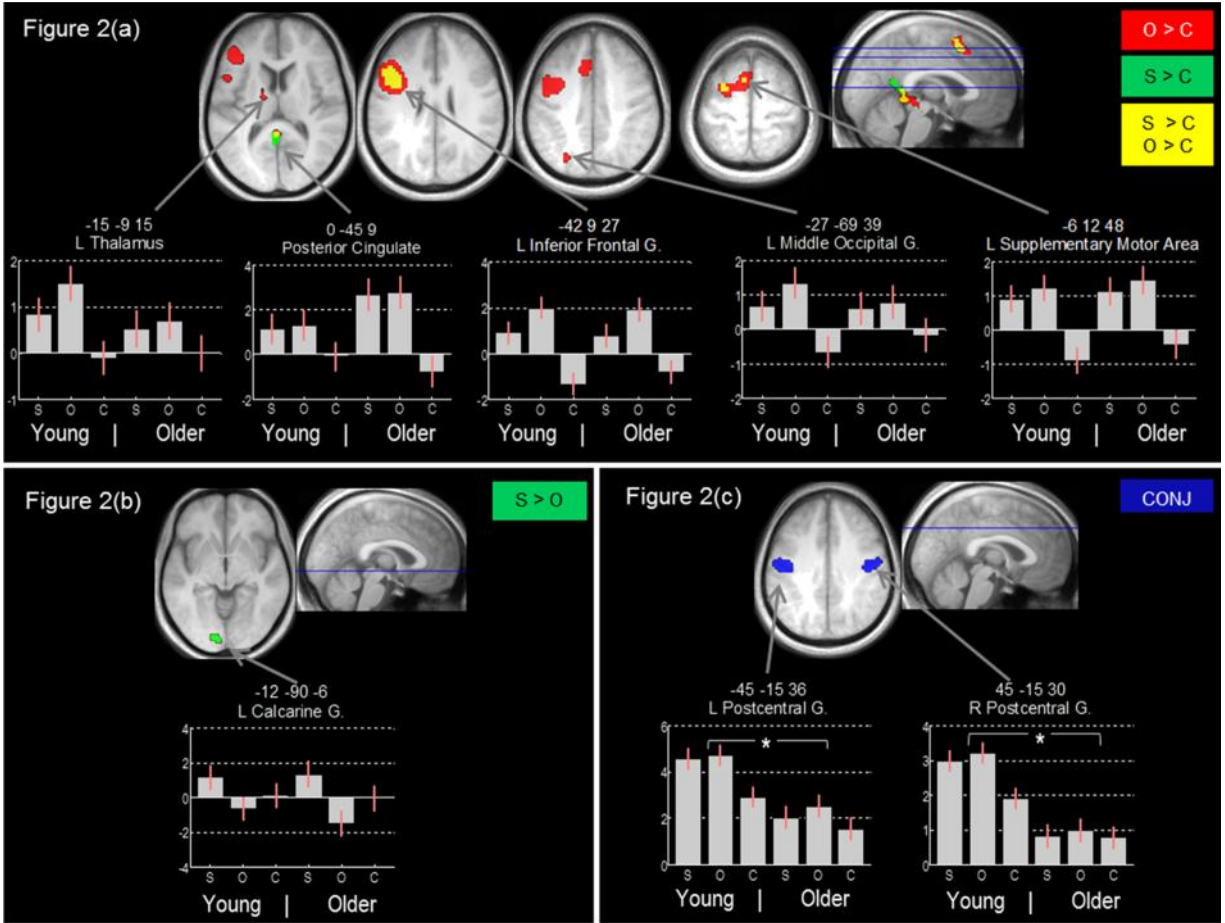


Figure 2. Mixed-block and event-related activation maps ($p < .05$ FWE, $k \geq 10$) for the contrasts of interest (a, b) and the conjunction of all tasks (c), superimposed onto axial and mid-sagittal slices of the mean normalized T1-weighted MRI of all participants. Bar charts show the parameter estimates (arbitrary units) and 90% confidence intervals (error bars) of the peak voxel values within the cerebrum as a function of task and age group. Note. S = Semantic task; O = Orthographic task; C = Control task; CONJ = Common activations for all tasks resulting from the conjunction analysis. Colors correspond to the contrasts between tasks (yellow = shared activations); *significant ($p < .05$) main effect of age across voxels in the ROI.

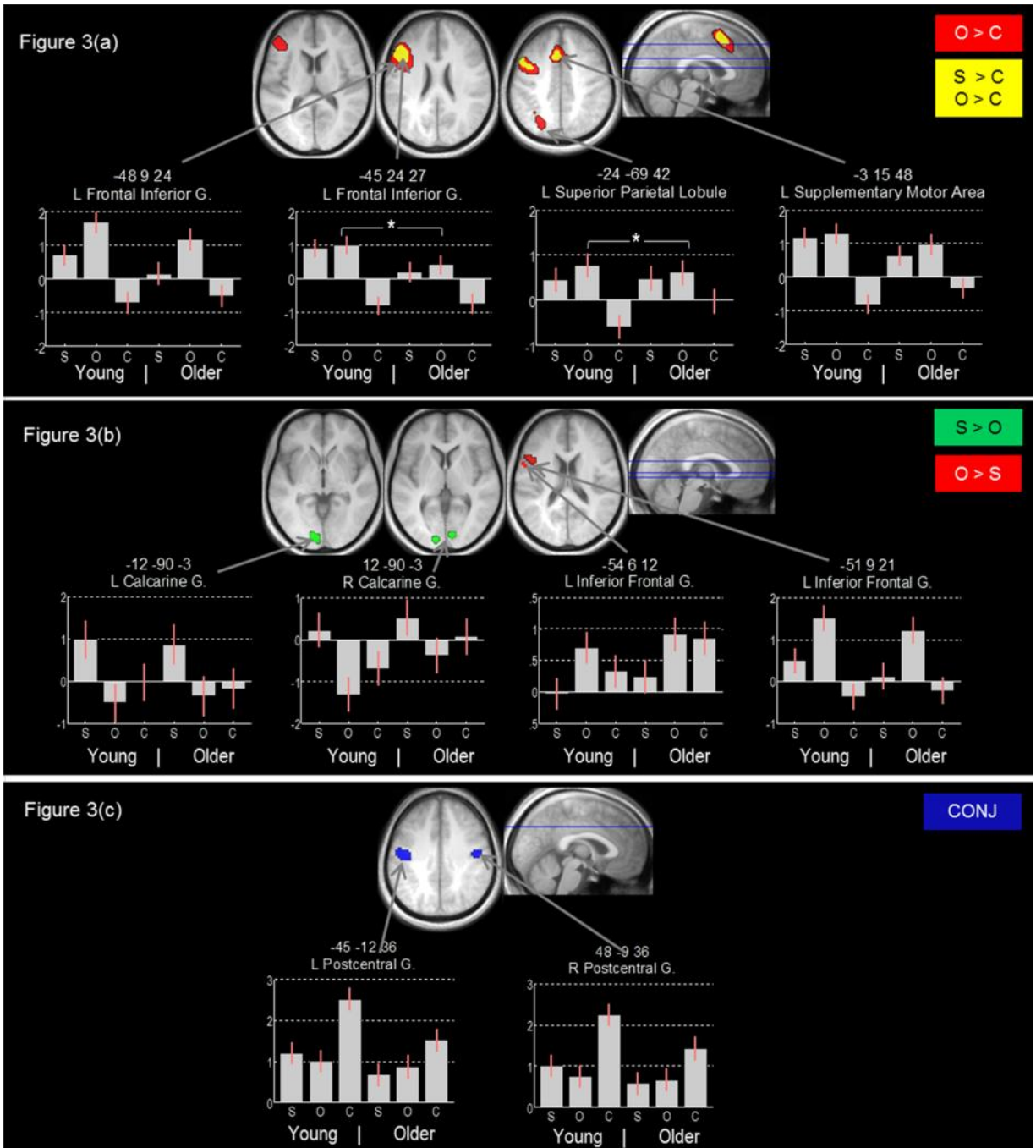


Figure 3. Block-related activation maps ($p < .05$ FWE, $k \geq 10$) for the contrasts of interest (a, b) and the conjunction of all task (c), superimposed onto axial and mid-sagittal slices of the mean normalized T1-weighted MRI of all participants. Bar charts show the parameter estimates (arbitrary units) and 90% confidence intervals (error bars) of the peak voxel values within the cerebrum as a function of task and age group. Note. S = Semantic task; O = Orthographic task; C = Control task; CONJ = Common activations for all tasks resulting from the conjunction analysis. Colors correspond to the contrasts between tasks (yellow = shared activations); *significant ($p < .05$) main effect of age across voxels in the ROI.

CHAPITRE III.

ARTICLE 2

Age-Related Changes in Functional Network Connectivity Associated With High Levels of Verbal Fluency Performance

Yannick Marsolais^{1,2}, Vincent Perlberg^{3,4,5}, Habib Benali^{3,4,5} and Yves Joanette^{2,6*}

¹ Département de psychologie, Université de Montréal

² Centre de recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal

³ LIneM, Inserm

⁴ U678, Inserm, Faculté de médecine Pierre et Marie Curie

⁵ UMR-S, U678, UPMC, Université de Paris 06

⁶ Faculté de médecine, Université de Montréal

Soumis à la revue *Cortex*

Contribution des auteurs

Yannick Marsolais : conceptualisation de l'étude et de la méthodologie, recrutement de participants, expérimentation, préparation, extraction, analyse et interprétation des données, rédaction du manuscrit, conception graphique et correction de l'article.

Vincent Perlberg : recherche menant à la création du logiciel d'analyses de connectivité fonctionnelle utilisé dans cette étude, validation de l'approche statistique et correction du manuscrit.

Habib Benali : recherche menant à la création du logiciel d'analyses de connectivité fonctionnelle utilisé dans cette étude et correction du manuscrit.

Yves Joanette : directeur de recherche, conceptualisation de la méthodologie, mise en contact des coauteurs et correction du manuscrit.

Abstract

The relative preservation of receptive language abilities in older adults has been associated with adaptive changes in cerebral activation patterns, which have been suggested to be task-load-dependent. However, the effects of aging and task demands on the functional integration of neural networks contributing to speech production abilities remain largely unexplored. In the present functional neuroimaging study, data-driven spatial independent component analysis and hierarchical measures of integration were used to explore age-related changes in functional connectivity among cortical areas contributing to semantic, orthographic, and automated word fluency tasks in healthy young and older adults, as well as to assess the effect of age and task demands on the functional integration of a verbal fluency network. The results showed that the functional integration of speech production networks decreases with age, while at the same time this has a marginal effect on behavioral outcomes in high-performing older adults. Moreover, a significant task demand/age interaction was found in functional connectivity within the anterior and posterior subcomponents of the verbal fluency network. These results suggest that local changes in functional integration among cortical areas supporting lexical speech production are modulated by age and task demands.

Keywords: fMRI, functional connectivity, language networks, normal aging, verbal fluency

Introduction

Unlike many cognitive functions that tend to decline progressively during normal aging, receptive language abilities usually remain well-preserved in older adults (e.g., Burke, MacKay, & James, 2000; Burke & Shafto, 2008). This relative stability of communication abilities has been associated with adaptive changes in patterns of brain activity, considered to reflect compensatory mechanisms that help counter age-related neurocognitive deterioration in order to maintain performance at a high level (Grossman, Cooke, DeVita, Alsop, et al., 2002; Tyler et al., 2010; Wingfield & Grossman, 2006). However, a few functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies suggest that such neurofunctional reorganization is more dynamic and task-load dependent (Ansado, Marsolais, Methqal, Alary, & Joannette, 2013; Grossman, Cooke, DeVita, Chen, et al., 2002; Peelle, Troiani, Wingfield, & Grossman, 2010). Moreover, it remains unclear whether aging and increasing task demands are characterized by changes in patterns of functional interactions among neural networks supporting expressive language abilities, especially for lexical speech production tasks such as verbal fluency, a task requiring the spontaneous generation of as many words as possible under semantic (words from a given category) or orthographic (words starting with a specific letter) search conditions and a limited amount of time.

Differences in activation patterns depending more on performance accuracy than on age have been reported for verbal fluency tasks. For instance, Meinzer et al. (2009) and Meinzer, Seeds et al. (2012) observed similar performances and left-lateralized prefrontal activations (e.g., inferior and middle frontal gyri) in young and older adults during an orthographic fluency task, whereas a significant age-related drop in performance during the semantic condition was accompanied by additional right hemisphere activation (e.g., inferior and middle frontal gyri). In another study, Meinzer, Fleisch et al. (2012) showed that activity in the left and right ventral inferior frontal areas was crucially mediated by performance accuracy in both conditions. Despite some local activity differences between young and older adults for a given difficulty level, these authors found greater bilateral activation in ventral inferior frontal regions across age groups during the more difficult task conditions, which was negatively correlated with performance.

However, most language studies on neurofunctional aging have relied on task-based fMRI approaches aimed at locating and segregating brain regions showing significant differential activations for specific conditions across age groups. According to Stern (2009), such differences in patterns of activation are not sufficient to discriminate between situations where young and older adults recruit different neural substrates and those where they use the same brain regions but at different levels of efficiency and capacity. For example, a less efficient system in older adults might be significantly more active than the same one used more efficiently by their younger counterparts with similar performances, while a system with greater capacity in the young adults than in the elderly may yield higher activations at greater task demands and less activity at lower requirements (Stern, 2009; Zarahn, Rakitin, Abela, Flynn, & Stern, 2007). Furthermore, these activation analyses do not allow the examination of complex interactions among distributed neural networks, which are known to play an important role in the adaptability of the brain (e.g., Marrelec et al., 2008; Perlberg & Marrelec, 2008; Tononi, McIntosh, Russell, & Edelman, 1998).

Functional connectivity studies dealing with large-scale brain interactions during the resting state (e.g., Damoiseaux et al., 2008; Onoda, Ishihara, & Yamaguchi, 2012; Wu et al., 2007) as well as during several cognitive tasks (e.g., Andrews-Hanna et al., 2007; Madden et al., 2010; Peelle et al., 2010; Sambataro et al., 2010; Steffener, Habeck, & Stern, 2012) have reported age- and performance-related differences. Often characterized by a reduction in functional connectivity with age, particularly for long-range connections between anterior and posterior subcomponents of higher-order brain systems (e.g., default mode network, executive control network), most of these changes have been associated with lower performance across various cognitive measures, including processing speed, working memory, verbal memory, and executive functions (e.g., Andrews-Hanna et al., 2007; Madden et al., 2010; Sambataro et al., 2010).

In addition, it has been suggested that the functional integration of some language networks tends to vary with task demands and performance. In this regard, Prat, Keller, and Just (2007) reported that young readers with high working memory capacity showed better synchronization between a set of distributed left-lateralized cortices (e.g., inferior frontal and

temporal areas) during demanding reading conditions compared with readers with low working memory capacity, whereas Majerus et al. (2008) and Ghazi Saidi et al. (2013) found that increased proficiency in the second language of young and middle-aged bilingual individuals was associated with decreased interactions among word-processing areas. Peelle et al. (2010) also observed that, despite an age-related decrease in functional connectivity within a syntax-sensitive network, older adults with greater coordination between these regions were able to perform more efficiently during demanding sentence comprehension tasks. However, no study has explicitly examined the relationship between age, task difficulty, and functional connectivity changes during a word production task.

The goal of the present study was to use blood-oxygen-level-dependent (BOLD) fMRI to explore age-related changes in functional connectivity between cortical areas interacting during overt self-paced semantic, orthographic, and automated fluency tasks in high-performing young and older adults. In addition, the effect of age and task demands on the functional integration of the network contributing to both verbal fluency conditions was examined by explicitly manipulating task difficulty. Following network detection using a spatial independent component analysis (sICA) approach (McKeown, Jung, et al., 1998; McKeown, Makeig, et al., 1998), functional interactions were assessed by using hierarchical measures of integration (Marrelec et al., 2008; Tononi, Sporns, & Edelman, 1994), which have previously proven their ability to detect global and local functional connectivity changes related to various conditions and populations (e.g., Boly et al., 2012; Ghazi Saidi et al., 2013; Marcotte, Perlberg, Marrelec, Benali, & Ansaldo, 2013).

Based on previous studies that have found an age-related decline in functional network connectivity associated with lower performance across various cognitive measures, we hypothesized that the strength of functional integration within the speech production networks would tend to decrease with age, especially for long-range connections between anterior and posterior subcomponents of the verbal fluency network. However, to the extent that young and older adults performed at similar high levels, age-related differences in functional integration were expected to be marginal. Furthermore, considering that language processing tasks have been associated with neurofunctional changes modulated by task difficulty, a second

hypothesis was that the strength of functional connectivity within the verbal fluency network would increase with task demands in both age groups.

Method

Participants

Fourteen young adults ($M = 24.00$ years, $SD = 3.86$ years, range = 20-31 years, 7 women) and 14 older adults ($M = 63.50$ years, $SD = 3.59$ years, range = 60-73 years, 8 women) took part in this study. All of the participants were healthy, had no history of developmental language impairment, substance abuse, affective, psychiatric, or neurological disorders, and they were right-handed (according to the Edinburgh Handedness Inventory; Oldfield, 1971), well-educated (for young adults: $M = 15.93$ years, $SD = 1.64$ years; for older adults: $M = 17.29$ years, $SD = 2.40$ years) native speakers of French from Québec (Canada). The two groups did not have any significant differences in these baseline characteristics (see Table 1). The participants were also screened for cognitive deficits using the French version of the Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) and all scores were within the normal range ($M = 29.64$, $SD = .60$). Additional cognitive assessments of processing speed, visual attention, inhibition, cognitive flexibility, and working memory were performed using the Stroop Victoria Test (SVT; Regard, 1981), the Trail Making Test (TMT, part A & B; Reitan, 1971) and the Alpha-span task test (Belleville, Rouleau, & Caza, 1998). The demographic and neuropsychological characteristics, raw cognitive test measures, and statistical comparisons of the two groups (young adults and older adults) are presented in Table 1.

