

Université de Montréal

**Résilience et vieillissement cognitif :  
Une approche de modération en neuro-imagerie structurelle et  
fonctionnelle**

par

Gabriel Ducharme-Laliberté

Département de psychologie  
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Philosophiæ doctor (Ph.D.)  
en Psychologie – recherche et intervention  
option Neuropsychologie clinique

Septembre 2019

© Gabriel Ducharme-Laliberté, 2019



Université de Montréal  
Département de psychologie, Faculté des arts et des sciences

*Cette thèse intitulée*

**Résilience et vieillissement cognitif :  
Une approche de modération en neuro-imagerie structurelle et  
fonctionnelle**

*Présentée par*  
Gabriel Ducharme-Laliberté

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

**Isabelle Peretz**

Président-rapporteur

**Sylvie Belleville**

Directeur de recherche

**Alexandru Hanganu**

Membre du jury

**Hélène Amieva**

Examineur externe



## Résumé

De nombreux changements cérébraux s'opèrent au cours du vieillissement normal, et ce, tant au niveau structurel que fonctionnel. Ces changements résultent le plus souvent en une certaine détérioration du fonctionnement cognitif et se répercutent ainsi sur la qualité de vie des personnes âgées. Il appert toutefois que certaines personnes se voient relativement épargnées et parviennent à maintenir un niveau de fonctionnement cognitif comparativement élevé en dépit de l'avancement en âge. En présence d'une accélération du vieillissement populationnel, il devient donc criant de comprendre les facteurs et les mécanismes neurobiologiques qui contribueraient à cette meilleure résilience face aux effets du vieillissement sur le cerveau et la cognition. Bien que plusieurs modèles aient tenté de rendre compte de ce phénomène, la compréhension des mécanismes qui le sous-tendent demeure à ce jour relativement lacunaire. L'objectif principal de cette thèse était ainsi d'exposer les corrélats neurobiologiques associés à une meilleure résilience face aux effets du vieillissement normal sur le cerveau et la cognition, et ce, par l'entremise de mesures d'imagerie par résonance magnétique structurelle (IRM) et fonctionnelle (IRMf).

Cette thèse contient quatre articles. L'intention du premier article (Chapitre II) était de faire une synthèse des connaissances quant aux mécanismes impliqués dans la résilience contre les effets délétères du vieillissement normal sur la cognition. Dans cette revue de la littérature, nous nous sommes intéressés à deux des principaux modèles visant à rendre compte de ce phénomène de protection : la réserve cérébrale et la réserve cognitive. L'examen de la littérature empirique amène à la conclusion qu'une meilleure résilience pourrait reposer sur des différences cérébrales à la fois structurelles et fonctionnelles, et donc que les deux modèles proposés pourraient amener une contribution indépendante au phénomène de résilience. Par ailleurs, nous

soulevons l'hypothèse que les corrélats de la résilience s'apparentent grandement aux différences cérébrales associées aux entraînements cognitifs.

Les trois articles suivants sont des articles empiriques qui s'intéressent à la mémoire de travail, une fonction qui décline avec l'âge, mais qui montre d'importantes différences interindividuelles. L'objectif du second article (Chapitre III) était d'investiguer la relation entre la scolarité, un indicateur de réserve (*reserve proxy*) bien établi, et le volume régional de la substance grise, ainsi qu'entre la scolarité et les activations cérébrales lors d'une tâche de mémoire de travail chez des participants âgés et cognitivement sains. Les résultats indiquent qu'un nombre d'années de scolarité plus élevé est à la fois associé à une moindre perte de volume liée à l'âge dans les régions frontales et pariétales, ainsi qu'à une plus grande activation liée à l'âge dans certaines régions préfrontales faisant partie du réseau de la mémoire de travail.

La troisième étude (Chapitre IV) visait à examiner si les différences cérébrales fonctionnelles associées à la scolarité sont compatibles avec des mécanismes d'efficacité ou de flexibilité neuronale. Elle avait ensuite pour objectif d'examiner l'effet « protecteur » de ces différences fonctionnelles sur le plan de la performance en mémoire de travail. Les résultats suggèrent que les deux mécanismes posés seraient associés à une meilleure préservation de la mémoire de travail face aux effets de l'âge, mais que leur implication respective dépendrait du niveau d'exigence de la tâche.

Enfin, l'objectif de la quatrième étude (Chapitre V) était de tester, dans un premier temps, la relation entre l'engagement dans un style de vie stimulant et le maintien de l'intégrité de la substance blanche. Puis, l'étude visait dans un second temps à examiner si une plus grande intégrité de la substance blanche diminuait l'impact de l'âge sur la mémoire de travail. Les

résultats de l'étude suggèrent qu'un style de vie plus stimulant serait associé à un moindre volume de lésions de la substance blanche liées à l'âge et que ce moindre volume de lésions de la substance blanche serait en retour associé à de meilleures performances en mémoire de travail.

**Mots-clés :** Résilience, Réserve cognitive, Réserve cérébrale, Maintenance cérébrale, Compensation, Vieillesse normale, Imagerie par résonance magnétique (IRM), Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), Analyse de modération





## **Abstract**

Many changes to the brain occur in normal aging, both structurally and functionally. These changes most often result in a certain deterioration of cognitive functioning, and thus affect the quality of life of the elderly. It appears, however, that some people are relatively spared and manage to maintain a comparatively high level of cognitive functioning despite advancing in age. In the presence of an acceleration of population aging, there is a striking need to understand the factors and neurobiological mechanisms that may contribute to this better resilience to the effects of aging on the brain and on cognition. Although several models have attempted to account for this phenomenon, the understanding of the mechanisms that underpin it is still relatively incomplete. The main objective of this thesis was to expose the neurobiological correlates associated with a better resilience to the effects of normal aging on the brain and cognition, through structural (MRI) and functional magnetic resonance imaging (fMRI).

This thesis contains four articles. The intention of the first article (Chapter II) was to synthesize knowledge about the mechanisms involved in the resilience against the degenerative effects of normal aging on cognition. In this literature review, we were interested in the two main models attempting to account for this protective phenomenon: the brain reserve and cognitive reserve. Examining the empirical literature leads to the conclusion that better resilience might be based on both structural and functional brain differences, and therefore that the two proposed models could make an independent contribution to the resilience phenomenon. In addition, we hypothesize that the correlates of resilience are very similar to the brain differences associated with cognitive training.

The following three articles are empirical articles which focus on working memory, a function that declines with age but shows significant inter-individual differences. The purpose of the second article (Chapter III) was to investigate the relationship between education, a well-established reserve proxy, and the regional volume of gray matter, as well as between education and brain activation during a working memory task in cognitively healthy elderly participants. Results indicate that higher years of education are associated with lower age-related loss of volume in the frontal and parietal areas, as well as greater age-related activation in some prefrontal regions that are part of the working memory network.

The third study (Chapter IV) sought to examine whether functional education-related brain differences are compatible with neuronal efficiency and/or flexibility mechanisms. It further aimed to examine the "protective" effect of these functional differences on working memory performance. The results suggest that the two proposed mechanisms would be associated with a better preservation of working memory in the face of the effects of age, but that their respective involvement would depend on the level of the task requirement.

Finally, the objective of the fourth study (Chapter V) was to first test the relationship between engagement in a stimulating lifestyle and white matter integrity maintaining. Then, the study aimed to examine whether greater white matter integrity decreased the impact of age on working memory. The results of the study suggest that a more stimulating lifestyle would be associated with a lesser age-related white matter lesions volume, and that this smaller white matter lesions volume would in turn be associated with better working memory performance.

**Keywords:** Resilience, Cognitive reserve, Brain reserve, Brain maintenance, Compensation, Normal aging, Magnetic resonance imaging (MRI), Functional magnetic resonance imaging (fMRI), Moderation analysis



## Table des matières

<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>I</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>V</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>IX</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>XIII</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>XV</b>
<b>LISTE DES SIGLES</b> .....	<b>XVII</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>XXI</b>
<b>CHAPITRE I : CONTEXTE THÉORIQUE</b> .....	<b>1</b>
1.1. INTRODUCTION GÉNÉRALE .....	3
1.2. LES EFFETS DU VIEILLISSEMENT SUR LE CERVEAU ET LA COGNITION .....	4
1.2.1. <i>Changements cérébraux</i> .....	4
1.2.2. <i>Changements cognitifs</i> .....	5
1.2.3. <i>Notion de variabilité interindividuelle et facteurs associés</i> .....	7
1.3. LE CONCEPT DE RÉSILIENCE.....	8
1.3.1. <i>Méthode d'investigation des mécanismes de la résilience</i> .....	8
1.3.2. <i>Modèles explicatifs de la résilience</i> .....	9
1.3.2.1. Réserve cognitive .....	9
1.3.2.1.1. Études en neuro-imagerie fonctionnelle.....	10
1.3.2.2. Réserve cérébrale.....	13
1.3.2.2.1. Études en neuro-imagerie structurelle.....	14
1.3.2.3. Maintenance cérébrale.....	16
1.3.2.3.1. Études en neuro-imagerie structurelle.....	16
1.4. RÉSUMÉ DES CONNAISSANCES SUR LA RÉSILIENCE AU COURS DU VIEILLISSEMENT NORMAL ET QUESTIONS À ÉLUCIDER .....	18
1.5. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES DE RECHERCHE.....	21
1.5.1. <i>Article 1 : Bases cérébrales et neurofonctionnelles de la réserve dans le vieillissement normal</i> .....	22
1.5.2. <i>Article 2 : Relations entre le nombre d'années de scolarité, le volume régional de la substance grise et l'activité cérébrale associée à la mémoire de travail chez des personnes âgées en santé</i> .....	22
1.5.3. <i>Article 3 : Une activation cérébrale plus flexible et plus efficace sous-tend la réserve cognitive chez des personnes âgées</i> .....	23
1.5.4. <i>Article 4 : Un style de vie stimulant favorise la maintenance contre l'accumulation des lésions de la substance blanche au cours du vieillissement</i> .....	24