Not surprisingly, the older adults took significantly more time than the younger adults to complete the color-word interference condition of the SVT, which remained significant after controlling for generalized slowing, with an interference ratio score (color-word interference time / color naming time). The older adults also took significantly more time to complete part B of the TMT. Conversely, the number of errors made during the SVT and TMT, as well as the Alpha-span task performance, were similar in both age groups. In addition, the older adults' average standardized time scores on the SVT color-word

interference condition (standard score: $M = 10.71$, $SD = 3.10$) and the TMT (part A: percentile: $M = 47.14$, $SD = 26.60$; part B: percentile: $M = 46.07$, $SD = 17.89$), were within the average range for their age (not shown in Table 1), thus suggesting relatively normal cognitive functioning according to these measures.

The study protocol was approved by the *Comité mixte d'éthique de la recherche du Regroupement Neuromagerie Québec* (CMER-RNQ) (ethics committee), which follows the guidelines of the Tri-Council Policy Statement of Canada, the Civil Code of Québec, the Declaration of Helsinki, and the Nuremberg Code. Written informed consent was obtained from all subjects prior to their participation. All participants received compensation for their participation.

(Insert Table 1 about here.)

Data Acquisition

The participants were scanned using a 3-T Siemens Trio Magnetom MRI scanner at the *Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle* (UNF) of the *Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal*. Head motion was minimized using a headband with foam pads and pillows. The scanning session consisted of a single functional run of echoplanar T_2^* weighted sequences with real-time prospective motion correction and whole brain acquisition repeated every two seconds during 1600 seconds, thus resulting in 800 volumes. Each volume contained 28 5-mm slices acquired in an inclined axial plane aligned to the anterior and posterior commissures with a matrix size of 64 x 64 pixels, non-isotropic voxels of 3 x 3 x 5 mm³, field of view of 192 mm, flip angle of 90° and time echo of 30 milliseconds. The functional run was followed by a 7 min T_1 3D gradient echo sequence with 1 mm³ resolution.

Procedure

The fMRI scanning session consisted of eight 90-second blocks of an automated fluency task and eight 90-second blocks of verbal fluency tasks (four semantic and four orthographic), all preceded by 10-second rest periods, alternating within a single session (1600 seconds long). The protocol began with a rest period, followed by the automated fluency task, another rest period, and then a semantic or orthographic self-paced overt verbal fluency task, in which the order of presentation was counterbalanced across participants. This sequence was repeated eight times with different verbal fluency conditions. During the rest period, a blank screen was presented and participants were instructed to keep looking at it, relax, and avoid speaking. During the automated fluency task, the word “MOIS [MONTH]” was presented in the middle of the screen for 90 seconds and participants were asked to continuously name out loud all the months of the year until the stimulus disappeared. Previously used by Birn et al. (2010) in an fMRI study, repeating the months of the year has proven to be an effective way to identify brain activity related to automatic (less cognitive) speech production. For the verbal fluency tasks, a letter or a word representing a category was presented at the center of the screen for 90 seconds and the participants were instructed to say aloud as many words as possible that either started with the letter or belonged to the category presented until the stimulus vanished. They were also asked to avoid using proper nouns, repeating a word within a condition, or using the same word with different endings. This verbal fluency task consisted of four semantic conditions (animals, clothing, vegetables, and sports) and four orthographic conditions (P, M, V, L) that were adapted from (Cardebat, Doyon, Puel, Goulet, & Joannette, 1990) and Goulet, Joannette, Sabourin, and Giroux (1997) based on their ability to promote word fluency with reference to the characteristics of French Canadian language, which also provided the ability to group them into four less demanding or high productive conditions (animals, vegetables, P, M) and four more demanding or low productive conditions (clothing, sports, V, L).

During scanning, stimuli were presented with E-Prime software (Psychological Software Tools, 2002) and projected on a screen that was visible inside the scanner via a mirror attached on top of the head coil. The subject’s spoken responses were recorded on a

computer using an MRI-compatible optical microphone (MR-Confon, GmbH, Germany) and were subsequently transcribed while recording production onset for later processing. Only correct answers during the verbal fluency tasks—excluding proper nouns, incorrect words, repetitions, and obvious cases of affixation—were considered for behavioral analysis.

Functional Data Analysis

Preprocessing of the functional images was performed using SPM 5 software (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK). This consisted of temporal realignment to correct for differences in slice acquisition time, spatial realignment to adjust for head movements (using a rigid body transformation), and spatial smoothing of the functional volumes with an 8 mm³ Gaussian Kernel. Detection of group functional networks using spatial ICA (or NEDICA) and integration analysis were performed with NetBrainWork software (<http://sites.google.com/site/netbrainwork/>) based on the procedures implemented by Perlberg et al. (2008) and Marrelec et al. (2008). Structured noise (e.g., respiration, heartbeat, and movement) was also reduced with CORSICA (CORrection of Structured noise using spatial Independent Component Analysis) (Perlberg et al., 2007).

Functional network detection

Forty spatially independent components were extracted for each participant using the Infomax ICA algorithm (Bell & Sejnowski, 1995; McKeown, Jung, et al., 1998). Following registration into the Montreal Neurological Institute (MNI) space, the resulting components (560 per group) were clustered across the participants of each age group based on their spatial similarities using a hierarchical clustering algorithm (Esposito et al., 2005). Another algorithm was then used to identify group-representative classes of components based on their degree of “representativity” (or DR; number of distinct datasets contributing to a class, divided by the total number of datasets) and degree of “unicity” (or DU; number of datasets contributing to the class with only one component, divided by the number of distinct datasets) (Perlberg et al., 2008). For each class, a group map of *t* scores was calculated using a *p* value of .001 (uncorrected for multiple comparisons in order to keep enough voxels to specify regions of interest intended for integration measures) and a minimum cluster size of 5 voxels. The

remaining classes were visually inspected to identify functional networks whose time courses corresponded to the task blocks.

This exploratory network detection procedure (NEDICA) was applied, at first, to all fMRI time series (800 volumes per participant) in order to identify brain areas interacting during any of the speech production tasks in young and older adults. Based on these spatial patterns as a general template to select condition-specific networks, a second set of analyses was then performed to identify components that specifically contributed to the semantic, orthographic, and high or low productive verbal fluency conditions, since their order of presentation was counterbalanced across participants. This was achieved with NEDICA applied to specific time series comprised of only one condition at a time with the preceding blocks of rest and control task (400 volumes per participant and condition), thus resulting in four separate network extractions for each age group based on distinct data sets.

Hierarchical measures of functional integration

A semi-automated detection procedure was first used to identify regions of interest (ROIs) contributing the most to each of the speech production tasks and conditions. This consisted of selecting the peaks of group t maps as seed voxels, separated by a minimal distance of 15 mm between local maxima, and then using a region-growing algorithm that recursively added the neighboring voxel with the highest t score until a cluster size of five significant voxels was achieved ($k = 5$). Since the number of local maxima was generally found to be lower in the older adults, only the regions that were part of the networks for the older adults were selected as ROIs for the young adults, when they achieved statistical significance, thus resulting in homologous networks in both age groups. Moreover, subcortical and cerebellar regions were excluded from integration measures to facilitate parallels with previous studies that reported cortical neurofunctional changes in aging (Andrews-Hanna et al., 2007; Madden et al., 2010; Sambataro et al., 2010). The verbal fluency networks were also partitioned into anterior (frontal lobe and anterior insula) and posterior (temporal, parietal, and occipital areas) subcomponents to investigate potential age-related differences along this axis, while the automated fluency network was subdivided into left and right hemisphere subcomponents

(considering that its spatial distribution was less suitable for anterior and posterior subdivisions).

Age- and condition-specific functional connectivity changes within the networks of interest were examined using hierarchical measures of functional integration. Based on the complex matrix of temporal correlations between the selected ROIs, this measure summarizes the global level of information exchanged within a brain system into a single value (increasing as more information is exchanged), reflecting hierarchically additive within- and between-subsystem interactions (Marrelec et al., 2008; Tononi et al., 1994). For the verbal fluency conditions, the total network integration ($I_{FV\ total}$) can thus be decomposed as the sum of the anterior ($I_{anterior}$), posterior ($I_{posterior}$), and between ($I_{between}$) subcomponent integration values ($I_{FV\ total} = I_{anterior} + I_{posterior} + I_{between}$), whereas the total network integration for the automated fluency task ($I_{AF\ total}$) can be decomposed as the sum of the right (I_{right}), left (I_{left}), and between ($I_{AF\ total} = I_{right} + I_{left} + I_{between}$) subcomponents, which were computed for each age group and network. Total within-subcomponent integration values (I_{within}) were then calculated for each network ($I_{FV\ within} = I_{anterior} + I_{posterior}$; $I_{AF\ within} = I_{right} + I_{left}$) in order to compare them with between-subcomponent interaction values ($I_{between}$).

Results

Behavioral Results

Results from a 2 x 2 mixed-design factorial analysis of variance (ANOVA) conducted on the mean number of correct responses, with the verbal fluency condition (semantic and orthographic task) as a within-subject factor and age group (young and older adults) as a between-subject factor, showed that neither the main effects of task [$F(1,26) = .77$, $MSE = 7.76$, $p = .39$] and age [$F(1,26) = .01$, $MSE = 34.53$, $p = .92$] nor the interaction [$F(1,26) = 3.46$, $MSE = 7.76$, $p = .07$] achieved statistical significance at the .05 level of significance. Both age groups showed relatively similar high levels of semantic and orthographic verbal fluency performance (see Figure 1A).

As for the effect of task difficulty across both semantic and orthographic fluency conditions, a task demand (high and low productive) by age (young and older adults) mixed-design factorial ANOVA performed on the mean number of correct responses revealed a significant main effect of task demands [$F(1,26) = 83.38$, $MSE = 39.60$, $p < .005$] but no significant effect of age [$F(1, 26) = .03$, $MSE = 607.93$, $p = .86$] or task-by-age interaction [$F(1,26) = 0.66$, $MSE = 39.60$, $p = .80$]. Although the number of correct responses produced was comparable in young and older adults for each condition, both age groups showed a significant drop in performance during the low productive condition compared with the high productive condition (see Figure 1B).

(Insert Figure 1 about here.)

fMRI Results

Task-related functional networks

Applied to the entire fMRI time series, NEDICA produced 55 and 53 spatially independent classes of components in the young and older adults, respectively. Of these maps, one group-representative spatial pattern, referred to as the “automated fluency network”, showed increased activity during the control task blocks and decreased activity during the verbal fluency task blocks in the young adults ($DR = 1.00$, $DU = .86$), which was also found in the older adults ($DR = .93$, $DU = 1.00$) despite a less well-defined temporal profile. Conversely, another group-representative spatial pattern, referred to as “verbal fluency network”, showed greater synchronous activity during the verbal fluency task blocks and reduced activity during the control task blocks in both age groups (young adults : $DR = .93$, $DU = .77$; older adults: $DR = .79$, $DU = .82$). Figure 2A presents the group t maps of the automated verbalization and the verbal fluency networks with the mean time courses of their components relative to the task block durations. Table 2 summarizes the coordinates of functional connectivity maxima corresponding to each network and age group ($p < .001$ uncorrected, $k = 5$).

For the automated fluency network, 36 connectivity peaks were identified in the young adults and 21 peaks were identified in the older adults, with common clusters mainly comprised of bilateral sensorimotor areas (BA 3, 4 and 6), middle and superior temporal gyri (BA 21, 22 and 48), and cerebellum (VI). For the verbal fluency network, 34 and 17 peaks were found in the young adults and older adults, respectively, with homologous clusters located in the left pars opercularis (BA 44) and pars triangularis (BA 45) of the inferior frontal cortex, the left supplementary motor area (BA 6), middle frontal (BA 6), precentral (BA 6) and inferior temporal gyri (BA 37), the left inferior parietal lobule (BA 7 and 40) and pallidum, the bilateral insula (BA 48) and the right cerebellum (crus cerebri).

(Insert Table 2 about here.)

Condition-specific functional networks

An average of 54 ($SD = 2.78$) spatially independent patterns were extracted for the semantic, orthographic, high productive, and low productive conditions in both age groups. For each time series, verbal fluency networks were consistently identified and found to be relatively stable and representative of the young participants (DR: $M = .91$, $SD = .04$; DU: $M = .94$, $SD = .07$) and older participants (DR: $M = .61$, $SD = .13$; DU: $M = .93$, $SD = .14$), despite some age- and condition-specific differences in the spatial distribution of the components involved. Figure 2B shows the four resulting group t maps, while Tables 3 and 4 summarize the coordinates and statistics of the significant peak foci for each condition and age group ($p < .001$ uncorrected, $k = 5$).

(Insert Figure 2 about here.)

For the semantic condition, 36 peaks were identified in the young adults and 22 peaks were identified in the older adults, which involved a network of common left-lateralized areas

comprising the supplementary motor area (BA 6), the precentral gyrus (BA6), the inferior (BA 44, 45 and 47), middle (BA 6 and 8) and superior (BA 8) frontal gyri, the anterior insula (BA 47), the inferior temporal gyrus (BA 37), the inferior parietal lobule (BA 7) and the thalamus, as well as the right caudate nucleus. For the orthographic condition, 29 peaks and 15 peaks were found in the young adults and older adults, respectively, while both age groups recruited common clusters located in the left inferior (BA 44 and 45) and precentral (BA 6) frontal gyri, the left inferior temporal gyri (BA 37), the left inferior parietal lobule (BA 7 and 40), and the right cerebellum (crus cerebri).

With regard to the high and low productive conditions, 39 and 31 local maxima, respectively, were extracted in the young adults, whereas 20 and 18 local maxima, respectively, were identified in the older adults. Of these regions, the supplementary motor area (BA6), the inferior (BA 44 and 45), middle (BA 8 and 46), and precentral (BA 6) frontal gyri, the anterior insula (BA 48), the inferior temporal (BA 37) and middle occipital gyri (BA 19), the inferior (BA 40) and superior (BA 7) parietal lobules of the left hemisphere, the left thalamus and the right cerebellum (VIII and crus cerebri), were found to be mutually involved in each condition and age group.

(Insert Tables 3 and 4 about here.)

Hierarchical measures of functional network integration

To allow meaningful comparisons between homologous networks in young and older adults, only significant cortical ROIs that were commonly identified in both age groups were submitted for integration analysis. The verbal fluency network was thus composed of 12 ROIs for the semantic condition and 10 for the orthographic condition, while a network of 13 ROIs was selected for both the high and low productive conditions (see Tables 3 and 4). The automated fluency network was also submitted for integration analysis using 10 cortical ROIs (see Table 2). To assess the degree of hierarchical integration within each brain system, the verbal fluency networks were partitioned into anterior and posterior subcomponents, whereas

the automated fluency network was subdivided into right and left hemisphere subcomponents. Figure 3 presents the mean total within and between subcomponent integration values for each network and age group.

Semantic fluency network.

A two-sample t-test revealed that the total within-network integration was significantly greater in the young adults than in the older adults, $t(26) = 4.45, p < .005$ (see Figure 3A), which was mainly due to an age-related decrease in anterior subcomponent integration (young adults: $M = 3.90, SE = .73$; older adults: $M = 2.84, SD = .55$), $t(26) = 4.34, p < .005$, since posterior subcomponent integration did not differ significantly between age groups (young adults: $M = .06, SD = .05$; older adults: $M = .03, SD = .02$), $t(26) = 1.43, p = .17$ (not shown in Figure 3). On the other hand, the between-subcomponent interaction was not found to significantly differ in the young and older adults, $t(26) = 1.00, p = .16$.

Orthographic fluency network.

The total within-network integration was found to be significantly greater in the young adults than in the older adults, $t(26) = 4.29, p < .005$ (see Figure 3A). This effect of age was observed for both anterior (young adults: $M = 1.95, SD = .47$; older adults: $M = 1.35, SD = .53$), $t(26) = 3.18, p < .005$, and posterior (young adults: $M = 1.34, SD = .38$; older adults: $M = .96, SD = .32$), $t(26) = 2.80, p < .05$, subcomponents (not shown in Figure 3). However, between- subsystem interactions remained relatively the same in the young and older adults, $t(26) = -.26, p = .79$.

Automated fluency network.

The total within-system integration was significantly lower in the older adults than in their younger counterparts, $t(26) = 9.43, p < .005$ (see Figure 3 A), which was also the case for the left (young adults: $M = 1.19, SD = .28$; older adults: $M = .37, SD = .19$) and right (young adults: $M = 3.42, SD = .72$; older adults: $M = 1.65, SD = .38$) subcomponents (not shown in Figure 3). Moreover, the functional interactions between these subcomponents was significantly reduced in the older adults compared to the young adults, $t(26) = 4.52, p < .005$.

Verbal fluency network and task demands.

With regard to the effect of task difficulty on the total within-network integration, a 2 x 2 mixed-design factorial ANOVA performed on the mean total within-subcomponent integration, with task demands (high and low productive) as a within-subject factor and age group (young and older adults) as a between-subject factor, revealed a significant condition-by-age interaction [$F(1,26) = 21.65$, $MSE = .10$, $p < .005$] and a simple effect of task demands [$F(1,26) = 82.16$, $MSE = .10$, $p < .005$] but no significant simple effect of age [$F(1,26) = 3.00$, $MSE = .66$, $p = .10$]. Although the total network integration values were found to be similar in the young and older adults during the high productive condition, the low productive condition was associated with a significant decrease in functional connectivity across age groups, which tended to be more pronounced in the older adults than in the young adults (see Figure 3B). For anterior subcomponents (not shown in Figure 3), a similar ANOVA revealed only a significant difficulty-by-age interaction [$F(1,26) = 5.16$, $MSE = .08$, $p < .05$], with integration values that tended to decrease with greater task demands in young adults (high productive: $M = 2.06$, $SD = .51$; low productive: $M = 1.78$, $SD = .34$) and to slightly increase in older adults (high productive: $M = 1.59$, $SD = .59$; low productive: $M = 1.64$, $SD = .72$). For posterior subcomponents, there were significant difficulty-by-age interactions [$F(1,26) = 113.46$, $MSE = .03$, $p < .005$] and simple effect of difficulty [$F(1,26) = 155.29$, $MSE = .037$, $p < .005$], characterized by a marginal integration decrease with greater task demands in young adults (high productive: $M = 1.24$, $SD = .42$; low productive: $M = 1.15$, $SD = .27$), which was more pronounced in older adults (high productive: $M = 1.73$, $SD = .36$; low productive: ($M = .54$, $SD = .27$)).