<b>CHAPITRE II</b> .....	<b>25</b>
ARTICLE 1 : BASES CÉRÉBRALES ET NEUROFONCTIONNELLES DE LA RÉSERVE DANS LE VIEILLISSEMENT NORMAL .....	25
2.1. RÉSUMÉ.....	28
2.2. INTRODUCTION.....	29
2.3. LES MODÈLES PASSIFS DE LA RÉSERVE OU RÉSERVE CÉRÉBRALE.....	31
2.4. LES MODÈLES ACTIFS DE LA RÉSERVE OU RÉSERVE COGNITIVE.....	33
2.5. RÉSERVE ET ENTRAÎNEMENT COGNITIF : DES MÉCANISMES SIMILAIRES?.....	34
2.6. CONCLUSION.....	35
2.7. RÉFÉRENCES.....	37
<b>CHAPITRE III</b> .....	<b>39</b>
ARTICLE 2 : RELATIONSHIPS BETWEEN YEARS OF EDUCATION, REGIONAL GREY MATTER VOLUMES, AND WORKING MEMORY-RELATED BRAIN ACTIVITY IN HEALTHY OLDER ADULTS.....	39
3.1. ABSTRACT.....	42
3.2. INTRODUCTION.....	43
3.3. METHODS.....	47
3.3.1. <i>Participants</i> .....	47
3.3.2. <i>N-back paradigm</i> .....	49
3.3.3. <i>MRI and fMRI parameters</i> .....	49
3.3.4. <i>MRI image preprocessing</i> .....	50
3.3.5. <i>MRI statistical analysis</i> .....	50
3.3.6. <i>fMRI image preprocessing</i> .....	51
3.3.7. <i>fMRI statistical analysis</i> .....	52
3.3.8. <i>Combined VBM/fMRI statistical analysis</i> .....	53
3.4. RESULTS.....	53
3.4.1. <i>Behavioral n-back data</i> .....	53
3.4.2. <i>Structural MRI data</i> .....	54
3.4.3. <i>fMRI data</i> .....	58
3.4.3.1. <i>Task analysis</i> .....	58
3.4.4. <i>Relationship between fMRI and VBM data</i> .....	63
3.5. DISCUSSION.....	64
3.6. REFERENCES.....	71
<b>CHAPITRE IV</b> .....	<b>79</b>
ARTICLE 3 : MORE FLEXIBLE AND EFFICIENT BRAIN ACTIVATION UNDERLIES COGNITIVE RESERVE IN OLDER ADULTS.....	79

4.1. ABSTRACT .....	82
4.2. INTRODUCTION .....	83
4.3. METHODS .....	86
4.3.1. <i>Subjects</i> .....	86
4.3.2. <i>N-Back Paradigm</i> .....	87
4.3.3. <i>Neuroimaging Data</i> .....	87
4.3.3.1. MRI and fMRI Acquisition Parameters.....	87
4.3.3.2. fMRI Images Preprocessing and First-Level Analyses .....	88
4.3.3.3. Neurofunctional Analyses .....	89
4.3.3.3.1. WM-Related Activation .....	89
4.3.3.3.2. Education-Related Activation .....	89
4.3.4. <i>Behavioral and Moderation Analyses</i> .....	89
4.4. RESULTS .....	90
4.4.1. <i>Education-Related Activation</i> .....	91
4.4.2. <i>Moderation Analyses</i> .....	93
4.4.3. <i>Task-Related Activations and Performance</i> .....	95
4.5. DISCUSSION .....	96
4.6. REFERENCES .....	102
4.7. SUPPLEMENTARY MATERIAL.....	107
<b>CHAPITRE V .....</b>	<b>111</b>
ARTICLE 4 : STIMULATING LIFESTYLE PROMOTES MAINTENANCE AGAINST WHITE MATTER LESIONS IN AGING .....	111
5.1. ABSTRACT .....	114
5.2. INTRODUCTION .....	115
5.3. METHODS .....	117
5.3.1. <i>Subjects</i> .....	117
5.3.2. <i>Exposure to a Stimulating Lifestyle</i> .....	118
5.3.3. <i>N-Back Working Memory Task</i> .....	118
5.3.4. <i>Neuroimaging Data</i> .....	119
5.3.4.1. MRI acquisition parameters.....	119
5.3.4.2. Preprocessing and First Level Analyses.....	119
5.3.5. <i>Statistical Analyses</i> .....	120
5.3.5.1. Brain Maintenance.....	121
5.3.5.2. Effect of Estimated Premorbid Brain Volume .....	121
5.4. RESULTS .....	121
5.4.1. <i>Brain Maintenance</i> .....	122
5.4.2. <i>Effect of Estimated Premorbid Brain Volume</i> .....	124