As for the between-subcomponent integration, a 2 (young and older adults) x 2 (high and low productive) factorial ANOVA showed that neither the main effect of task demands, [$F(1,26) = .02$, $MSE = .01$, $p = .89$], nor age [$F(1,26) = .51$, $MSE = .06$, $p = .48$] nor the interaction [$F(1,26) = .27$, $MSE = .01$, $p = .61$] achieved statistical significance. In this regard, the functional interactions between the anterior and posterior subcomponents were not significantly modulated by the task demands in the young and older adults.

(Insert Figure 3 about here.)

Discussion

The goal of this fMRI study was to explore age-related changes in functional connectivity among cortical areas interacting during overt self-paced speech production tasks in high-performing young and older adults, as well as to assess the effect of age and task demands on the functional integration of a verbal fluency network. The main results showed that aging affects the functional integration of the cortical networks involved, without disrupting lexical speech production abilities in high-performing older adults. However, local interactions within the verbal fluency network were found to be modulated by age and task demands, which, to the best of our knowledge, have not been previously reported in the literature.

First, two spatially independent patterns showed distinct synchronous activity during the speech production tasks, including a large-scale network mostly related to the automated fluency task, and another specifically contributing to the verbal fluency task. In young and older adults, the automated fluency network mainly involved bilateral cerebellar, sensorimotor, and auditory regions, while the verbal fluency network was comprised of left-lateralized subcortical, frontal (e.g., Broca's area, precentral and supplementary motor area), inferior temporal, and parietal areas, the bilateral insula, and the right cerebellum, which is generally consistent with the neuroimaging literature of speech production (Birn et al., 2010; Heim, Eickhoff, & Amunts, 2008; Meinzer et al., 2009; Meinzer, Seeds, et al., 2012; Nagels et al., 2012; Price, 2010; Sörös, Bose, Sokoloff, Graham, & Stuss, 2011; van de Ven, Esposito, & Christoffels, 2009).

Some variations in the localization and the number of brain areas within each network were nevertheless observed for different conditions and age groups. On the one hand, the semantic and the orthographic fluency tasks engaged slightly different brain regions (e.g., more regions interacting in the left inferior parietal lobule were engaged during the orthographic condition) and, consequently, two distinct functional networks were extracted for

these two conditions. This is not surprising, considering that both tasks have been associated with differential involvement of frontal and posterior areas in neuroimaging studies using hypothesis-driven analysis (e.g., Birm et al., 2010; Heim et al., 2008). On the other hand, fewer functional connectivity peaks were generally found in the older adults compared with their younger counterparts. Although this was not formally explored in the current study, such differences may reflect an effect of aging on the spatial patterns related to speech production tasks, since the relative size and topology of other networks has been found to increase or decrease with age (e.g., Matthaüs et al., 2012; Meunier, Achard, Morcom, & Bullmore, 2009). That being said, the spatial distribution of many cortical areas showing synchronized activity in the current study was relatively stable across age groups, thus allowing us to examine functional connectivity changes among homologous networks in young and older adults.

Partially in accordance with our first hypothesis, hierarchical measures of integration revealed an age-related decrease in functional interaction within speech production networks. More specifically, the older adults showed reduced local integration in anterior subcomponents (left anterior insula, inferior and middle frontal gyri) of the semantic fluency network, as well as in anterior (left precentral, inferior and superior frontal gyri) and posterior (inferior parietal lobule) subcomponents of the orthographic fluency network. Moreover, functional interactions within and between the left (postcentral gyrus) and right (posterior insula, precentral, postcentral, middle temporal and superior temporal gyri) subcomponents of the automated fluency network were significantly reduced in the older adults compared to their younger counterparts. To some extent, our neuroimaging results are in line with several studies suggesting an age-related decline in functional connectivity among various systems (e.g., sensorimotor, sentence processing, and default mode networks), even when controlling for physiological and morphological effects of age on the brain (Andrews-Hanna et al., 2007; Damoiseaux et al., 2008; Madden et al., 2010; Onoda et al., 2012; Peelle et al., 2010; Sambataro et al., 2010; Steffener et al., 2012; Wu et al., 2007). Based on the results of those studies, it was also hypothesized that decreased synchronous activity in older adults, especially for long-range connections between anterior and posterior cortices, would have detrimental effects on verbal fluency performance. However, the strength of interactions along this axis for the verbal fluency networks was not significantly modulated by age in the current study.

Moreover, the young and older adults showed similar high levels of performance during the semantic and orthographic fluency conditions, thus suggesting that the effect of age alone on local interactions among the speech productions networks has marginal behavioral outcomes when task demands are comparable. Similarly, Steffener et al. (2012) reported that despite the broad effects of aging on functional network connectivity, not all of these changes result in performance decrements. Since the older adults we recruited had the advantage of being healthy, well-educated, and high-performing, one possible explanation for our results could be related to the notion of cognitive reserve (Stern, 2009), suggesting that some individual characteristics may allow the brain to cope better with structural degradation with age.

Interestingly, we also found a significant task-demands-by-age interaction in the local functional integration of the network engaged during both semantic and orthographic conditions, while only the effect of task demand was significant at the behavioral level. Contrasting with our second hypothesis, however, increased task demands (low productive condition) resulted in decreased total within-subcomponent integration in the young and older adults, which was more pronounced with age, whereas both age groups showed comparable higher levels of integration during the less demanding condition (high productive condition). For the anterior subcomponents (left anterior insula, supplementary motor area, precentral, inferior and middle frontal gyri), this neurofunctional effect of task was greater in the young adults than in the older adults, who exhibited slightly more integration during the demanding condition. For the posterior subcomponents (left inferior and superior parietal lobules, middle occipital and inferior temporal gyri), the reverse pattern was observed in the older adults, showing a marked decline in synchronized activity during the low productive condition compared with their younger counterparts. Nevertheless, the strength of interactions between these subcomponents was not significantly affected by task demands or by age. These results diverge from what might have been expected based on previous language studies, suggesting that a decrease in functional integration among language processing areas was associated with increased proficiency in a second language (Ghazi Saidi et al., 2013; Majerus et al., 2008), as well as with increasing task demands in young adult readers with low working memory capacity (Prat et al., 2007). Considering that our speech production tasks differed substantially from the picture naming and the sentence comprehension tasks that were used in these

previous studies, this discrepancy may very well be related to the different language components and behavioral outcomes that were assessed.

The interpretation of our results must, however, be considered in light of some limitations. First, our group of older adults was relatively young compared with those in other studies reporting a decrease in functional connectivity associated with adverse cognitive effects in older adults (e.g., Andrews-Hanna et al., 2007; Madden et al., 2010), which may have contributed to minimizing the age-related differences in verbal fluency performance. In addition, the current study focused on cortical interactions within the speech production networks. However, the integration of other subcomponents (e.g. subcortical) that were excluded from our analysis may have been differently modulated by age and task demands, thus limiting our finding to the cerebral cortex. In this sense, Tomasi and Volkow (2012) found that aging was associated with a decreased functional connectivity in the default mode network and with an increased connectivity in a subcortical network. Moreover, since we only assessed task-related networks, it was not possible to determine whether other systems (showing less obvious contributions to the tasks) may have been recruited to maintain performance at a high level. Further research investigating the complex dynamics within and between the speech production networks is thus necessary.

In sum, the current study suggest that despite an age-related decline in functional connectivity among cortical areas interacting during speech production, this phenomenon is characterized by local dynamic changes that are more task-load dependent within the verbal fluency network, at least with regard to healthy high-performing individuals. To some extent, these results may reflect a loss of network efficiency in older adults (e.g., Achard & Bullmore, 2007), which, in turn may have benefited from personal characteristics (e.g., cognitive reserve) that allowed them to preserve their effectiveness during verbal fluency.

Acknowledgments

This research was supported by grants from the Canadian Institutes of Health Research (Grant MOP-93542 and IOP-118608).

The research leading to these results has received funding from the program “Investissements d’avenir” (ANR-10-IAIHU-06).

Language revision and copy editing was performed by Marlene Busko, Medical and Scientific writer and editor, Montréal, Québec (Canada).

References

- Achard, S., & Bullmore, E. (2007). Efficiency and cost of economical brain functional networks. *Plos Computational Biology*, 3(2), e17. doi: 10.1371/journal.pcbi.0030017
- 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. doi: 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. *European Journal of Neuroscience*, 37(12), 1887-1895. doi: 10.1111/ejn.12252
- Bell, A. J., & Sejnowski, T. J. (1995). An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Computing*, 7(6), 1129-1159.
- Belleville, S., Rouleau, N., & Caza, N. (1998). Effect of normal aging on the manipulation of information in working memory. *Memory & cognition*, 26(3), 572-583. doi: 10.3758/BF03201163
- Birn, R. M., Kenworthy, L., Case, L., Caravella, R., Jones, T. B., Bandettini, P. A., & Martin, A. (2010). Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: A self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *NeuroImage*, 49(1), 1099-1107. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.07.036
- Boly, M., Perlberg, V., Marrelec, G., Schabus, M., Laureys, S., Doyon, J., . . . Benali, H. (2012). Hierarchical clustering of brain activity during human nonrapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(15), 5856-5861. doi: 10.1073/pnas.1111133109
- Burke, D. M., MacKay, D. G., & James, L. E. (2000). New theoretical approaches to language and aging. In T. P. E. Maylor (Ed.), *Models of cognitive aging* (pp. 204-237). Oxford, U.K.: Oxford University Press.
- Burke, D. M., & Shafto, M. A. (2008). Language and Aging. In Craik & Salthouse (Eds.), *The Handbook of Aging and Cognition* (pp. 373-443). New York: Psychology Press.

- Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., & Joanette, Y. (1990). [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]. *Acta neurologica Belgica*, *90*(4), 207-217. doi: PMID 2124031
- Damoiseaux, J. S., Beckmann, C. F., Arigita, E. J., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., . . . Rombouts, S. A. (2008). Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging. *Cerebral Cortex*, *18*(8), 1856-1864. doi: 10.1093/cercor/bhm207
- Esposito, F., Scarabino, T., Hyvarinen, A., Himberg, J., Formisano, E., Comani, S., . . . Di Salle, F. (2005). Independent component analysis of fMRI group studies by self-organizing clustering. *NeuroImage*, *25*(1), 193-205. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.10.042
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, *12*(3), 189-198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Ghazi Saidi, L., Perlberg, V., Marrelec, G., Pelegriani-Issac, M., Benali, H., & Ansaldo, A. I. (2013). Functional connectivity changes in second language vocabulary learning. *Brain and Language*, *124*(1), 56-65. doi: 10.1016/j.bandl.2012.11.008
- Goulet, P., Joanette, Y., Sabourin, L., & Giroux, F. (1997). Word fluency after a right-hemisphere lesion. *Neuropsychologia*, *35*(12), 1565-1570.
- Grossman, M., Cooke, A., DeVita, C., Alsop, D., Detre, J., Chen, W., & Gee, J. (2002). Age-Related Changes in Working Memory during Sentence Comprehension: An fMRI Study. *NeuroImage*, *15*(2), 302-317. doi: 10.1006/nimg.2001.0971
- Grossman, M., Cooke, A., DeVita, C., Chen, W., Moore, P., Detre, J., . . . Gee, J. (2002). Sentence Processing Strategies in Healthy Seniors with Poor Comprehension: An fMRI Study. *Brain and Language*, *80*(3), 296-313.
- Heim, S., Eickhoff, S. B., & Amunts, K. (2008). Specialisation in Broca's region for semantic, phonological, and syntactic fluency? *NeuroImage*, *40*(3), 1362-1368.

- Madden, D. J., Costello, M. C., Dennis, N. A., Davis, S. W., Shepler, A. M., Spaniol, J., . . . Cabeza, R. (2010). Adult age differences in functional connectivity during executive control. *NeuroImage*, *52*(2), 643-657. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.04.249
- Majerus, S., Belayachi, S., De Smedt, B., Leclercq, A. L., Martinez, T., Schmidt, C., . . . Maquet, P. (2008). Neural networks for short-term memory for order differentiate high and low proficiency bilinguals. *NeuroImage*, *42*(4), 1698-1713. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.06.003
- Marcotte, K., Perlberg, V., Marrelec, G., Benali, H., & Ansaldo, A. I. (2013). Default-mode network functional connectivity in aphasia: therapy-induced neuroplasticity. *Brain Lang*, *124*(1), 45-55. doi: 10.1016/j.bandl.2012.11.004
- Marrelec, G., Bellec, P., Krainik, A., Duffau, H., Péligrini-Issac, M., Lehericy, S., . . . Doyon, J. (2008). Regions, systems, and the brain: Hierarchical measures of functional integration in fMRI. *Medical Image Analysis*, *12*, 484-496. doi: 10.1016/j.media.2008.02.002
- Matthäus, F., Schmidt, J. P., Banerjee, A., Schulze, T. G., Demirakca, T., & Diener, C. (2012). Effects of age on the structure of functional connectivity networks during episodic and working memory demand. *Brain Connect*, *2*(3), 113-124. doi: 10.1089/brain.2012.0077
- McKeown, M. J., Jung, T. P., Makeig, S., Brown, G., Kindermann, S. S., Lee, T. W., & Sejnowski, T. J. (1998). Spatially independent activity patterns in functional MRI data during the stroop color-naming task. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *95*(3), 803-810.
- McKeown, M. J., Makeig, S., Brown, G. G., Jung, T. P., Kindermann, S. S., Bell, A. J., & Sejnowski, T. J. (1998). Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Human Brain Mapping*, *6*(3), 160-188.
- 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. doi: 10.1371/journal.pone.0033631
- Meinzer, M., Flaisch, T., Wilser, L., Eulitz, C., Rockstroh, B., Conway, T., . . . Crosson, B. (2009). Neural signatures of semantic and phonemic fluency in young and old adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(10), 2007-2018. doi: 10.1162/jocn.2009.21219
- Meinzer, M., Seeds, L., Flaisch, T., Harnish, S., Cohen, M. L., McGregor, K., . . . Crosson, B. (2012). Impact of changed positive and negative task-related brain activity on word-retrieval in aging. *Neurobiology of Aging*, 33(4), 656-669. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.06.020
- Meunier, D., Achard, S., Morcom, A., & Bullmore, E. (2009). Age-related changes in modular organization of human brain functional networks. *NeuroImage*, 44(3), 715-723. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.09.062
- 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. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.04.019
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113. doi: 10.1016/0028-3932(71)90067-4
- 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. doi: 10.1162/jocn_a_00269
- 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*, 20(4), 773-782. doi: 10.1093/cercor/bhp142
- Perlberg, V., Bellec, P., Anton, J.-L., Péligrini-Issac, M., Doyon, J., & Benali, H. (2007). CORSICA: correction of structured noise in fMRI by automatic identification of ICA components. *Magnetic Resonance Imaging*, 25(1), 35-46.

- Perlberg, V., & Marrelec, G. (2008). Contribution of exploratory methods to the investigation of extended large-scale brain networks in functional MRI: methodologies, results, and challenges. *International Journal of Biomedical Imaging*, 2008, 1-14.
- Perlberg, V., Marrelec, G., Doyon, J., Pelegrini-Issac, M., Lehericy, S., & Benali, H. (2008). *NEDICA: Detection of group functional networks in FMRI using spatial independent component analysis*. Paper presented at the Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2008. ISBI 2008. 5th IEEE International Symposium on.
- Prat, C. S., Keller, T. A., & Just, M. A. (2007). Individual differences in sentence comprehension: a functional magnetic resonance imaging investigation of syntactic and lexical processing demands. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(12), 1950-1963. doi: 10.1162/jocn.2007.19.12.1950
- Price, C. J. (2010). The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1191, 62-88. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05444.x
- Regard, M. (1981). *Cognitive rigidity and flexibility: A neuropsychological study*. (Unpublished Ph.D. dissertation.), University of Victoria, British-Columbia.
- Reitan, R. M. (1971). Trail making test results for normal and brain-damaged children. *Perceptual and motor skills*, 33(2), 575-581.
- 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. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.022
- 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. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.015
- Steffener, J., Habeck, C. G., & Stern, Y. (2012). Age-related changes in task related functional network connectivity. *PloS one*, 7(9), e44421. doi: 10.1371/journal.pone.0044421

- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004
- Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2012). Aging and functional brain networks. *Mol Psychiatry*, 17(5), 471, 549-458. doi: 10.1038/mp.2011.81
- Tononi, G., McIntosh, A. R., Russell, D. P., & Edelman, G. M. (1998). Functional clustering: identifying strongly interactive brain regions in neuroimaging data. *NeuroImage*, 7(2), 133-149. doi: 10.1006/nimg.1997.0313
- Tononi, G., Sporns, O., & Edelman, G. M. (1994). A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(11), 5033-5037.
- Tyler, L. K., Shafto, M. A., Randall, B., Wright, P., Marslen-Wilson, W. D., & Stamatakis, E. A. (2010). Preserving syntactic processing across the adult life span: The modulation of the frontotemporal language system in the context of age-related atrophy. *Cerebral Cortex*, .20(2), pp. doi: 10.1093/cercor/bhp105
- van de Ven, V., Esposito, F., & Christoffels, I. K. (2009). Neural network of speech monitoring overlaps with overt speech production and comprehension networks: a sequential spatial and temporal ICA study. *NeuroImage*, 47(4), 1982-1991. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.057
- 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. doi: DOI 10.1152/jn.00628.2006
- Wu, T., Zang, Y., Wang, L., Long, X., Hallett, M., Chen, Y., . . . Chan, P. (2007). Aging influence on functional connectivity of the motor network in the resting state. *Neuroscience Letters*, 422(3), 164-168. doi: 10.1016/j.neulet.2007.06.011
- Zarahn, E., Rakitin, B., Abela, D., Flynn, J., & Stern, Y. (2007). Age-related changes in brain activation during a delayed item recognition task. *Neurobiology of Aging*, 28(5), 784-798. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.03.002