5.5. DISCUSSION .....	124
5.6. REFERENCES .....	128
<b>CHAPITRE VI : DISCUSSION GÉNÉRALE .....</b>	<b>135</b>
6.1. RAPPEL DES OBJECTIFS ET SYNTHÈSE DES RÉSULTATS .....	137
6.2. IMPLICATIONS CONCERNANT LES MÉCANISMES NEUROFONCTIONNELS IMPLIQUÉS DANS LA RÉSILIENCE ..	140
6.2.1. <i>Flexibilité neuronale</i> .....	140
6.2.2. <i>Efficacité neuronale</i> .....	141
6.2.3. <i>L'importance du niveau relatif d'exigence de la tâche</i> .....	141
6.2.4. <i>Lien entre flexibilité et efficacité</i> .....	142
6.2.5. <i>Utilisation de la modération pour démontrer l'effet de résilience</i> .....	143
6.3. IMPLICATIONS CONCERNANT LES MÉCANISMES DE MAINTENANCE CÉRÉBRALE IMPLIQUÉS DANS LA RÉSILIENCE .....	144
6.3.1. <i>Effet du style de vie sur la santé du cerveau</i> .....	144
6.3.2. <i>Utilisation de la modération pour démontrer l'effet de résilience</i> .....	146
6.4. INTERACTION STRUCTURE-FONCTION .....	147
6.5. UN STYLE DE VIE STIMULANT COMME VECTEUR D'UN VIEILLISSEMENT « RÉUSSI »? .....	148
6.6. LIMITES .....	149
6.7. CONCLUSIONS ET AVENUES DE RECHERCHE FUTURES .....	151
<b>BIBLIOGRAPHIE POUR LE CONTEXTE THÉORIQUE ET LA DISCUSSION GÉNÉRALE.....</b>	<b>I</b>



## Liste des tableaux

<b>Table 3-1.</b> Demographic and clinical characteristics for all participants included in the final sample .....	48
<b>Table 3-2.</b> Behavioral performances in the n-back task.....	54
<b>Table 3-3.</b> GM volume positively correlated with educational attainment when adjusted for age, gender, and TIV .....	55
<b>Table 3-4.</b> VBM results of the interaction effect between age and education adjusted for age, education, gender, and TIV.....	56
<b>Table 3-5.</b> GM volume negatively correlated with age when adjusted for education, age*education interaction, gender, and TIV .....	57
<b>Table 3-6.</b> Activation of brain regions in the 1-back > baseline, 2-back > baseline, and 2-back > 1-back contrasts .....	60
<b>Table 4-1.</b> Demographic and Clinical Characteristics of Participants .....	91
<b>Table 4-2.</b> Characteristics of Low and High Right Caudate Body Activation Groups.....	107
<b>Table 4-3.</b> Characteristics of Low and High Left Medial Superior Frontal Activation Groups .....	108
<b>Table 4-4.</b> Regions Associated With the N-Back Task.....	109
<b>Table 5-1.</b> Demographic, Clinical and Behavioral Characteristics of Participants.....	122



## Liste des figures

<b>Figure 2-1.</b> Schéma adapté de Stern [6] illustrant l'évolution du fonctionnement cognitif, en fonction du vieillissement ou de la progression de la neuropathologie, pour différents degrés de réserve. ....	29
<b>Figure 2-2.</b> Schéma récapitulatif des principaux types de réserve en fonction de leurs effets sur le cerveau. ....	30
<b>Figure 2-3.</b> Représentation schématique des différences structurales et fonctionnelles associées à la réserve et de leurs localisations. ....	32
<b>Figure 3-1.</b> Brain areas in the right hemisphere showing the results of the voxel-wise multiple regression between years of education and GM volume. ....	55
<b>Figure 3-2.</b> Top panel: Brain areas showing the results of the voxel-wise multiple regression between Age*Education interaction and GM volume. Bottom panel: Plot means with standard errors bars from GM volume in each region showing a significant Age*Education interaction. ....	56
<b>Figure 3-3.</b> Cortical activation in the 1-back > baseline, 2-back > baseline, and the 2-back > 1-back contrasts. ....	59
<b>Figure 3-4.</b> Top panel: Brain areas showing the results of the voxel-wise multiple regression between Age*Education interaction and brain activation in the 1-back. Bottom panel: Plot means with standard errors bars from GM volume in one region showing a significant Age*Education interaction. ....	62
<b>Figure 3-5.</b> Anatomical overlap between results of VBM and fMRI analyses. ....	64
<b>Figure 4-1.</b> Brain maps and associated scatterplots resulting from the voxel-wise multiple regressions between years of education and task-related activation for the (A) 2-back > 0-back contrast ( $p < 0.05$ clusterwise FWE); (B) 1-back > 0-back contrast ( $p < 0.001$ unc.; $k > 20$ for visualization purposes). ....	92
<b>Figure 4-2.</b> Scatterplot displaying correlations between age and WM performance separately for the high vs. low activation groups in the right caudate body. ....	94
<b>Figure 4-3.</b> Scatterplot displaying correlations between age and WM performance separately for the high vs. low activation groups in the left medial superior frontal gyrus (BA8). ....	95