Table 1. Demographic and Neuropsychological Characteristics of the Participants

Measures	Young Adults	Older Adults	<i>t</i> (26)
	(<i>n</i> =14)	(<i>n</i> =14)	
	<i>M</i> (<i>SD</i>)	<i>M</i> (<i>SD</i>)	
Age (years)	24.00 (3.86)	63.50 (3.59)	-28.03**
Edinburgh handedness index	29.79 (.43)	29.50 (.65)	- 1.10
Education (years)	15.93 (1.64)	17.29 (2.40)	- 1.75
MMSE	29.79 (.43)	29.50 (.65)	1.38
Stroop Victoria test			
Color-word interference (time)	17.21 (4.49)	29.25 (11.69)	- 3.60**
Color-word interference (errors)	.07 (.86)	.27 (1.35)	- 1.92
Interference time ratio	1.52 (.44)	2.12 (.79)	- 2.45*
Trail-making test			
Part A (time)	26.21 (14.77)	33.79 (8.09)	- 1.68
Part A (errors)	.07 (.27)	.07 (.27)	.00
Part B (time)	43.00 (12.81)	76.36 (14.37)	- 6.49**
Part B (errors)	.07 (.27)	.43 (.65)	- 1.91
Alpha-span			
Direct span (number of correct trials)	6.29 (2.05)	5.43 (1.65)	1.21
Alphabetical span (number of correct trials)	3.36 (1.91)	2.79 (1.89)	.80
Alpha chute ratio (%)	41.76 (35.11)	49.90 (36.55)	- .59

Note. *M* = mean; *SD* = standard deviation; MMSE = mini mental state examination; time = time to complete the task in seconds; errors = number of errors made during the task; interference time ratio = color word naming time/color naming time. * $p < .05$, ** $p < .005$

Table 2. Localization and Statistics of the Functional Connectivity Peaks Corresponding to the Automated Verbalization and the Verbal Fluency Networks in Young and Older Adults

Young Adults						Older Adults					
Regions	BA	MNI coordinates			Peak <i>t</i> -values	Regions	BA	MNI coordinates			Peak <i>t</i> -values
		x	y	x				x	y	x	
Automated Fluency Network											
R SMA	6	4	-7	67	9.05	L SMA	6	-1	-3	58	4.39
R Precentral	4	49	-13	42	11.70	R Precentral	43	53	-6	25	7.20
R Precentral	6	50	-8	55	7.99	R Precentral	6	62	7	31	3.72
R Precentral	6	58	-3	45	5.48	R Precentral	6	45	-12	54	5.51
						R Precentral	6	20	-29	67	3.97
						R Inferior Frontal	6	58	7	16	8.91
L Insula	48	-36	-12	17	4.17						
R Insula	48	40	-11	15	6.12	R Insula	48	37	-6	15	6.88
						R Insula	48	40	11	0	5.51
R Hippocampus	20	27	-11	-8	7.88						
L Hippocampus	20	-28	-11	-8	6.69						
L Superior Temporal	48	-55	-13	33	10.22						
L Superior Temporal	48	-58	-12	0	9.63						
L Superior Temporal	48	-40	-33	10	5.57						
L Superior Temporal	48	-52	0	1	5371						
L Middle Temporal	21	-61	-31	10	3.76						
R Middle Temporal	22	55	-9	-10	6.01	R middle Temporal	21	55	-26	-5	5.70
R Superior Temporal	48	53	-10	8	7.09	R Superior Temporal	22	62	-25	11	4.88
R Superior Temporal	21	62	-28	6	10.26	R Superior Temporal	48	55	-11	10	7.23
R Superior Temporal	42	56	-31	20	4.65						
R Superior Temporal	48	44	-29	6	7.09						
R Rolandic Op.	48	45	-10	21	8.45						
R Rolandic Op.	48	61	1	14	6.85						
L Postcentral	48	-54	-15	18	13.61	L Postcentral	48	-52	-11	16	5.02
L Postcentral	4	-50	-13	47	10.56	L Postcentral	4	-56	-6	30	11.74
L Postcentral	3	-38	-19	38	7.94	L Postcentral	6	-45	-12	56	3.86
L Postcentral	4	-17	-33	64	7.50						
L Postcentral	4	-45	-16	60	6.43	L Postcentral	3	-47	-13	38	6.13
L Postcentral	43	-62	-1	20	6.30						
R Postcentral	43	58	-7	27	10.40						
R Postcentral	4	19	-32	63	7.22	R Postcentral	4	54	-7	40	12.67
R Postcentral	22	67	-10	15	6.17						
L Supramarginal	22	-67	-22	21	3.85	R Supramarginal	3	59	-22	45	4.61
						R Supramarginal	48	48	-22	30	6.29
						L Lingual	18	-22	-92	-14	4.74
L Cerebellum (VI)	-	-12	-61	-22	8.89	L Cerebellum (VI)	-	-15	-54	-25	4.79
R Cerebellum (VI)	-	15	-60	-26	8.11	R Cerebellum (VI)	-	15	-58	-25	4.19
R Cerebellum (VI)	-	11	-61	-15	7.89						
R Cerebellum (VI)	-	28	-58	-30	4.38						
R Cerebellum (VIII)	-	9	-67	-47	4.04						
L Cerebellum (IV/V)	-	-7	-46	-13	3.92						
L brainstem	-	-13	-19	-7	2.42						

(Continued)

Young Adults						Older Adults					
Regions	BA	MNI coordinates			Peak <i>t</i> -values	Regions	BA	MNI coordinates			Peak <i>t</i> -values
		x	y	x				x	y	x	
Verbal fluency Network											
L Inferior Frontal	45	-44	19	27	15.31						
L inferior Frontal	45	-44	30	18	11.57	L Inferior Frontal	45	-45	24	23	7.42
L Inferior Frontal	45	-43	36	5	7.41	L Inferior Frontal	45	-44	40	12	4.30
L Inferior Frontal	44	-41	14	15	6.49	L Inferior Frontal	44	-56	12	18	5.64
L Inferior Frontal	48	-52	13	1	4.45						
L Inferior Frontal	47	-38	33	-15	5.26						
L Middle Frontal	6	-26	9	52	7.22	L Middle Frontal	6	-30	1	54	6.04
L Middle Frontal	10	-36	52	13	6.07	L Middle Frontal	44	-45	26	35	4.72
L Frontal Superior	8	-19	21	57	4.13						
L Precentral	6	-43	7	45	6.10	L Precentral	44	-41	9	34	9.85
L Precentral	6	-50	1	30	4.51	L Precentral	6	-45	-7	45	4.74
L SMA	6	-4	22	48	11.25	L SMA	6	-5	21	48	3.98
L SMA	6	-5	7	63	5.41	L SMA	6	-3	5	60	6.59
L Anterior Insula	48	-29	19	0	7.49	L Anterior Insula	48	-30	19	2	5.78
R Anterior Insula	47	33	23	-1	4.16	R Anterior Insula	48	32	23	7	5.35
Anterior Cingulate	24	1	1	30	5.83						
Middle Cingulate	32	-8	23	35	5.21						
L Fusiform	37	-39	-45	-24	4.83						
L Inferior Temporal	37	-47	-58	-12	8.84	L Inferior Temporal	37	-44	-51	-9	4.95
L Heschl	48	-34	-28	15	5.89						
L Inferior Parietal	7	-34	-55	48	7.18	L Inferior Parietal	7	-29	-65	45	5.40
L Inferior Parietal	40	-39	-44	44	6.39	L Inferior Parietal	40	-36	-45	45	4.70
L_Calcarine	17	-5	-56	15	4.59						
L_Calcarine	17	-10	-79	7	4.51						
L Middle Occipital	7	-29	-70	41	7.71						
L Pallidum	-	-12	4	5	10.72	L Pallidum	-	-17	-3	11	5.38
R Pallidum	-	13	6	1	10.35						
L Thalamus	-	-7	-17	9	10.06						
L Cerebellum (IV-V)	-	-23	-34	-24	4.13						
L_Cerebellum (IX)	-	-3	-46	-45	4.20						
R Cerebellum (Crus)	-	28	-62	-36	7.90	R Cerebellum (Crus)	-	31	-64	-30	4.31
R_Cerebellum (Crus)	-	13	-77	-32	6.94	R Cerebellum (Crus)	-	11	-74	-26	6.84
R Cerebellum (VIII)	-	29	-65	-50	5.57						
L Midbrain (red nucleus)	-	-5	-25	-9	5.52						

Note. Only significant local maxima of 15-mm apart with a cluster size of 5 voxels are presented; BA = approximate Brodmann areas of the clusters surrounding each peaks; L/R = left/right; SMA = supplementary motor area; Op. = operculum. Bold indicate the ROIs selected for hierarchical integration measures.

Table 3. Localization and Statistics of the Functional Connectivity Peaks Corresponding to the Semantic and Orthographic Verbal Fluency Conditions in Young and Older Adults

Young Adults						Older Adults					
Regions	BA	MNI coordinates			Peak <i>t</i> -values	Regions	BA	MNI coordinates			Peak <i>t</i> -values
		x	y	x				x	y	x	
		Semantic condition									
L Inferior Frontal	47	-43	26	-15	4.99	L Inferior Frontal	47	-40	35	-7	5.19
L Inferior Frontal	45	-44	29	20	12.65	L Inferior Frontal	45	-48	24	30	5.20
L Inferior Frontal	45	-43	32	5	6.51	L Inferior Frontal	45	-44	36	8	10.36
						L Inferior Frontal	45	-36	28	23	6.67
						L Inferior Frontal	45	-52	17	-1	5.12
L Inferior Frontal	44	-49	13	33	11.83	L Inferior Frontal	44	-46	17	14	8.32
L Inferior Frontal	44	-49	18	20	8.79	L Inferior Frontal	44	-35	7	24	5.32
						L Inferior Frontal	47	-38	47	-6	5.34
L Middle Frontal	46	-37	50	10	9.96						
L Middle Frontal	46	-42	48	1	9.24						
L Middle Frontal	9	-44	28	36	5.66	L Middle Frontal	10	-28	48	5	5.05
L Middle Frontal	8	-24	15	55	6.91	L Middle Frontal	8	-26	13	60	4.66
L Middle Frontal	6	-38	5	60	6.11	L Middle Frontal	6	-38	9	43	2.97
R Middle Frontal	9	47	32	26	5.52						
L Superior Frontal	8	-23	11	65	4.44						
						L Superior Frontal	8	-12	19	50	5.18
L Precentral	6	-45	1	25	5.29	L Superior Frontal	6	-21	-5	57	3.82
L Precentral	6	-42	4	50	8.35	L Precentral	6	-56	7	19	4.51
L SMA	5	-5	22	51	11.17						
L Anterior Insula	48	-30	17	-3	5.26	L Anterior Insula	48	-33	22	0	7.29
						R Anterior Insula	47	32	25	-1	3.74
L Parahippocampal	27	-17	-30	-9	4.73						
L Fusiform	37	-32	-38	-22	5.16						
L Fusiform	37	-44	-55	-25	5.02						
L Inferior Temporal	37	-49	-58	-12	8.90	L Inferior Temporal	37	-50	-46	-6	4.82
L Superior Temporal	48	-52	12	0	4.82						
L Inferior Parietal	7	-30	-67	43	8.27	L Inferior Parietal	7	-33	-69	42	2.36
L Inferior Parietal	40	-41	-52	45	7.33						
L Calcarine	17	-10	-53	8	6.20						
L Calcarine	17	-7	-90	7	5.41						
L Middle Occipital	19	-29	-83	37	3.79						
Middle Cingulate	32	-7	27	35	5.37						
						L Putamen	-	-17	8	3	5.89
L Caudate	-	-9	11	6	12.34						
R Caudate	-	12	8	3	7.45	R Caudate	-	13	4	6	3.82
L Thalamus	-	-13	-5	7	8.19	L Thalamus	-	-13	-7	7	4.39
L Thalamus	-	-5	-17	8	5.78	L Thalamus	-	-8	-12	-4	4.72
R Cerebellum (VIII)	-	30	-67	-48	5.87						
R Cerebellum (Crus)	-	31	-64	-35	5.92						
R Cerebellum (Crus)	-	13	-77	-28	7.36						
R Cerebellum (Crus)	-	11	-80	-40	5.48						
L Cerebellum (IX)	-	-1	-52	-43	6.19						

(Continued)

Young Adults						Older Adults					
Regions	BA	MNI coordinates			Peak <i>t</i> -values	Regions	BA	MNI coordinates			Peak <i>t</i> -values
		x	y	x				x	y	x	
Orthographic condition											
L Inferior Frontal	45	-42	45	2	7.64	L Inferior Frontal	45	-42	40	9	6.49
L Inferior Frontal	45	-48	32	16	8.36	L Inferior Frontal	45	-46	22	21	9.14
L Inferior Frontal	45	-34	32	11	5.23						
L Inferior Frontal	48	-44	19	28	14.49						
L Inferior Frontal	44	-45	20	15	9.79	L Inferior Frontal	44	-45	4	20	4.96
L Inferior Frontal	47	-38	34	15	5.59						
L Inferior Frontal	47	-50	14	-1	5.10						
L Middle Frontal	46	-36	49	15	5.91						
L Superior Frontal	8	-21	20	58	5.81	L Superior Frontal	8	-4	28	45	10.83
L Superior Frontal	8	-23	2	50	4.73						
L Precentral	6	-34	-1	59	8.89	L Precentral	6	-32	1	60	6.85
L Precentral	6	-38	3	45	7.42	L Precentral	6	-44	4	33	7.31
L Precentral	6	-52	5	23	5.30						
L SMA	6	-2	22	52	7.83						
						L Anterior Insula	47	-32	22	4	8.76
						R Anterior Insula	47	32	23	-2	6.80
L Parahippocampal	27	-18	-34	-7	5.41						
L Inferior Temporal	37	-48	-58	-14	8.33						
						L Inferior Temporal	37	-44	-51	-8	5.56
						L Heschl	48	-32	-22	9	8.77
L Inferior Parietal	7	-26	-57	44	8.31	L Inferior Parietal	7	-34	-66	45	9.75
L Inferior Parietal	40	-42	-49	43	5.75	L Inferior Parietal	40	-38	-46	40	5.26
L Inferior Parietal	40	-49	-36	42	4.14	L Inferior Parietal	40	-40	-53	53	8.58
						L Inferior Parietal	40	-48	-38	51	6.83
L Superior Parietal	7	-34	-58	60	5.92						
L Calcarine	17	-7	-86	5	6.12						
L Middle Occipital	19	-28	-73	36	6.53						
L Putamen	-	-28	19	-2	5.12						
L Pallidum	-	-12	7	5	6.53						
R Pallidum	-	13	5	2	5.74						
L Thalamus	-	-9	-17	7	9.56						
R Cerebellum (VIII)	-	28	-68	-50	7.16						
R Cerebellum (Crus)	-	28	-62	-35	6.76	R Cerebellum (Crus)	-	11	-73	-25	4.02
R Cerebellum (Crus)	-	11	-79	-36	6.40						

Note. Only significant local maxima of 15-mm apart with a cluster size of 5 voxels are presented; BA = approximate Brodmann areas of the clusters surrounding each peaks; L/R = left/right; SMA = supplementary motor area; Bold indicate the ROIs selected for hierarchical integration measures.

Table 4. Localization and Statistics of the Functional Connectivity Peaks Corresponding to the High and Low Productive Verbal Fluency Conditions in Young and Older Adults

Young Adults						Older Adults					
Regions	BA	MNI coordinates			Peak <i>t</i> -values	Regions	BA	MNI coordinates			Peak <i>t</i> -values
		x	y	x				x	y	x	
		High productive condition									
L Inferior Frontal	45	-44	30	18	11.86	L Inferior Frontal	45	-38	28	20	10.28
L Inferior Frontal	45	-42	32	4	7.02	L Inferior Frontal	45	-43	37	6	6.82
L Inferior Frontal	45	-36	35	-15	4.48						
L Inferior Frontal	44	-44	17	29	15.15	L Inferior Frontal	44	-54	17	19	8.07
L Inferior Frontal	44	-41	14	15	6.03	L Inferior Frontal	47	-40	49	-4	8.64
L Inferior Frontal	44	-51	13	1	5.69						
L Middle Frontal	46	-34	50	15	7.97	L Middle Frontal	46	-38	52	7	6.77
L Middle Frontal	8	-24	15	56	6.73	L Middle Frontal	8	-24	13	59	11.95
L Middle Frontal	6	-37	4	53	6.07	L Middle Frontal	6	-32	2	53	7.88
L Middle Frontal	6	-34	6	38	4.34						
L Superior Frontal	6	-26	-4	56	4.30						
L Superior Frontal	6	-23	8	70	5.23	L Superior Frontal	8	-5	25	46	6.20
L Precentral	6	-48	5	42	7.46	L Precentral	6	-44	9	32	36.14
L Precentral	6	-48	2	21	3.13						
L SMA	6	-5	13	60	4.11	L SMA	6	-4	2	67	6.46
L SMA	6	-7	20	45	8.89						
L Anterior Insula	48	-31	17	-3	5.99	L Anterior Insula	48	-32	19	1	8.85
R Anterior Insula	47	37	19	-3	3.92	R Anterior Insula	47	32	24	1	11.55
L Inferior Temporal	37	-47	-56	13	8.04	L Inferior Temporal	37	-44	58	-15	7.92
R Inferior Temporal	37	49	-56	-15	4.83						
L Fusiform	37	-40	-43	-22	4.90						
L Fusiform	37	-24	-36	22	4.20						
L Middle Temporal	21	-52	-44	-6	5.19						
L Superior Temporal	41	-46	-46	18	2.92						
L Inferior Parietal	40	-39	-46	45	4.47	L Inferior Parietal	40	-40	54	47	6.19
L Superior Parietal	7	-29	-70	55	4.59	L Superior Parietal	7	-32	-64	44	7.97
L Middle Occipital	19	-28	-72	41	6.48	L Middle Occipital	19	-24	77	37	12.70
L Calcarine	17	-9	-85	7	4.79						
L Precuneus	30	-4	-54	14	5.09						
L Lingual	18	-15	-63	0	4.25						
L Lingual	18	-9	-39	0	5.53						
L Putamen	-	-17	6	10	8.19	L Putamen	-	-19	9	-2	5.18
L Caudate	-	-11	12	2	4.88						
L Caudate	-	-13	2	13	5.64						
R Caudate	-	11	8	4	4.53						
L Thalamus	-	-7	-11	2	6.31	L Thalamus	-	-9	-9	-4	4.96
						L Thalamus	-	-13	-9	12	5.81
R Cerebellum (VIII)	-	29	-65	-50	5.33						
R Cerebellum (Crus)	-	28	-62	-35	6.63						
R Cerebellum (Crus)	-	12	-76	-33	7.66						
Midbrain (red nucleus)	-	-5	-24	-10	4.24						

(Continued)

Young Adults						Older Adults					
Regions	BA	MNI coordinates			Peak <i>t</i> -values	Regions	BA	MNI coordinates			Peak <i>t</i> -values
		x	y	x				x	y	x	
Low productive condition											
L Inferior Frontal	45	-42	36	11	9.14	L Inferior Frontal	45	-41	26	23	6.18
L Inferior Frontal	45	-41	22	33	10.49						
L Inferior Frontal	45	-53	29	18	5.49						
L Inferior Frontal	44	-48	13	20	3.53	L Inferior Frontal	44	-53	18	21	2.20
						L Inferior Frontal	44	-54	13	6	15.04
L Middle Frontal	46	-39	55	9	6.65	L Middle Frontal	46	-34	52	9	6.59
L Middle Frontal	8	-28	9	58	4.90	L Middle Frontal	8	-25	16	55	6.44
						L Middle Frontal	6	-34	3	58	6.54
L Superior Frontal	6	-33	-5	61	4.37						
L Precentral	6	-50	12	38	9.55	L Precentral	46	-44	6	31	7.58
L Precentral	6	-45	-1	42	5.80						
L Precentral	6	-42	-1	30	4.81						
L SMA	6	-5	17	53	8.48	L SMA	6	-5	22	47	7.75
L SMA	6	-5	10	66	4.56						
L Anterior Insula	48	-30	18	11	4.77	L Anterior Insula	48	-32	23	-1	6.26
						R Anterior Insula	47	32	22	-2	6.34
						R Hippocampus	20	-28	-19	-8	6.71
L Inferior Temporal	37	-48	-57	-16	8.48	L Inferior Temporal	37	-48	-58	-10	5.95
L Middle Temporal	21	-52	-44	4	4.32						
L Superior Temporal	48	-53	12	0	4.17						
L Inferior Parietal	40	-38	-52	43	10.20	L Inferior Parietal	40	-39	-53	55	6.95
L Inferior Parietal	40	-45	-40	49	5.25	L Inferior Parietal	40	-36	-46	38	6.10
R Angular	7	34	-58	50	3.99						
L Superior Parietal	7	-35	-53	60	4.96	L Superior Parietal	7	-30	-69	55	5.86
L Middle Occipital	19	-29	-71	30	5.24	L Middle Occipital	19	-32	-64	39	8.21
L Middle Occipital	7	-28	-69	42	7.09						
L Calcarine	17	-9	-89	7	5.38	L Superior Occipital	19	-21	-76	37	5.14
L Putamen	-	-28	17	-2	8.24						
L Pallidum	-	-13	4	6	6.79						
L Pallidum	-	-11	6	0	6.77						
R Pallidum	-	13	6	1	5.89						
L Thalamus	-	-10	-13	5	5.48						
R Cerebellum (VIII)	-	28	-66	-50	6.39						
R Cerebellum (Crus)	-	30	-62	-35	4.82	R Cerebellum (Crus)	-	30	-59	-38	6.56
R Cerebellum (Crus)	-	11	-74	-32	3.65						

Note. Only significant local maxima of 15-mm apart with a cluster size of 5 voxels are presented; BA = approximate Brodmann areas of the clusters surrounding each peaks; L/R = left/right; SMA = supplementary motor area; Bold indicate the ROIs selected for hierarchical integration measures.

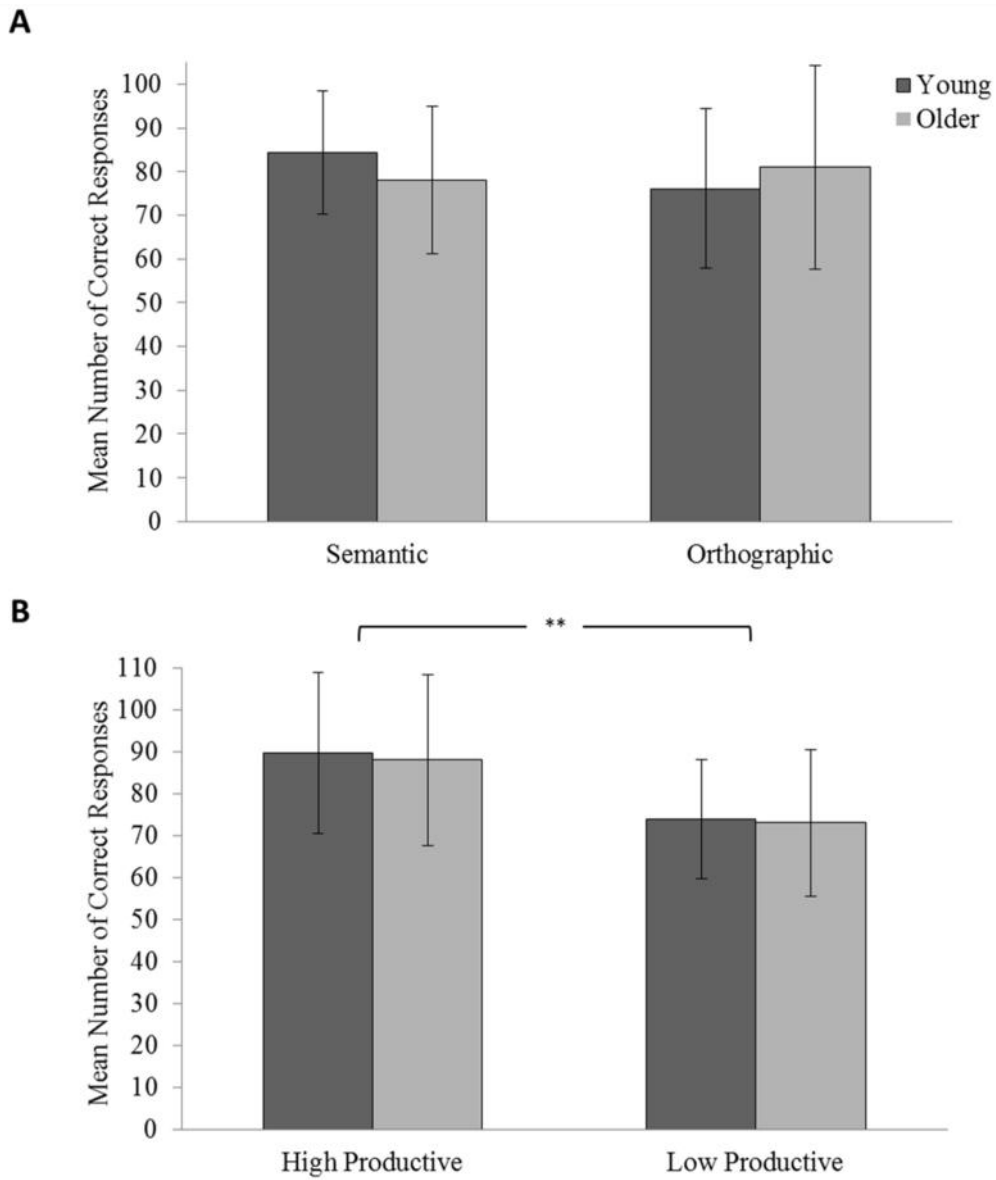


Figure 1. Mean number of correct responses (and standard deviation) produced by the young adults ($n = 14$) and older adults ($n = 14$) during (A) the semantic and orthographic verbal fluency tasks and (B) the high and low productive conditions. *Note.* ** $p < .005$

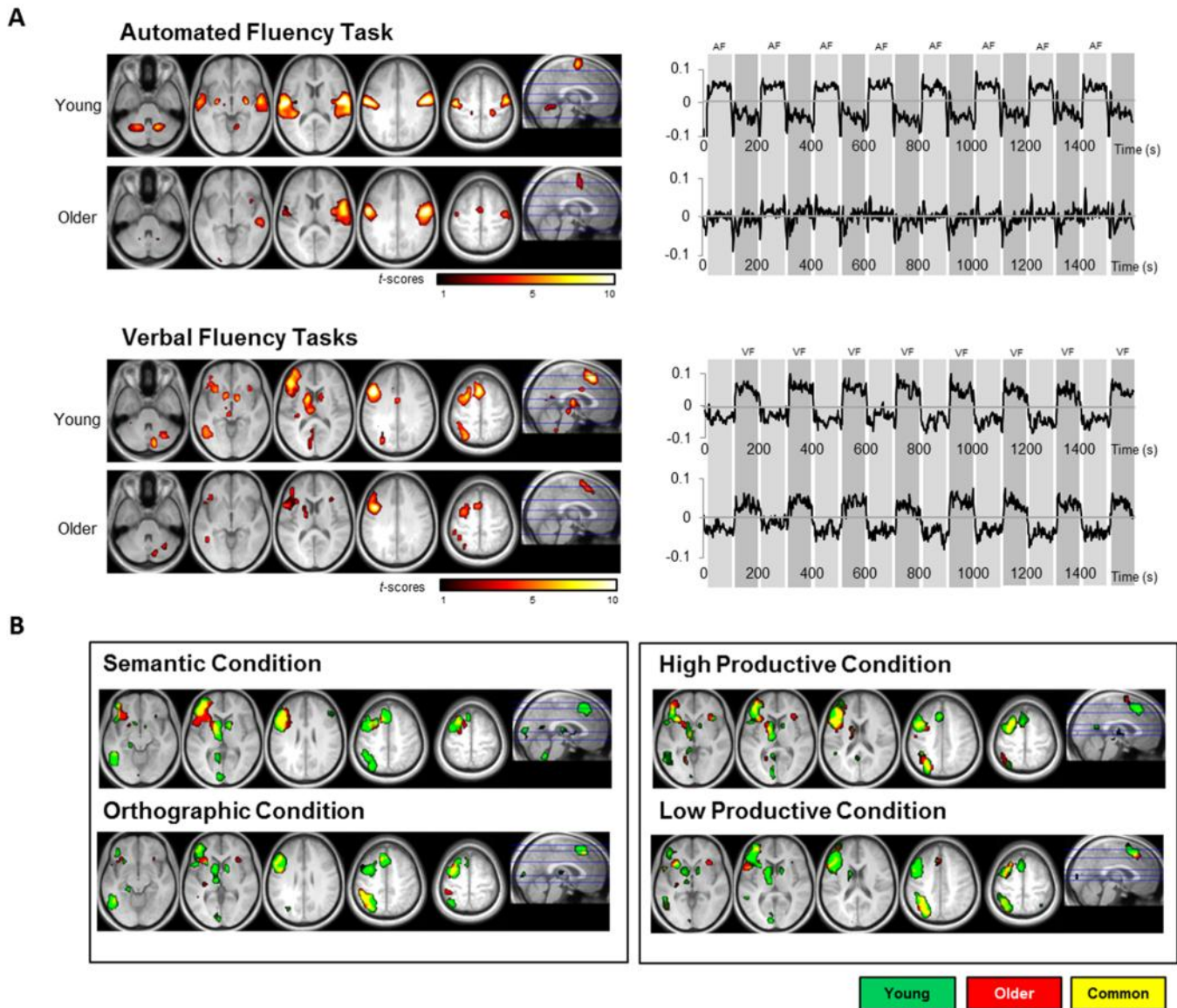


Figure 2. Group *t* maps of the functional networks extracted in young and older adults for (A) the automated and the verbal fluency tasks, with the mean activity time courses (arbitrary units) of their components (in black) relative to the task block duration (in gray), and (B) the semantic, orthographic, and the high and low productive verbal fluency conditions, all superimposed onto axial and mid-sagittal slices of the mean normalized T_1 -weighted MRI of all participants. *Note.* AF = automated fluency task; VF = verbal fluency task. Colors for the verbal fluency conditions corresponds to the spatial patterns of each group (yellow = common clusters)

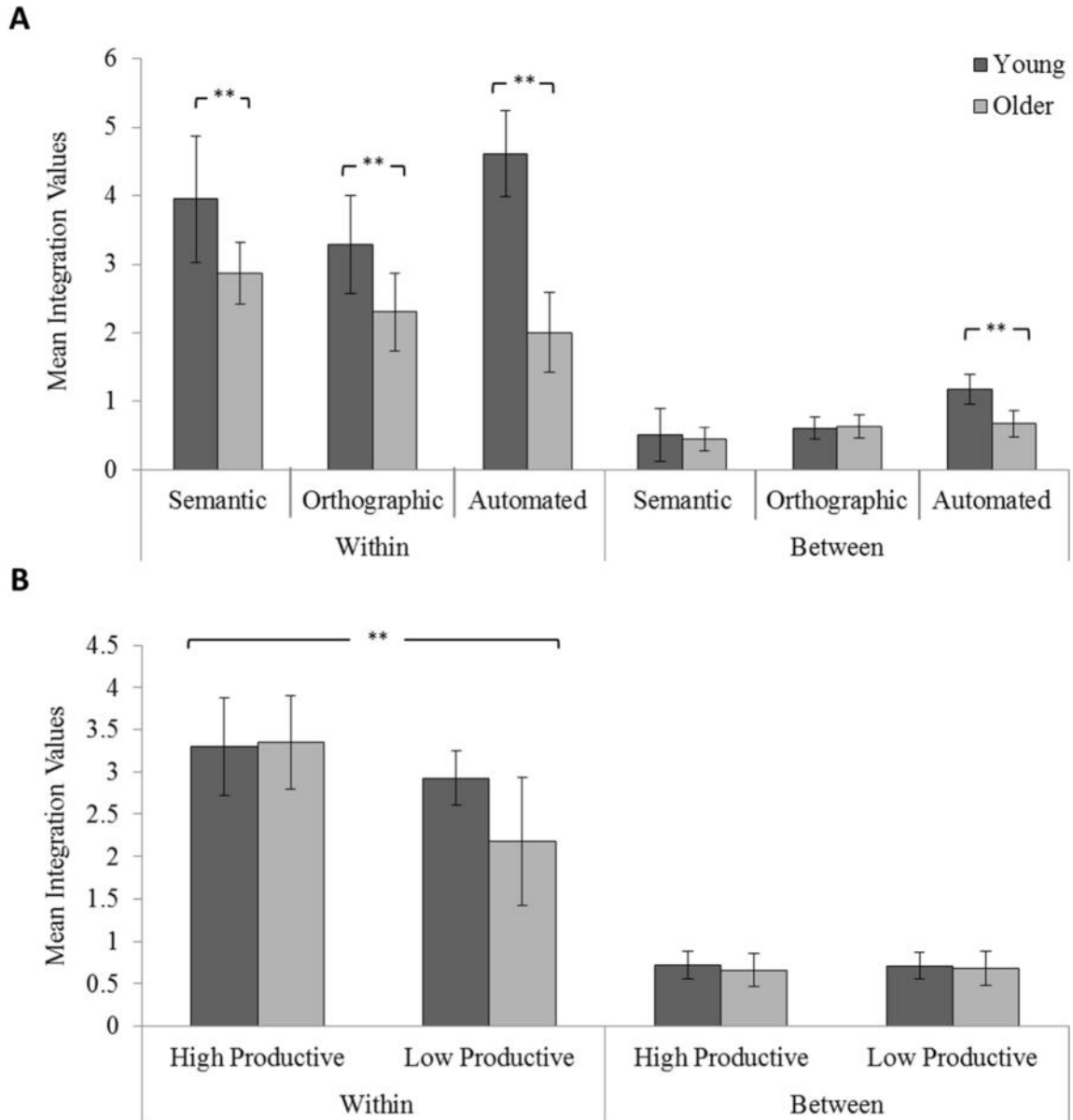


Figure 3. Mean total within and between subcomponent integration values (and standard deviations) in young and older adults for (A) the semantic, orthographic, and the automated fluency networks, and (B) the verbal fluency network during the high and low productive conditions. Note. $** p < .005$

CHAPITRE IV.

DISCUSSION GÉNÉRALE

Le principal objectif de cette thèse était d'examiner les mécanismes neurofonctionnels contribuant au maintien des habiletés de communication expressive au cours du vieillissement normal. Plus spécifiquement, il s'agissait de dresser un portrait détaillé de l'activité cérébrale et des interactions fonctionnelles entre les substrats neuraux impliqués dans l'évocation lexicale de mots auprès d'individus jeunes et âgés présentant un niveau élevé de scolarité, soit un facteur susceptible d'optimiser la performance cognitive chez les aînés (p.ex., Stern, 2009).

Afin d'atteindre ces objectifs, deux études ont été menées à l'aide d'une tâche auto-rythmée d'évocation lexicale sémantique et orthographique. Celle-ci a été réalisée dans le cadre d'un design d'IRMf mixte novateur, permettant d'évaluer l'activité soutenue au cours d'une condition (activité en blocs) et celle liée à l'énonciation individuelle de mots (activité événementielle). De plus, des périodes relativement longues d'évocation furent allouées aux participants afin de réduire l'impact potentiel d'un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information avec l'âge sur la performance. La première étude avait pour objectif spécifique de caractériser l'effet du vieillissement sur les patrons d'activations événementiels et en blocs associés à un rendement élevé lors des conditions d'évocation lexicale, alors que la deuxième s'est intéressée aux changements liés à l'âge et à la difficulté de la tâche sur l'intégration fonctionnelle des réseaux neuraux sous-jacents.

4.1. Synthèse des résultats

Un premier constat de cette thèse est que, peu importe l'âge des participants, la dynamique cérébrale associée à une tâche d'évocation lexicale expressive et auto-rythmée peut être efficacement évaluée à l'aide d'un design d'IRMf mixte en ayant recours à des méthodes d'analyses distinctes. En effet, la majorité des substrats neuraux identifiés dans les deux études correspondent à ceux rapportés dans la littérature sur la neuroimagerie du langage

expressif (p. ex., Basho et al., 2007; Birn et al., 2010; Heim, Eickhoff, & Amunts, 2008; Nagels et al., 2012; Price, 2010). Par exemple, les cartes d'activations événementielles et en blocs issues de la première étude indiquent que les participants jeunes et âgés utilisent davantage les régions frontales gauches (p.ex., aire de Broca, aire motrice supplémentaire) lors de l'évocation sémantique et orthographique, comparativement à une condition plus automatisée (répéter les mois de l'année), alors que les trois conditions sollicitent une activité bilatérale dans le gyrus postcentral. La deuxième étude présente également un portrait relativement similaire pour ce qui est des principaux corrélats neuraux interagissant au cours de ces mêmes conditions, et ce, malgré l'usage d'une approche statistique exploratoire (guidée par les données) drastiquement différente de la méthode inférentielle utilisée dans la première étude, validant ainsi les résultats neurofonctionnels issus de cette thèse.