**Figure 5-1.** Scatterplot displaying regressions between age and WML volume separately for the lower, middle and higher composite score groups (i.e., 16<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup> and 84<sup>th</sup> percentile). ..... 123

**Figure 5-2.** Scatterplot displaying regressions between age and 1-back performance separately for the lower, middle and higher WML groups (i.e., 16<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup> and 84<sup>th</sup> percentile)..... 124

## Liste des sigles

BOLD: Blood-Oxygen-Level Dependent

CRUNCH: Compensation related utilization of neural circuits hypothesis

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

QI : Quotient intellectuel



*À mes très chers parents, qui m'auront soutenu tout au long de ce périple*





## Remerciements

Je tiens d'abord à remercier Sylvie Belleville, ma directrice de thèse sans qui cette aventure n'aurait pas été possible au départ. Merci mille fois, Sylvie de m'avoir pris sous ton aile, d'avoir partagé avec moi ton immense savoir et de m'avoir offert toutes ces opportunités qui m'ont permis de me réaliser sur le plan académique. Un merci particulier également pour ton support et tes encouragements au cours des derniers mois de mon parcours.

Un grand merci aussi à tous les nouveaux et anciens étudiants et membres du labo pour nos échanges toujours aussi constructifs et enrichissants. Ce fut un plaisir de vous côtoyer. Un merci particulier aussi à Samira Mellah. Merci Samira pour ton aide précieuse, ton écoute et tes encouragements tout au long de mon cheminement; tu as certainement contribué à rendre mon passage au sein du labo plus facile, riche et agréable.

Un immense merci à mes superviseuses de stages et d'internats, Stéphanie Caillé, Karine Tadros, Valérie Massé et Paule Hardy, avec qui j'ai beaucoup appris et avec qui j'ai eu un grand plaisir de travailler. Je tiens spécialement à vous remercier, Valérie et Paule, pour avoir cru en moi et pour m'avoir fait confiance dans un moment de doute. Non seulement avec vous je me suis développé sur le plan professionnel, mais vous m'avez aussi amené à grandir sur le plan personnel. Par votre passion et votre investissement sans mesure, vous avez également su raviver ma propre passion et confirmer mon intérêt pour la carrière de clinicien. Je vous en serai éternellement reconnaissant et j'espère bien avoir à nouveau le plaisir de vous côtoyer!

J'aimerais par ailleurs remercier tous mes amis de longue et de moins longue date! Merci mes amis pour votre écoute et votre support tout au long de ces dernières années. En particulier, merci très chère Sara pour ton indéfectible amitié et ta compréhension. Je n'ai pas toujours été

en mesure d'être présent avec la distance, mais de savoir que tu n'étais pas trop loin malgré tout a toujours été d'un grand réconfort. À quand notre clinique?! Geneviève, Camille et Maude : de meilleures partenaires de stage qu'on puisse rêver à une profonde et solide amitié, je me sens choyé de vous avoir rencontrées sur ma route. Sans vous, mon périple à Montréal n'aurait assurément pas été le même. Nos échanges, nos fous rires et nos aventures auront rendu mon passage plus doux, plus amusant et plus riche.

Enfin, je tiens à remercier infiniment mes parents et mon frère. Merci de votre soutien inconditionnel et de vos encouragements au cours de ces nombreuses et longues années; sans vous, mon parcours aurait été indiciblement plus ardu. Papa, maman, vous avez toujours été là pour moi, pour me donner confiance, pour me pousser à me dépasser et pour m'apprendre à respecter mes limites. Vous êtes pour moi chaque jour une source d'inspiration, d'équilibre et de réconfort. Je vous aime ma famille!

## **Chapitre I : Contexte théorique**



## 1.1. Introduction générale

Avec l'augmentation continue de l'espérance de vie, en combinaison avec une forte baisse du taux de natalité, le portrait démographique se voit changer à l'échelle mondiale. La population vieillit. Au recensement canadien de 2016, les personnes âgées de 65 ans et plus constituaient 16,9 % de la population (Statistique Canada, 2017), comparativement à 14,9 % en 2012 (Statistique Canada, 2012). Par ailleurs, les projections démographiques laissent entrevoir que ce groupe pourrait représenter approximativement 23,2 % à 25,4 % de la population canadienne en 2038 (Statistique Canada, 2015). Ce vieillissement populationnel n'est pas sans conséquence puisqu'il entraîne, entre autres, une hausse des personnes en perte d'autonomie notamment en raison du déclin cognitif lié à l'âge. Il va sans dire que cette situation, en plus d'être difficile pour la personne vieillissante et son réseau de soutien lorsqu'elle en a un, met une pression de prise en charge importante sur la société. Le besoin d'une meilleure connaissance des facteurs pouvant intervenir dans le maintien des capacités cognitives se fait donc de plus en plus ressentir, et ce, particulièrement dans l'optique de favoriser l'autonomie et le bien-être des personnes âgées.

À cet égard, bien que le vieillissement, même suivant son cours normal, soit typiquement associé à certaines altérations sur le plan cérébral ainsi qu'à un certain déclin des capacités cognitives, il est bien établi que tous ne sont pas affectés de manière équivalente. Alors que certaines personnes voient leur fonctionnement cognitif se détériorer avec l'avancée en âge, d'autres vieillissent de façon plus « optimale », c'est-à-dire en conservant un niveau de fonctionnement cognitif relativement élevé. Plusieurs modèles théoriques ont été proposés à ce jour afin de rendre compte des mécanismes qui permettent de favoriser une meilleure préservation du fonctionnement cognitif que ce qui serait attendu compte tenu de l'âge. En dépit des récents progrès faits à ce chapitre, la compréhension de ce phénomène et des mécanismes qui le sous-tendent, demeure tout au plus fragmentaire. Pourtant, une meilleure compréhension de ces derniers est nécessaire au développement d'interventions cliniques ciblées et efficaces, et ce notamment dans un but préventif. L'étude des facteurs sous-tendant un vieillissement optimal permettrait en outre d'ajouter aux connaissances qui concernent la relation entre le cerveau et l'environnement, ainsi que de rendre les pronostics cliniques plus précis. Cette thèse s'intéresse par conséquent à l'identification et à la compréhension des substrats cérébraux,

structurels autant que fonctionnels, pouvant supporter une meilleure résilience contre les effets délétères du vieillissement sur le cerveau et la cognition.

Ce premier chapitre de la thèse présente le contexte théorique et les études empiriques ayant motivé ces travaux de recherche. Les principaux effets du vieillissement normal sur le cerveau et la cognition seront d'abord abordés en mettant l'accent sur les changements qui affectent la substance blanche et la mémoire de travail, ainsi que sur les différences interindividuelles qui les caractérisent. Le concept général de résilience ainsi que les principales techniques d'investigation seront ensuite introduits. Les modèles explicatifs qui en dérivent seront alors définis avant de présenter les principales études qui se sont intéressées aux différences cérébrales fonctionnelles et structurelles permettant de soutenir chacun de ces modèles. Enfin, les objectifs généraux de la thèse ainsi que les objectifs et hypothèses spécifiques associés à chacune des études réalisées dans le cadre de cette thèse seront présentés.

## **1.2. Les effets du vieillissement sur le cerveau et la cognition**

### **1.2.1. Changements cérébraux**

Le cerveau subit de nombreuses transformations au cours du vieillissement, et ce, même en l'absence de pathologie liée aux maladies neurodégénératives (Grajauskas et al., 2019; Kennedy et Raz, 2015). De fait, on rapporte, dans l'ensemble, la présence d'une certaine atrophie de la substance cérébrale (Raz et Daugherty, 2018; Raz, Ghisletta, Rodrigue, Kennedy et Lindenberger, 2010; Takao, Hayashi et Ohtomo, 2012; Walhovd et al., 2005). Cela dit, cette atrophie n'affecterait pas tous les tissus de manière uniforme. Plus spécifiquement, certaines études indiquent que le volume de la substance grise serait particulièrement sensible aux effets de l'âge (Walhovd et al., 2005). Ce dernier décroîtrait ainsi de façon linéaire avec l'âge, de sorte qu'il serait possible d'observer une perte de volume d'environ 9 à 10 % entre 30 et 70 ans, qui atteindrait près de 11 à 12 % vers l'âge de 80 ans (Allen, Bruss, Brown et Damasio, 2005). L'effet de l'âge se ferait par ailleurs sentir avant tout sur le volume de substance grise des lobes frontaux (Allen et al., 2005; Crivello, Tzourio-Mazoyer, Tzourio et Mazoyer, 2014; Raz et Daugherty, 2018; Raz et al., 1997).