Par ailleurs, la première étude révèle que les patrons d'activations fluctuent légèrement en fonction du design d'IRMf utilisé. Entre autres, les blocs d'évocations sémantique et orthographique sollicitent une activité commune limitée aux régions frontales gauches lorsque comparés à la condition automatisée, tandis que ces mêmes contrastes s'accompagnent d'activations supplémentaires dans le gyrus cingulaire postérieur et le cervelet lors de la production individuelle de mots. Des variations subtiles ont également été notées entre les conditions d'évocation lexicale, dont une réponse accrue dans les aires visuelles bilatérales pour les blocs d'évocation sémantique par rapport à la condition orthographique, ce qui demeure toutefois latéralisé à l'hémisphère gauche pour les productions événementielles. Conséquemment, ces résultats suggèrent que la modélisation de différents types de réponses dans le cadre d'un design mixte (p.ex., événements transitoires liés aux bonnes réponses versus blocs soutenus de tâche) peut fournir de l'information complémentaire à l'étude neurofonctionnelle des substrats neuraux de la production de mots, permettant ainsi d'examiner en détail l'effet du vieillissement sur la dynamique cérébrale.

4.1.1 Vieillesse cognitive et évocation lexicale

Conformément aux hypothèses, une constatation importante de cette thèse est que les habiletés d'évocation lexicale sémantique et orthographique demeurent bien préservées chez les adultes âgés présentant plusieurs années de scolarité. Ces derniers ont notamment été en

mesure de générer un nombre élevé de bonnes réponses, et ce, dans des proportions relativement similaires à leurs homologues plus jeunes. De plus, aucune différence liée à l'âge n'a été observée sur le plan du nombre d'erreurs commises (répétitions, réponses incorrectes ou déclinaisons évidentes), demeuré minime dans les deux conditions.

De tels résultats concordent avec certaines études comportementales indiquant que la performance à une tâche d'évocation lexicale tend à être positivement modulée par le niveau de scolarité (Crossley et al., 1997; Kempler et al., 1998; van Hooren et al., 2007). Ils vont également dans le sens d'autres études suggérant que l'effet de l'âge sur le nombre de mots produits relève davantage d'un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information que d'une atteinte des fonctions langagières (Bryan et al., 1997; Elgamal et al., 2011; Rodriguez-Aranda, 2003; Rodriguez-Aranda et al., 2006; Treitz et al., 2007). Dans cette lignée, le premier article de cette thèse indique une corrélation négative entre la vitesse de traitement de l'information et la performance d'évocation sémantique chez les aînés. Bien que cet effet du vieillissement n'ait pas été explicitement modélisé et contrôlé dans les analyses, le fait d'avoir eu recours à des périodes d'évocation lexicale relativement longues a probablement contribué à réduire l'impact comportemental d'un tel ralentissement sur la production de mots.

4.1.2. Réorganisation neurofonctionnelle et évocation lexicale

En ligne avec ce qui était attendu dans la première étude, un autre constat de cette thèse est que le maintien des habiletés d'évocation lexicale sémantique et orthographique chez les personnes âgées performantes s'accompagne de changements marginaux pour ce qui est des activations événementielles et en blocs dans l'ensemble du cerveau. Seulement quelques régions d'intérêt ont ainsi montré un effet de l'âge, généralement caractérisé par une réponse hémodynamique légèrement plus faible comparativement aux jeunes adultes (p.ex., gyrus frontal inférieur et lobule pariétal supérieur gauche). Autrement dit, cette première étude suggère qu'une réorganisation neurofonctionnelle, soit au plan inter-hémisphérique ou intra-hémisphérique, n'est pas requise chez les aînés présentant un rendement élevé à la tâche, puisque les deux groupes de participants exhibent des patrons d'activations globalement comparables.

De tels résultats corroborent partiellement ceux obtenus par Meinzer et al. (2009) et Meinzer, Seeds, et al. (2012), qui, à l'aide d'un paradigme rythmé par l'expérimentateur et un nombre comparable de participants, ont observé des performances et une activité cérébrale similaires entre des adultes jeunes et âgés pour la condition d'évocation orthographique. Par contre, ces auteurs ont noté un déclin marqué du nombre de mots produits par les aînés chez qui on constate des activations bilatérales pour la condition sémantique. Cette divergence de résultats avec la première étude peut toutefois s'expliquer par le fait que les participants âgés recrutés dans la présente thèse avaient l'avantage d'être performants aux deux conditions. En ce sens, Meinzer, Flaisch, et al. (2012) ont rapporté que l'activité bilatérale préfrontale et le nombre de mots générés dans leur tâche sont davantage modulés par la difficulté des conditions que par le vieillissement. Grossman, Cooke, DeVita, Chen, et al. (2002), ainsi que Peelle, Troiani, Wingfield et Grossmann (2010), ont également décrit un lien similaire entre le recrutement de structures cérébrales additionnelles et la performance lors d'épreuves de compréhension de phrases.

Somme toute, les résultats du premier article ne sont pas incompatibles avec le phénomène CRUNCH (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008). Il s'agit d'une piste explicative indiquant qu'une perte d'efficacité cognitive avec l'âge implique d'engager davantage de ressources cérébrales afin de supporter les fonctions spécialisées, limitant toutefois la capacité de répondre aux exigences accrues d'une tâche comparativement aux jeunes adultes. Or, lorsque la performance est élevée, le degré de difficulté et le besoin d'impliquer des régions supplémentaires sont probablement moindres, surtout lorsqu'il s'agit d'individus performants ayant bénéficié de facteurs individuels avantageux au plan cognitif (p.ex., scolarité), ce qui semble s'appliquer à la présente thèse. Dans cette veine, une étude comportementale de Cherry et al. (2010) indique que les adultes âgés qui maintiennent un rythme de vie actif (p.ex., assistances à des ateliers pour les aînés) et qui présentent un rendement élevé à une tâche d'appariement de lettres profitent davantage d'un traitement intra-hémisphérique plutôt qu'inter-hémisphérique, suggérant ainsi qu'ils n'ont pas besoin de solliciter des ressources additionnelles pour répondre aux exigences de la tâche.

4.1.3. Effet de l'âge et de la difficulté sur la connectivité fonctionnelle des réseaux liés à l'évocation lexicale

Contrastant avec la stabilité relative des patrons d'activations décrite précédemment, la deuxième étude de cette thèse révèle que la connectivité fonctionnelle parmi les régions corticales contribuant à l'évocation lexicale décline considérablement avec l'âge. Plus précisément, les interactions locales entre les sous-composantes antérieures (p.ex., régions frontales inférieures et supérieures gauches) des réseaux associés aux productions sémantiques et orthographiques, de même qu'entre les sous-composantes postérieures (régions pariétales inférieures gauches) du réseau orthographique, s'avèrent nettement réduites chez les adultes âgés comparativement aux jeunes participants. Un portrait similaire a également été noté pour les interactions locales et distantes parmi les sous-composantes bilatérales (p.ex., gyrus postcentral) du réseau lié à l'évocation automatisée. Ces perturbations neurofonctionnelles n'ont toutefois eu aucun impact sur la performance, ce qui correspond partiellement avec les hypothèses formulées à la lumière de la littérature.

En ce sens, plusieurs études ont rapporté que le vieillissement se traduit par une diminution marquée de la connectivité fonctionnelle pour divers systèmes cognitifs (p.ex., réseau de la saillance, mode par défaut), et ce, même en contrôlant pour des changements morphologiques et physiologiques au plan cérébral (Andrews-Hanna et al., 2007; Damoiseaux et al., 2008; Madden et al., 2010; Onoda et al., 2012; Peelle et al., 2010; Sambataro et al., 2010; Steffener et al., 2012; Wu et al., 2007). En se basant sur ces études, il était attendu qu'une altération des interactions fonctionnelles avec l'âge, notamment pour ce qui est des connexions distantes entre les régions antérieures et postérieures, s'accompagnerait d'un déclin proportionnel de la performance. Or, seules les interactions locales au sein des réseaux liés à l'évocation sémantique et orthographique ont été affectées par le vieillissement dans la deuxième étude, alors que les participants jeunes et âgés ont généré un nombre comparable de mots lors de ces conditions. De tels résultats ne sont toutefois pas atypiques, puisqu'une étude de Steffener et al. (2012) indique que les effets du vieillissement sur l'intégration fonctionnelle des réseaux ne s'expriment pas systématiquement au plan comportemental. Considérant que les adultes âgés recrutés dans le cadre de cette thèse présentent plusieurs années de scolarité, il est possible que ce facteur ait contribué à préserver les habiletés d'évocation lexicale malgré

les changements neurofonctionnels sous-jacents, ce qui est compatible avec la notion de réserve cognitive (Stern, 2009).

En manipulant la difficulté de la tâche, le deuxième article révèle aussi que l'intégration fonctionnelle du réseau contribuant aux conditions d'évocation sémantique et orthographique relève d'une dynamique complexe. Bien que le nombre de mots produits soit uniquement affecté par le degré de difficulté au plan comportemental (conditions de productivité élevée ou faible), la force de certaines connexions fonctionnelles entre les corrélats neuraux contribuant à cette tâche est modulée par un effet d'interaction entre l'âge et la difficulté. Les deux groupes montrent ainsi un niveau d'intégration similaire durant les conditions moins exigeantes (productivité élevée), alors qu'une condition plus exigeante (faible productivité) se traduit par une réduction de la connectivité fonctionnelle locale pour l'ensemble des sous-composantes chez les participants jeunes et âgés, ce qui est toutefois plus prononcée avec l'âge. Chez les jeunes adultes, cette diminution de l'intégration fonctionnelle en fonction de la difficulté s'avère plus marquée dans les régions antérieures (insula antérieure, aire motrice supplémentaire et gyrus frontal inférieur et moyen gauches) comparativement aux participants âgés, alors que les aînés présentent le patron inverse dans les régions postérieures (gyrus occipital moyen et inférieur temporal gauches, lobule pariétal inférieur et supérieur gauches). En revanche, aucun changement n'a été observé entre les sous-composantes antérieures et postérieures, suggérant que les connexions distantes de ce réseau demeurent relativement insensibles aux effets de l'âge et de la difficulté. Dans l'ensemble, de tels résultats contrastent avec ce qui était attendu, soit une augmentation de l'intégration fonctionnelle afin de répondre aux exigences accrues de la tâche.

Cette dernière hypothèse était notamment basée sur des études en connectivité fonctionnelle effectuées auprès d'adultes plus jeunes, suggérant que les interactions entre certaines structures langagières augmentent chez des participants capables de maintenir un rendement élevé à une tâche de lecture exigeante comparativement à des lecteurs performants (Prat et al., 2007), tandis qu'elles diminuent lorsque la maîtrise d'une seconde langue s'améliore (Ghazi Saidi et al., 2013). Dans la même veine, la seule étude portant sur le vieillissement d'un réseau langagier révèle que les aînés avec une plus grande coordination entre les substrats neuraux impliqués dans le traitement syntaxique de phrases sont plus

performants que leurs homologues dont le réseau s'avère moins intégré (Peelle et al., 2010). Ces études ont toutefois eu recours à des épreuves de dénomination d'images et de compréhension de phrases qui diffèrent considérablement de la tâche d'évocation lexicale utilisée dans la présente thèse. Il est donc envisageable que les résultats qui en découlent divergent en raison des différentes composantes langagières mesurées.

En résumé, la deuxième étude de cette thèse démontre que le vieillissement s'accompagne d'un déclin des interactions fonctionnelles entre les aires corticales impliquées dans la production orale de mots chez des individus maintenant un niveau élevé de performance pour cette tâche. Cet effet de l'âge sur l'intégration du réseau associé à l'évocation lexicale sémantique et orthographique se limite cependant à des changements locaux, modulés par les exigences de la tâche. De tels résultats reflètent possiblement une perte d'efficacité neurale avec l'âge (p. ex., Achard & Bullmore, 2007), exacerbée par un effet de la difficulté chez les personnes âgées, qui bénéficient néanmoins de certains facteurs personnels leur permettant de maintenir un rendement efficace (p.ex., plusieurs années de scolarité). Tout en étant compatible avec le phénomène CRUNCH, cette interprétation cadre relativement bien avec la notion de réserve cognitive. Dans cette perspective, les aînés bénéficiant d'une plus grande réserve peuvent tolérer un degré de difficulté accru avant de solliciter davantage de ressources cognitives afin de maintenir les habiletés d'évocation lexicale.

4.2. Pertinence scientifique et clinique

Une première contribution de cette thèse réside dans l'usage d'une tâche d'évocation lexicale orale auto-rythmée et d'un design d'IRMf mixte permettant d'explorer dans un contexte naturel l'activité événementielle et en blocs, ce qui n'avait jamais été fait auparavant. Dans un souci d'atténuer les artefacts liés au mouvement, les études dans ce domaine ont traditionnellement eu recours à des épreuves de génération silencieuse, difficiles à interpréter au plan comportemental, ou à des paradigmes rythmés par l'expérimentateur, impliquant notamment un contrôle exécutif additionnel et un temps de réflexion entre les stimuli susceptible de biaiser la performance. Bien qu'il soit maintenant reconnu que la production orale et libre de mots puisse être efficacement évaluée à l'aide de l'IRMf tout en minimisant le

bruit lié au mouvement (Basho et al., 2007; Birn, Cox, & Bandettini, 2004; Birn et al., 2010), aucune étude n'avait toutefois examiné ces réponses auprès de participants jeunes et âgés en ayant recours à des périodes relativement longues de tâche. Les résultats issus de cette recherche offrent ainsi une perspective inédite sur le vieillissement neurofonctionnel de la production lexicale de mots à la lumière d'une mesure représentative du milieu clinique.

En se basant sur cette méthodologie originale, la présente thèse se démarque d'ailleurs sur le plan des résultats obtenus. D'une part, elle ajoute aux connaissances limitées sur la dynamique cérébrale contribuant au maintien des fonctions langagières avec l'âge. D'autre part, elle se distingue en révélant que le vieillissement des habiletés d'évocation lexicale s'accompagne de changements marginaux en ce qui concerne les patrons d'activations chez des individus performants, ce qui contraste avec les rares études à ce sujet rapportant une réorganisation neurofonctionnelle chez les participants relativement plus jeunes (Nagels et al., 2012) ou moins performants (Meinzer et al., 2009; Meinzer, Seeds, et al., 2012). En outre, aucune étude n'avait examiné, jusqu'à présent, l'effet de l'âge et de la difficulté sur les interactions fonctionnelles entre les corrélats corticaux contribuant à ce volet expressif du langage. À la lumière de la deuxième étude, qui révèle notamment un déclin de l'intégration fonctionnelle de ces réseaux chez les personnes âgées, il paraît pertinent de recourir à différentes approches statistiques afin de dépeindre un portrait détaillé du vieillissement neurofonctionnel.

En somme, cette thèse fournit un apport considérable à la compréhension des mécanismes cérébraux associés au maintien des habiletés de communication au cours du vieillissement normal. La préservation de telles habiletés s'avère particulièrement importante pour les aînés, puisqu'elle contribue au vieillissement réussi en leur permettant de soutenir des interactions sociales et une qualité de vie (Nussbaum, 2000). En dressant un portrait détaillé de la dynamique cérébrale à la base d'un rendement optimal lors de l'évocation lexicale de mots, la présente thèse amène également à mieux anticiper l'impact de déficits neurologiques (p.ex., accident vasculaire cérébral) sur les fonctions langagières expressives. On peut ainsi s'attendre à ce qu'une lésion cérébrale n'ait pas les mêmes répercussions sur la production orale de mots chez des adultes âgés présentant un rendement prémorbide élevé comparativement à leurs

homologues moins performants, qui disposent probablement de moins de ressources neurales pour compenser au plan fonctionnel que ces premiers.

4.3. Limites et pistes de recherche

La généralisation des résultats de la présente thèse doit être considérée à la lumière de certaines limites. D'abord, l'échantillon de participants âgés était relativement jeune comparativement à d'autres études rapportant un effet du vieillissement sur la performance et les patrons d'activations associés à l'évocation lexicale (Meinzer, Fleisch, et al., 2012; Meinzer et al., 2009), ce qui peut avoir contribué à minimiser les différences d'âge au plan comportemental et neurofonctionnel. Une activité cérébrale compensatoire a toutefois été rapportée pour une tâche similaire effectuée par des adultes nettement plus jeunes (Nagels et al., 2012), de même que pour des épreuves de compréhension de phrases auprès de participants d'un âge moyen comparable à celui de cette thèse (p. ex., Grossman, Cooke, DeVita, Alsop, et al., 2002; Peelle et al., 2010), suggérant ainsi que l'échantillon en question était suffisamment âgé pour que de tels changements se manifestent. Dans un autre ordre d'idée, il n'est pas exclu qu'un effet de cohorte ait contribué aux résultats de cette thèse, considérant que chacun des groupes de participants recrutés peut avoir été exposé à des événements sociaux persistants différents malgré leur étendue d'âge. Pour cette raison, les recherches à venir pourraient avoir recours à une approche transversale séquentielle afin de compenser ce biais potentiel.

Par ailleurs, le paradigme expérimental utilisé dans cette recherche n'a pas été en mesure d'éliminer complètement la relation négative entre la vitesse de traitement de l'information et le nombre de mots produits par les adultes âgés dans la condition sémantique. Aucun effet de l'âge sur la performance n'a cependant été observé, ce qui indique que les aînés ont néanmoins bénéficié de suffisamment de temps pour réaliser efficacement la tâche. Cela dit, des travaux préliminaires de notre équipe suggèrent qu'il existe des différences comportementales et neurofonctionnelles variant en fonction des périodes de production à l'intérieur d'une condition (Marsolais, Bolognesi, Monchi, & Joannette, 2008; Marsolais, Perlberg, Monchi, Benali, & Joannette, 2009). Considérant que l'évocation lexicale tend à devenir plus ardue en cours de tâche (Crowe, 1998), une piste de recherche future serait

d'examiner davantage l'effet du vieillissement sur la progression temporelle des mécanismes sous-jacents. De surcroît, la production lexicale de mots repose sur plusieurs habiletés cognitives et la mesure quantitative du nombre de réponses, telle qu'utilisée dans le cadre de cette thèse, ne permet pas décrire tous les processus impliqués et leurs interactions avec l'âge. De prochaines études devraient ainsi évaluer l'effet du vieillissement sur les différentes stratégies d'évocation, ce qui fait appel à des processus cognitifs distincts (p.ex., Troyer, Moscovitch, & Winocur, 1997).