La substance blanche serait elle aussi caractérisée par d'importants changements. De fait, on retrace une diminution de son intégrité qui s'installe graduellement au cours du vieillissement (Brickman et al., 2008; Head et al., 2004; Raz, Rodrigue et Acker, 2003; Sachdev, Wen, Chen et Brodaty, 2007). Cette diminution de l'intégrité se manifeste notamment par la présence de « lésions » de la substance blanche pouvant prendre la forme d'hyperintensités à l'imagerie par résonance magnétique (Hachinski, Potter et Merskey, 1987). Ces lésions seraient particulièrement rares chez les jeunes adultes et commenceraient à être plus présentes vers l'âge de 55 ans (Hopkins et al., 2006). Malgré que la présence des lésions de la substance blanche chez les personnes âgées diffère grandement selon l'âge des participants et selon la sévérité des lésions investiguées, elle varierait entre environ 6,5 % (pour les lésions plus sévères) et 95 % (toute sévérité confondue), et ce, en l'absence de démence (Launer, 2004). Bien que la pathophysiologie sous-tendant de telles lésions ne soit pas encore tout à fait comprise, il est probable que ces dernières puissent entre autres refléter la présence de lésions ischémiques, de dégénérescence axonale, de démyélinisation ou de micro-infarctus (Kennedy et Raz, 2015). Ces lésions prendraient généralement place au pourtour des ventricules et parfois dans les tissus plus profonds, affectant le plus souvent les lobes frontaux (Grajauskas et al., 2019) et pariétaux (Kennedy et Raz, 2015) avant de s'étendre aux autres lobes. Malgré que les changements touchant à l'intégrité de la substance blanche soient exacerbés par la présence de problèmes vasculaires (p. ex., hypertension, accidents vasculaires cérébraux, etc.) et métaboliques (Raz et Daugherty, 2018), il en demeure que l'avancée en âge reste le meilleur prédicteur de l'ampleur de ces changements (Kennedy et Raz, 2015).

### **1.2.2. Changements cognitifs**

La présence de changements cognitifs en lien avec l'âge est également bien établie. Avec le vieillissement apparaît un certain déclin des fonctions cognitives qui affecterait notamment la vitesse de traitement de l'information, la mémoire épisodique et les fonctions exécutives (voir Harada, Natelson Love et Triebel, 2013 pour une revue sur le sujet). Plusieurs études ont par ailleurs tenté d'établir un parallèle entre le déclin cognitif lié à l'âge et les changements cérébraux qui surviennent au cours du vieillissement. Sur la base de ces études, le cortex

préfrontal paraît particulièrement sensible aux effets de l'âge et, par conséquent, les processus cognitifs impliquant cette région seraient parmi les premiers à être affectés au cours du vieillissement normal, en faisant par le fait même une composante clé pour l'étude du vieillissement cognitif (Crivello et al., 2014). Par exemple, la mémoire de travail, qui peut être définie comme la capacité limitée à contrôler l'attention afin de maintenir active et manipuler l'information pendant une courte période de temps (Baddeley, 2003; Engle, 2002), repose grandement sur les systèmes préfrontaux (Minamoto, Yaoi, Osaka et Osaka, 2015) et a été trouvée particulièrement sensible aux effets du vieillissement (Reuter-Lorenz et Park, 2010; Sylvain-Roy, Lungu et Belleville, 2015). En effet, l'atrophie de la substance grise liée à l'âge aurait été associée à une diminution du fonctionnement cognitif, notamment sur le plan des fonctions exécutives et la mémoire de travail (Cabeza et Dennis, 2012; Park et al., 2002; Reuter-Lorenz et Park, 2010). De façon similaire, il a été montré qu'une plus grande présence de changements de la substance blanche était associée à une performance inférieure entre autres sur le plan des fonctions exécutives (Birdsill et al., 2014; Farias et al., 2012; Gunning-Dixon et Raz, 2000; Hedden et al., 2012; Kaplan et al., 2009; Van Petten et al., 2004), ainsi que de la mémoire de travail (Oosterman et al., 2008; Raz, Rodrigue, Kennedy et Acker, 2007; Vannorsdall, Waldstein, Kraut, Pearlson et Schretlen, 2009). De par le rôle que la substance blanche joue sur le plan de l'interconnectivité des différentes régions cérébrales, la présence de lésions en son sein serait donc particulièrement préjudiciable au fonctionnement cognitif, en particulier sur le plan des processus impliquant les régions frontales, faisant en sorte qu'elles contribueraient grandement aux atteintes cognitives liées au vieillissement normal (Cabeza et Dennis, 2012; Grajauskas et al., 2019). Notons par ailleurs que la mémoire de travail serait essentielle à la réalisation d'un grand nombre d'activités quotidiennes complexes (Kirasic, Allen, Dobson et Binder, 1996; Van der Linden et al., 1999). L'effet du vieillissement sur cette fonction pourrait par conséquent être particulièrement préjudiciable à l'adaptation des personnes âgées à leur environnement, la rendant ainsi particulièrement intéressante pour l'étude des mécanismes sous-tendant la résilience au cours du vieillissement normal.