Outre ces constatations générales, d'autres limites s'avèrent plus spécifiques aux articles de cette thèse. Dans la première étude, des contrastes quantitatifs entre l'activité événementielle et en blocs pour les conditions d'évocation lexicale ont été exclus en raison de nombreuses considérations méthodologiques, dont la nécessité de recourir à des réponses orthogonales contribuant à réduire la puissance statistique des analyses (pour une revue, voir Petersen & Dubis, 2012). Conséquemment, il serait pertinent que d'autres recherches s'intéressent spécifiquement à de tels contrastes, puisqu'ils permettent de mesurer des processus cognitifs soutenus et transitoires susceptibles d'être affectés différemment par le vieillissement (Dennis, Daselaar, & Cabeza, 2007). En ce qui a trait à la deuxième étude, une limite relève des réseaux sélectionnés, qui impliquent exclusivement les régions corticales interagissant lors des conditions d'évocation lexicale. Il n'est toutefois pas exclu que d'autres composantes cérébrales (p.ex., sous corticales) soient modulées différemment par l'âge et les exigences de la tâche, limitant ainsi la portée des résultats au cortex cérébral. En ce sens, Tomasi et Volkow (2012) ont rapporté que le vieillissement est associé à un déclin de la connectivité fonctionnelle pour le réseau du mode par défaut, alors qu'ils ont observé le portrait inverse pour un réseau sous-cortical. De plus, en se penchant uniquement sur les réseaux fonctionnels interagissant lors des conditions d'évocation lexicale, la présente recherche ne permet pas de déterminer si d'autres réseaux ont contribué de façon plus subtile au maintien d'un niveau élevé de performance chez les personnes âgées. Davantage d'études examinant la dynamique complexe entre divers réseaux fonctionnels semblent donc nécessaires.

Enfin, bien que l'IRMf s'avère un outil de choix pour explorer avec une bonne résolution spatiale l'organisation fonctionnelle du cerveau sénescence, en plus de permettre un parallèle avec la majorité des études rapportant des changements neurofonctionnels avec l'âge, il n'en demeure pas moins que cette technique présente certaines limites. Entre autres, la réponse hémodynamique mesurée par le biais du signal BOLD s'étale sur plusieurs secondes après l'activité neurale (p. ex., réponse maximale atteinte après environ 5-6 secondes), ce qui restreint notamment la résolution temporelle d'une telle approche. Dans le cadre d'études futures, il serait ainsi judicieux de combiner l'IRMf à des techniques d'imagerie mesurant des phénomènes neurologiques complémentaires (p. ex. : potentiels évoqués) afin d'obtenir un portrait détaillé des changements neurofonctionnels liés au vieillissement du langage expressif. Par ailleurs, quelques auteurs suggèrent que l'activité de certaines régions frontales tend à être positivement modulée par l'intégrité des structures cérébrales sous-jacentes chez les personnes âgées (p.ex., Davis et al., 2012; Rajah, Languay, & Grady, 2011). En contrôlant pour de telles différences morphologiques avec l'âge, Kalpouzos, Persson et Nyberg (2012) ont toutefois noté que cet effet structurel du vieillissement sur le cerveau ne peut expliquer qu'une partie des changements neurofonctionnels observés, alors que d'autres études n'ont observé aucune relation entre les patrons d'activations et une diminution de l'intégrité de la matière blanche avec l'âge (Madden et al., 2010; Madden et al., 2007).

4.4. Conclusion

Dans son ensemble, la présente thèse montre que le maintien des habiletés d'évocation lexicale sémantique et orthographique au cours du vieillissement normal s'accompagne de changements neurofonctionnels superficiels lorsqu'il est question d'adultes âgés performants et présentant plusieurs années de scolarité. Ainsi, le recrutement de ressources cérébrales additionnelles ou alternatives s'avère superflu chez ces individus, qui obtiennent des performances et adoptent des patrons d'activations similaires à leurs homologues plus jeunes. Les interactions fonctionnelles entre les structures corticales contribuant à la production orale de mots déclinent toutefois considérablement avec l'âge. Cet effet du vieillissement sur l'intégration du réseau impliqué dans l'évocation lexicale tend également à être exacerbé par la difficulté de la tâche, ce qui se traduit par des perturbations locales de la connectivité

fonctionnelle. De tels résultats ne sont pas incompatibles avec l'hypothèse d'une perte d'efficacité neurofonctionnelle avec l'âge, ce qui est toutefois insuffisant pour avoir des répercussions comportementales significatives chez les adultes âgés performants et ayant bénéficié de plusieurs années d'éducation, soit un facteur de protection favorisant une plus grande réserve cognitive. Somme toute, cette thèse suggère que la réorganisation neurofonctionnelle permettant le maintien de diverses fonctions cognitives au cours du vieillissement ne bénéficie pas aux habiletés d'évocation lexicale, qui demeurent relativement intègres chez les adultes âgés performants, malgré une perturbation des interactions fonctionnelles entre les substrats neuraux sous-jacents.

BIBLIOGRAPHIE

- Achard, S., & Bullmore, E. (2007). Efficiency and cost of economical brain functional networks. *Plos Computational Biology*, 3(2), e17. doi: 10.1371/journal.pcbi.0030017
- 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. doi: 10.1016/j.neuron.2007.10.038
- Ansado, J., Collins, L., Joubert, S., Fonov, V., Monchi, O., Brambati, S. M., . . . Joannette, Y. (2013). Interhemispheric coupling improves the brain's ability to perform low cognitive demand tasks in Alzheimer's disease and high cognitive demand tasks in normal aging. *Neuropsychology*, 27(4), 464-480. doi: 10.1037/a0032854
- Ansado, J., Marsolais, Y., Methqal, I., Alary, F., & Joannette, Y. (2013). The adaptive aging brain: evidence from the preservation of communication abilities with age. *European Journal of Neuroscience*, 37(12), 1887-1895. doi: 10.1111/ejn.12252
- Ansado, J., Monchi, O., Ennabil, N., Faure, S., & Joannette, Y. (2012). Load-dependent posterior-anterior shift in aging in complex visual selective attention situations. *Brain Research*, 1454, 14-22. doi: 10.1016/j.brainres.2012.02.061
- Ardila, A. (2007). Normal aging increases cognitive heterogeneity: analysis of dispersion in WAIS-III scores across age. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 22(8), 1003-1011. doi: 10.1016/j.acn.2007.08.004
- Baltes, P. B., Staudinger, U. M., & Ulman, L. (1999). Lifespan Psychology: Theory and Application to Intellectual Functioning. *Annual Review of Psychology*, 50, 471-507. doi: 10.1146/annurev.psych.50.1.471
- Banich, M. T., & Belger, A. (1990). Interhemispheric interaction: how do the hemispheres divide and conquer a task? *Cortex*, 26(1), 77-94.
- Basho, S., Palmer, E. D., Rubio, M. A., Wulfeck, B., & Muller, R. A. (2007). Effects of generation mode in fMRI adaptations of semantic fluency: paced production and overt speech. *Neuropsychologia*, 45(8), 1697-1706. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.01.007

- Berlingeri, M., Danelli, L., Bottini, G., Sberna, M., & Paulesu, E. (2013). Reassessing the HAROLD model: is the hemispheric asymmetry reduction in older adults a special case of compensatory-related utilisation of neural circuits? *Experimental Brain Research*, 224(3), 393-410. doi: 10.1007/s00221-012-3319-x
- Birn, R. M., Cox, R. W., & Bandettini, P. A. (2004). Experimental designs and processing strategies for fMRI studies involving overt verbal responses. *NeuroImage*, 23(3), 1046-1058. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.039
- Birn, R. M., Kenworthy, L., Case, L., Caravella, R., Jones, T. B., Bandettini, P. A., & Martin, A. (2010). Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: A self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *NeuroImage*, 49(1), 1099-1107. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.07.036
- Boone, K. B., Ponton, M. O., Gorsuch, R. L., Gonzalez, J. J., & Miller, B. L. (1998). Factor analysis of four measures of prefrontal lobe functioning. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 13(7), 585-595.
- Bryan, J., Luszcz, M. A., & Crawford, J. R. (1997). Verbal knowledge and speed of information processing as mediators of age differences in verbal fluency performance among older adults. *Psychology and Aging*, 12(3), 473-478. doi: 10.1037/0882-7974.12.3.473
- Burke, D. M., MacKay, D. G., & James, L. E. (2000). New theoretical approaches to language and aging. In T. P. E. Maylor (Ed.), *Models of cognitive aging* (pp. 204-237). Oxford, U.K.: Oxford University Press.
- Burke, D. M., & Shafto, M. A. (2008). Language and Aging. In Craik & Salthouse (Eds.), *The Handbook of Aging and Cognition* (pp. 373-443). New York: Psychology Press.
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults: The HAROLD Model. *Psychology and Aging*, 17(1), 85-100. doi: 10.1037/0882-7974.17.1.85
- Cabeza, R., Anderson, N. D., Houle, S., Mangels, J. A., & Nyberg, L. (2000). Age-related differences in neural activity during item and temporal-order memory retrieval: a positron emission tomography study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12(1), 197-206.

- Cabeza, R., Anderson, N. D., Locantore, J. K., & McIntosh, A. R. (2002). Aging gracefully: Compensatory brain activity in high-performing older adults. *NeuroImage*, *17*(3), 1394-1402. doi: DOI 10.1006/nimg.2002.1280
- Cabeza, R., Daselaar, S. M., Dolcos, F., Prince, S. E., Budde, M., & Nyberg, L. (2004). Task-independent and Task-specific Age Effects on Brain Activity during Working Memory, Visual Attention and Episodic Retrieval. *Cerebral Cortex*, *14*, 364-375. doi: 10.1093/cercor/bhg133
- Cabeza, R., Grady, C. L., Nyberg, L., McIntosh, A. R., Tulving, E., Kapur, S., . . . Craik, F. I. (1997). Age-related differences in neural activity during memory encoding and retrieval: a positron emission tomography study. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *17*(1), 391-400. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.04.032
- Cappell, K. A., Gmeindl, L., & Reuter-Lorenz, P. A. (2010). Age differences in prefrontal recruitment during verbal working memory maintenance depend on memory load. *Cortex*, *46*(4), 462-473. doi: 10.1016/j.cortex.2009.11.009
- Cherry, B. J., Yamashiro, M., Anderson, E., Barrett, C., Adamson, M. M., & Hellige, J. B. (2010). Exploring interhemispheric collaboration in older compared to younger adults. *Brain Cognition*, *72*(2), 218-227. doi: 10.1016/j.bandc.2009.09.003
- Cook, N. D., Fruh, H., Mehr, A., Regard, M., & Landis, T. (1994). Hemispheric Cooperation in Visuospatial Rotations: Evidence for a Manipulation Role for the Left Hemisphere and a Reference Role for the Right Hemisphere. *Brain and Cognition*, *25*(2), 240-249.
- Crossley, M., D'Arcy, C., & Rawson, N. S. (1997). Letter and category fluency in community-dwelling Canadian seniors: a comparison of normal participants to those with dementia of the Alzheimer or vascular type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *19*(1), 52-62. doi: 10.1080/01688639708403836
- Crowe, S. F. (1998). Decrease in performance on the verbal fluency test as a function of time: Evaluation in a young healthy sample. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *20*(3), 391-401. doi: <http://dx.doi.org/10.1076/jcen.20.3.391.810>

- D'Esposito, M., Deouell, L. Y., & Gazzaley, A. (2003). Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: a challenge for neuroimaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(11), 863-872. doi: 10.1038/nrn1246
- Damoiseaux, J. S., Beckmann, C. F., Arigita, E. J., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., . . . Rombouts, S. A. (2008). Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging. *Cerebral Cortex*, 18(8), 1856-1864. doi: 10.1093/cercor/bhm207
- Daselaar, S. M., Fleck, M. S., Prince, S. E., & Cabeza, R. (2006). The medial temporal lobe distinguishes old from new independently of consciousness. *Journal of Neuroscience*, 26(21), 5835-5839. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0258-06.2006
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cerebral Cortex*, 18(5), 1201-1209. doi: 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*, 22(1), 232-242. doi: 10.1093/cercor/bhr123
- Demonet, J. F., Thierry, G., & Cardebat, D. (2005). Renewal of the neurophysiology of language: functional neuroimaging. *Physiological reviews*, 85(1), 49-95. doi: 10.1152/physrev.00049.2003
- Dennis, N. A., Daselaar, S., & Cabeza, R. (2007). Effects of aging on transient and sustained successful memory encoding activity. *Neurobiology of Aging*, 28(11), 1749-1758. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.07.006
- Dolcos, F., Rice, H. J., & Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry and aging: right hemisphere decline or asymmetry reduction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(7), 819-825. doi: 10.1016/S0149-7634(02)00068-4
- Dulas, M. R., & Duarte, A. (2011). The effects of aging on material-independent and material-dependent neural correlates of contextual binding. *NeuroImage*, 57(3), 1192-1204. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.05.036
- Duverne, S., Motamedinia, S., & Rugg, M. D. (2009). The relationship between aging, performance, and the neural correlates of successful memory encoding. *Cerebral Cortex*, 19(3), 733-744. doi: 10.1093/cercor/bhn122

- Elgamal, S. A., Roy, E. A., & Sharratt, M. T. (2011). Age and Verbal Fluency: The Mediating Effect of Speed of Processing. *Canadian Geriatrics Journal, 14*(3), 66-72. doi: 10.5770/cgj.v14i3.17
- Emery, L., & Hess, T. M. (2008). Viewing instructions impact emotional memory differently in older and young adults. *Psychology and Aging, 23*(1), 2-12. doi: 10.1037/0882-7974.23.1.2
- Foss, M. P., Formigheri, P., & Speciali, J. G. (2009). Heterogeneity of cognitive aging in Brazilian normal elders. *Dementia & Neuropsychologia, 3*(4), 344-351. doi: 10.1046/j.1468-1331.1999.660645.x
- Friston, K. J. (2011). Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect, 1*(1), 13-36. doi: 10.1089/brain.2011.0008
- Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F., & Frackowiak, R. S. (1993). Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 13*(1), 5-14. doi: 10.1038/jcbfm.1993.4
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Poline, J. B., Grasby, P. J., Williams, S. C., Frackowiak, R. S., & Turner, R. (1995). Analysis of fMRI time-series revisited. *NeuroImage, 2*(1), 45-53. doi: 10.1006/nimg.1995.1007
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J.-P., Frith, C. D., & Frackowiak, R. (1994). Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping, 2*(4), 189-210.
- 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. doi: 10.1093/geront/47.3.307
- Gazzaley, A., Cooney, J. W., Rissman, J., & D'Esposito, M. (2005). Top-down suppression deficit underlies working memory impairment in normal aging. *Nature neuroscience, 8*(10), 1298-1300. doi: 10.1038/nn1543
- Gazzaley, A., Rissman, J., Cooney, J., Rutman, A., Seibert, T., Clapp, W., & D'Esposito, M. (2007). Functional interactions between prefrontal and visual association cortex

- contribute to top-down modulation of visual processing. *Cereb Cortex*, *17 Suppl 1*, i125-135. doi: 10.1093/cercor/bhm113
- Ghazi Saidi, L., Perlberg, V., Marrelec, G., Pelegriani-Issac, M., Benali, H., & Ansaldo, A. I. (2013). Functional connectivity changes in second language vocabulary learning. *Brain and Language*, *124*(1), 56-65. doi: 10.1016/j.bandl.2012.11.008
- Grady, C. L., Maisog, J. M., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Mentis, M. J., Salerno, J. A., . . . Haxby, J. V. (1994). Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location. *The Journal of Neuroscience*, *14*(3), 1450-1462. doi: 10.1111/j.1749-6632.1996.tb34396.x
- Grady, C. L., McIntosh, A. R., & Craik, F. I. (2005). Task-related activity in prefrontal cortex and its relation to recognition memory performance in young and old adults. *Neuropsychologia*, *43*(10), 1466-1481. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.12.016
- Grady, C. L., McIntosh, R., Horwitz, B., & Rapoport, S., I. (2000). Age-related Changes in the Neural Correlates of Degraded and Nondegraded Face Processing. *Cognitive Neuropsychology*, *17*(1/2/3), 165-186. doi: 10.1080/026432900380553
- Grady, C. L., Yu, H., & Alain, C. (2008). Age-related differences in brain activity underlying working memory for spatial and nonspatial auditory information. *Cerebral Cortex*, *18*(1), 189-199. doi: 10.1093/cercor/bhm045
- Grossman, M., Cooke, A., DeVita, C., Alsop, D., Detre, J., Chen, W., & Gee, J. (2002). Age-Related Changes in Working Memory during Sentence Comprehension: An fMRI Study. *NeuroImage*, *15*(2), 302-317. doi: 10.1006/nimg.2001.0971
- Grossman, M., Cooke, A., DeVita, C., Chen, W., Moore, P., Detre, J., . . . Gee, J. (2002). Sentence Processing Strategies in Healthy Seniors with Poor Comprehension: An fMRI Study. *Brain and Language*, *80*(3), 296-313.
- Gunstad, J., Paul, R. H., Brickman, A. M., Cohen, R. A., Arns, M., Roe, D., . . . Gordon, E. (2006). Patterns of Cognitive Performance in Middle-Aged and Older Adults: A Cluster Analytic Examination. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *19*(2), 59-64. doi: 10.1177/0891988705284738
- Heim, S., Eickhoff, S. B., & Amunts, K. (2008). Specialisation in Broca's region for semantic, phonological, and syntactic fluency? *NeuroImage*, *40*(3), 1362-1368.

- Hellige, J. B. (1993). *Hemispheric Asymmetry : What's right and what's left*. London: Harvard University Press.
- Hellige, J. B. (2002). Spécialisation hémisphérique: données récentes. *Revue De Neuropsychologie*, *12*, 7-49.
- Kalpouzos, G., Persson, J., & Nyberg, L. (2012). Local brain atrophy accounts for functional activity differences in normal aging. *Neurobiol Aging*, *33*(3), 623 e621-623 e613. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.02.021
- Kempler, D., Teng, E. L., Dick, M., Taussig, I. M., & Davis, D. S. (1998). The effects of age, education, and ethnicity on verbal fluency. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, *4*(6), 531-538. doi: 10050357
- Kolb, B., & Whishaw, I. Q. (1996). *Fundamentals of human neuropsychology*. New York: Freeman.
- Kramer, A. F., Bherer, L., Colcombe, S. J., Dong, W., & Greenough, W. T. (2004). Environmental influences on cognitive and brain plasticity during aging. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, *59*(9), M940-957.
- Langenecker, S. A., & Nielson, K. A. (2003). Frontal recruitment during response inhibition in older adults replicated with fMRI. *NeuroImage*, *20*(2), 1384-1392. doi: 10.1016/S1053-8119(03)00372-0
- Levine, B., Svoboda, E., Hay, J. F., Winocur, G., & Moscovitch, M. (2002). Aging and autobiographical memory: dissociating episodic from semantic retrieval. *Psychology and Aging*, *17*(4), 677-689. doi: 10.1037/0882-7974.17.4.677
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological assessment* (4th ed.). Oxford ; New York: Oxford University Press.
- Li, S.-C., & Lindenberger, U. (1999). Cross-level unification: A computational exploration of the link between deterioration of neurotransmitter systems dedifferentiation of cognitive abilities in old age *Cognitive neuroscience of memory* (pp. 103-146). Seattle: Hogrefe & Huber.
- Lindenberger, U., & Baltes, P. B. (1994). Sensory functioning and intelligence in old age: a strong connection. *Psychology and Aging*, *9*(3), 339-355.

- Madden, D. J., Costello, M. C., Dennis, N. A., Davis, S. W., Shepler, A. M., Spaniol, J., . . . Cabeza, R. (2010). Adult age differences in functional connectivity during executive control. *NeuroImage*, *52*(2), 643-657. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.04.249
- Madden, D. J., Spaniol, J., Whiting, W. L., Bucur, B., Provenzale, J. M., Cabeza, R., . . . Huettel, S. A. (2007). Adult age differences in the functional neuroanatomy of visual attention: a combined fMRI and DTI study. *Neurobiol Aging*, *28*(3), 459-476. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.01.005
- Madden, D. J., Turkington, T. G., Provenzale, J. M., Denny, L. L., Hawk, T. C., Gottlob, L. R., & Coleman, R. E. (1999). Adult age differences in the functional neuroanatomy of verbal recognition memory. *Human Brain Mapping*, *7*(2), 115-135.
- Madden, D. J., Turkington, T. G., Provenzale, J. M., Hawk, T. C., Hoffman, J. M., & Coleman, R. E. (1997). Selective and divided visual attention: age-related changes in regional cerebral blood flow measured by H₂(15)O PET. *Human Brain Mapping*, *5*(6), 389-409. doi: 10.1002/(SICI)1097-0193(1997)5:6<389::AID-HBM1>3.0.CO;2-#
- Majerus, S., Belayachi, S., De Smedt, B., Leclercq, A. L., Martinez, T., Schmidt, C., . . . Maquet, P. (2008). Neural networks for short-term memory for order differentiate high and low proficiency bilinguals. *NeuroImage*, *42*(4), 1698-1713. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.06.003
- Marrelec, G., Bellec, P., Krainik, A., Duffau, H., Péligrini-Issac, M., Lehericy, S., . . . Doyon, J. (2008). Regions, systems, and the brain: Hierarchical measures of functional integration in fMRI. *Medical Image Analysis*, *12*, 484-496. doi: 10.1016/j.media.2008.02.002
- Marsolais, Y., Bolognesi, N., Monchi, O., & Joanette, Y. (2008). The effects of aging on the fMRI activations for verbal fluency at different production times. *Canadian Journal of Geriatrics*, *11*(1), 62.
- Marsolais, Y., Perlberg, V., Monchi, O., Benali, H., & Joanette, Y. (2009). Neurofunctional characterization of verbal fluency as a function of aging and production time. *The Journal of Nutrition Health and Aging*, *13*(Supplement 1), 387. doi: 10.1007/s12603-009-0095-9

- Mattay, V. S., Fera, F., Tessitore, A., Hariri, A. R., Berman, K. F., Das, S., . . . Weinberger, D. R. (2006). Neurophysiological correlates of age-related changes in working memory capacity. *Neuroscience Letters*, *392*(1-2), 32-37. doi: 10.1016/j.neulet.2005.09.025
- Maxson, P. J., Berg, S., & McClearn, G. (1997). Multidimensional patterns of aging: a cluster-analytic approach. *Experimental aging research*, *23*(1), 13-31. doi: 10.1080/03610739708254024
- McKeown, M. J., Jung, T. P., Makeig, S., Brown, G., Kindermann, S. S., Lee, T. W., & Sejnowski, T. J. (1998). Spatially independent activity patterns in functional MRI data during the stroop color-naming task. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *95*(3), 803-810.
- McKeown, M. J., Makeig, S., Brown, G. G., Jung, T. P., Kindermann, S. S., Bell, A. J., & Sejnowski, T. J. (1998). Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Human Brain Mapping*, *6*(3), 160-188.
- 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. doi: 10.1371/journal.pone.0033631
- Meinzer, M., Flaisch, T., Wilser, L., Eulitz, C., Rockstroh, B., Conway, T., . . . Crosson, B. (2009). Neural signatures of semantic and phonemic fluency in young and old adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *21*(10), 2007-2018. doi: 10.1162/jocn.2009.21219
- Meinzer, M., Seeds, L., Flaisch, T., Harnish, S., Cohen, M. L., McGregor, K., . . . Crosson, B. (2012). Impact of changed positive and negative task-related brain activity on word-retrieval in aging. *Neurobiology of Aging*, *33*(4), 656-669. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.06.020
- Mitchell, D. B. (1989). How Many Memory Systems? Evidence From Aging. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *15*(1), 31-49.
- Mitrushina, M. N., Boone, K. B., & D'Elia, L. F. (1999). *Handbook of normative data for neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.

- Morcom, A. M., Good, C. D., Frackowiak, R. S. J., & Rugg, M. D. (2003). Age effects on the neural correlates of successful memory encoding. *Brain*, *126*(1), 213-229. doi: 10.1093/brain/awg020
- 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. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.04.019
- Nielson, K. A., Langenecker, S. A., & Garavan, H. (2002). Differences in the Functional Neuroanatomy of Inhibitory Control Across the Adult Life Span. *Psychology and Aging*, *17*(1), 56-71. doi: 10.1037/0882-7974.17.1.56
- Nussbaum, J. F. (2000). *Communication and Aging* (2 nd ed.). Philadelphia: L. Erlbaum Associates.
- O'Sullivan, M., Jones, D. K., Summers, P. E., Morris, R. G., Williams, S. C., & Markus, H. S. (2001). Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology*, *57*(4), 632-638.
- Ogawa, S., Menon, R. S., Tank, D. W., Kim, S. G., Merkle, H., Ellermann, J. M., & Ugurbil, K. (1993). Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophysical Journal*, *64*(3), 803-812.
- 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. doi: 10.1162/jocn_a_00269
- Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annual Review of Psychology*, *60*, 173-196. doi: 10.1146/annurev.psych.59.103006.093656
- 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*, *20*(4), 773-782. doi: 10.1093/cercor/bhp142
- Perlberg, V., & Marrelec, G. (2008). Contribution of exploratory methods to the investigation of extended large-scale brain networks in functional MRI: methodologies, results, and challenges. *International Journal of Biomedical Imaging*, *2008*, 1-14.

- 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. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.08.004
- Petersen, S. E., & Dubis, J. W. (2012). The mixed block/event-related design. *NeuroImage*, *62*(2), 1177-1184. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.084
- Piolino, P., Desgranges, B., Benali, K., & Eustache, F. (2002). Episodic and semantic remote autobiographical memory in ageing. *Memory*, *10*(4), 239-257. doi: 10.1080/09658210143000353
- Prat, C. S., Keller, T. A., & Just, M. A. (2007). Individual differences in sentence comprehension: a functional magnetic resonance imaging investigation of syntactic and lexical processing demands. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*(12), 1950-1963. doi: 10.1162/jocn.2007.19.12.1950
- Price, C. J. (2010). The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1191*, 62-88. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05444.x
- 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*(Pt 9), 1964-1983. doi: 10.1093/brain/awh608
- Rajah, M. N., Languay, R., & Grady, C. L. (2011). Age-related changes in right middle frontal gyrus volume correlate with altered episodic retrieval activity. *Journal of Neuroscience*, *31*(49), 17941-17954. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1690-11.2011
- Rajah, M. N., Languay, R., & Valiquette, L. (2010). Age-related changes in prefrontal cortex activity are associated with behavioural deficits in both temporal and spatial context memory retrieval in older adults. *Cortex*, *46*(4), 535-549. doi: 10.1016/j.cortex.2009.07.006
- Raz, N. (2000). The aging of the brain and its impact on cognitive performance: integration of structural and functional findings. In C. F. I. M. & S. T. A. (Eds.), *Handbook of aging and cognition II* (pp. 1-90). Mahwah (NJ): Erlbaum.

- 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. doi: 10.1093/cercor/bhi044
- Raz, N., & Rodrigue, K. M. (2006). Differential aging of the brain: Patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *30*(6), 730-748. doi: DOI 10.1016/j.neubiorev.2006.07.001
- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis. *Current directions in psychological science*, *17*(3), 177-182. doi: 10.1111/j.1467-8721.2008.00570.x
- Reuter-Lorenz, P. A., Jonides, J., Smith, E. E., Hartley, A., Miller, A., Marshuetz, C., & Koeppel, R. A. (2000). Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *12*(1), 174-187. doi: 10.1162/089892900561814
- Reuter-Lorenz, P. A., & Lustig, C. (2005). Brain aging: reorganizing discoveries about the aging mind. *Current opinion in neurobiology*, *15*(2), 245-251. doi: 10.1016/j.conb.2005.03.016
- Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2010). Human neuroscience and the aging mind: a new look at old problems. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, *65*(4), 405-415. doi: 10.1093/geronb/gbq035
- Reuter-Lorenz, P. A., Stanczak, L., & Miller, C. (1999). Neural Recruitment and Cognitive Aging: Two Hemispheres Are Better Than One, Especially as You Age. *Psychological science*, *10*(6), 494-500. doi: DOI: 10.1111/1467-9280.00195
- Rodriguez-Aranda, C. (2003). Reduced writing and reading speed and age-related changes in verbal fluency tasks. *The Clinical neuropsychologist*, *17*(2), 203-215. doi: 10.1076/clin.17.2.203.16508
- Rodriguez-Aranda, C., Waterloo, K., Sparr, S., & Sundet, K. (2006). Age-related psychomotor slowing as an important component of verbal fluency: evidence from healthy individuals and Alzheimer's patients. *Journal of neurology*, *253*(11), 1414-1427. doi: 10.1007/s00415-006-0225-9

- Rosen, V. M., & Engle, R. W. (1997). The role of working memory capacity in retrieval. *Journal of experimental psychology. General*, 126(3), 211-227. doi: 10.1037/0096-3445.126.3.211
- Ruff, R. M., Light, R. H., Parker, S. B., & Levin, H. S. (1997). The psychological construct of word fluency. *Brain and Language*, 57(3), 394-405. doi: 10.1006/brln.1997.1755
- Rypma, B., & D'Esposito, M. (2000). Isolating the neural mechanisms of age-related changes in human working memory. *Nature neuroscience*, 3(5), 509-515. doi: 10.1038/74889
- Salthouse, T. A. (2004). Localizing age-related individual differences in a hierarchical structure. *Intelligence*, 32(6), 541-561. doi: DOI 10.1016/j.intell.2004.07.003
- Salthouse, T. A. (2006). Mental Exercise and Mental Aging. Evaluating the Validity of the "Use It or Lose It" Hypothesis. *Perspectives on Psychological Science*, 1(1), 68-87. doi: doi:10.1111/j.1745-6916.2006.00005.x
- 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. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.022
- 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. doi: 10.1162/jocn.2009.21230
- Shafto, M. A., Stamatakis, E. A., Tam, P. P., & Tyler, L. K. (2010). Word retrieval failures in old age: the relationship between structure and function. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(7), 1530-1540. doi: 10.1162/jocn.2009.21321
- 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. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.015
- Sowell, E. R., Peterson, B. S., Thompson, P. M., Welcome, S. E., Henkenius, A. L., & Toga, A. W. (2003). Mapping cortical change across the human life span. *Nature neuroscience*, 6(3), 309-315. doi: 10.1038/nn1008

- Spreng, R. N., Wojtowicz, M., & Grady, C. L. (2010). Reliable differences in brain activity between young and old adults: a quantitative meta-analysis across multiple cognitive domains. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *34*(8), 1178-1194. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.01.009
- St Jacques, P. L., Dolcos, F., & Cabeza, R. (2009). Effects of aging on functional connectivity of the amygdala for subsequent memory of negative pictures: a network analysis of functional magnetic resonance imaging data. *Psychological science*, *20*(1), 74-84. doi: 10.1111/j.1467-9280.2008.02258.x
- Steffener, J., Habeck, C. G., & Stern, Y. (2012). Age-related changes in task related functional network connectivity. *PloS one*, *7*(9), e44421. doi: 10.1371/journal.pone.0044421
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, *47*(10), 2015-2028. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004
- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T. K., Tang, M. X., Wilder, D., & Mayeux, R. (1994). Influence of Education and Occupation on the Incidence of Alzheimer's Disease. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *271*(13), 1004-1010. doi: 10.1001/jama.1994.03510370056032
- Stevens, M. C. (2009). The developmental cognitive neuroscience of functional connectivity. *Brain Cogn*, *70*(1), 1-12. doi: 10.1016/j.bandc.2008.12.009
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., Spreen, O., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests : administration, norms, and commentary* (3rd ed.). Oxford ; New York: Oxford University Press.
- Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2012). Aging and functional brain networks. *Mol Psychiatry*, *17*(5), 471, 549-458. doi: 10.1038/mp.2011.81
- Tombaugh, T. N., Kozak, J., & Rees, L. (1999). Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *14*(2), 167-177. doi: 10.1016/S0887-6177(97)00095-4
- Tononi, G., McIntosh, A. R., Russell, D. P., & Edelman, G. M. (1998). Functional clustering: identifying strongly interactive brain regions in neuroimaging data. *NeuroImage*, *7*(2), 133-149. doi: 10.1006/nimg.1997.0313

- Tononi, G., Sporns, O., & Edelman, G. M. (1994). A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *91*(11), 5033-5037.
- Treitz, F. H., Heyder, K., & Daum, I. (2007). Differential Course of Executive Control Changes During Normal Aging. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *14*, 370-393. doi: 10.1080/13825580600678442
- Troyer, A. K., Moscovitch, M., & Winocur, G. (1997). Clustering and switching as two components of verbal fluency: evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology*, *11*(1), 138-146. doi: 10.1037/0894-4105.11.1.138
- Tyler, L. K., Shafto, M. A., Randall, B., Wright, P., Marslen-Wilson, W. D., & Stamatakis, E. A. (2010). Preserving syntactic processing across the adult life span: The modulation of the frontotemporal language system in the context of age-related atrophy. *Cerebral Cortex*, *20*(2), pp. doi: 10.1093/cercor/bhp105
- Valdois, S., Joannette, Y., Poissant, A., Ska, B., & Dehaut, F. (1990). Heterogeneity in the cognitive profile of normal elderly. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *12*(4), 587-596. doi: 10.1080/01688639008401003
- Valenzuela, M. J., & Sachdev, P. (2006). Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychological Medicine*, *36*(4), 441-454. doi: 10.1017/S0033291705006264
- van Hooren, S. A. H., Valentijn, A. M., Bosma, H., Ponds, R. W. H. M., van Boxtel, M. P. J., & Jolles, J. (2007). Cognitive Functioning in Healthy Older Adults Aged 64-81: A Cohort Study into the Effects of Age, Sex, and Education. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *14*(1), 40 - 54. doi: 10.1080/138255890969483
- Wang, L., Su, L., Shen, H., & Hu, D. (2012). Decoding lifespan changes of the human brain using resting-state functional connectivity MRI. *PloS one*, *7*(8), e44530. doi: 10.1371/journal.pone.0044530
- Weissman, D. H., & Banich, M. T. (2000). The cerebral hemispheres cooperate to perform complex but not simple tasks. *Neuropsychology*, *14*(1), 41-59. doi: .1037/0894-4105.14.1.41
- Wierenga, C. E., Benjamin, M., Gopinath, K., Perlstein, W. M., Leonard, C. M., Rothi, L. J., . . . Crosson, B. (2008). Age-related changes in word retrieval: role of bilateral frontal

- and subcortical networks. *Neurobiology of Aging*, 29(3), 436-451. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.10.024
- Wilson, R. S., de Leon, C. F. M., Barnes, L. L., Schneider, J. A., Bienias, J. L., Evans, D. A., & Bennett, D. A. (2002). Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 287(6), 742-748. doi: 10.1001/jama.287.6.742
- 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. doi: DOI 10.1152/jn.00628.2006
- Wu, T., Zang, Y., Wang, L., Long, X., Hallett, M., Chen, Y., . . . Chan, P. (2007). Aging influence on functional connectivity of the motor network in the resting state. *Neuroscience Letters*, 422(3), 164-168. doi: 10.1016/j.neulet.2007.06.011
- Ylikoski, R., Ylikoski, A., Keskivaara, P., Tilvis, R., Sulkava, R., & Erkinjuntti, T. (1999). Heterogeneity of cognitive profiles in aging: successful aging, normal aging, and individuals at risks for cognitive decline. *European Journal of Neurology*, 6(6), 645-652. doi: 10.1046/j.1468-1331.1999.660645.x
- Zeki, S., & Shipp, S. (1988). The functional logic of cortical connections. *Nature*, 335(6188), 311-317. doi: 10.1038/335311a0