### **1.2.3. Notion de variabilité interindividuelle et facteurs associés**

En dépit de cette susceptibilité particulière des régions préfrontales et des processus cognitifs qui en dépendraient, on retrace une importante variabilité interindividuelle autant quant à l'ampleur des altérations cérébrales liées à l'âge (Kennedy et Raz, 2015; Raz et al., 2010) qu'à l'ampleur des atteintes cognitives qui leur sont associées (Christensen et al., 1994). C'est notamment le cas de la mémoire de travail, dont le fonctionnement est caractérisé par une variabilité interindividuelle hautement plus prononcée chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes (Sylvain-Roy et Belleville, 2015). Cette variabilité interindividuelle pourrait par ailleurs dépendre en partie de facteurs environnementaux, notamment d'un style de vie cognitivement plus stimulant.

De fait, plusieurs études épidémiologiques ont montré qu'un haut niveau de scolarité, un quotient intellectuel élevé (QI), ainsi qu'un niveau important de stimulation cognitive – mesuré par le type d'occupation professionnelle et de loisirs pratiqués – pourraient avoir un rôle « protecteur » face au déclin cognitif, ayant été associés à une apparition plus tardive des déficits cognitifs liés à l'âge (Hultsch, Hertzog, Small et Dixon, 1999; Marioni et al., 2012; Scarmeas et Stern, 2003; Stern, 2009; Valenzuela et Sachdev, 2006; Vemuri et al., 2014; Villeneuve et Belleville, 2010). D'autre part, ces facteurs pourraient protéger de certaines maladies neurodégénératives ou du moins réduire l'apparition des symptômes cliniques qui leur sont associés. Un style de vie sain a en effet été relié à une importante diminution du risque de développer une démence (Norton et al., 2012) et il est estimé qu'environ 50 % des cas d'Alzheimer seraient attribuables à des facteurs de risque modifiables, dont près de 20 % seraient associés à un faible niveau de scolarité (Barnes et Yaffe, 2011).

Bref, certaines personnes résisteraient mieux aux effets délétères de l'âge sur la cognition et des facteurs liés au style de vie pourraient intervenir à ce chapitre. Très peu d'études se sont toutefois spécifiquement penchées sur le lien entre de tels facteurs liés au style de vie et la variabilité du fonctionnement de la mémoire de travail. Par ailleurs, l'association entre les facteurs liés au style de vie et cette meilleure résistance ne renseigne pas sur les mécanismes neurobiologiques impliqués. Dans la prochaine section, les principales méthodes permettant d'investiguer ces mécanismes, ainsi que les principaux modèles explicatifs tentant de rendre

compte des bases cérébrales de ce phénomène seront définis avant de présenter les principales études empiriques s'étant intéressées à les tester.

### **1.3. Le concept de résilience**

Au gré des nombreux modèles proposés afin d'expliquer la variabilité interindividuelle caractérisant l'ampleur de l'impact du vieillissement sur le fonctionnement cognitif, plusieurs nomenclatures ont été utilisées. Dans le but d'éviter toute confusion, nous utiliserons dans le cadre de cette thèse le terme générique de résilience (Stern, Arenaza-Urquijo, et al., 2018) pour référer à ce phénomène de « protection » dans sa forme la plus générale, de même qu'à ses multiples manifestations, et ce, indifféremment de la nature des mécanismes sous-jacents qui sont postulés. Dans cette section, nous aborderons notamment les trois principaux modèles explicatifs tentant de rendre compte des substrats neuronaux de la meilleure résilience dont certaines personnes font preuve face aux effets néfastes du vieillissement, soit la réserve cognitive, la réserve cérébrale et la maintenance (Stern, Arenaza-Urquijo, et al., 2018), ainsi que les études phares qui se sont intéressées à les tester.

#### **1.3.1. Méthode d'investigation des mécanismes de la résilience**

Afin d'investiguer les mécanismes par lesquels une meilleure résilience pourrait s'opérer, les études ont dû reposer sur des techniques de neuro-imagerie. Parmi ces dernières s'inscrit l'imagerie par résonance magnétique (IRM; voir Annavarapu, Kathi et Vadla, 2019 pour une revue), qui permet, de manière non invasive et à relativement faible coût, d'obtenir de nombreuses mesures structurelles et fonctionnelles des tissus, notamment cérébraux, avec une excellente résolution spatiale (de l'ordre du millimètre). Cela en fait donc une méthode d'investigation de choix et particulièrement répandue pour l'étude des substrats de la résilience. Brièvement, cette technique repose sur les propriétés magnétiques des atomes d'hydrogène qui composent les molécules d'eau comprises dans les cellules du corps humain, ainsi que sur l'utilisation d'un champ électromagnétique externe puissant et d'ondes radio. D'un côté, le champ magnétique émis par le scanneur permet d'aligner les noyaux d'hydrogène, qui sont

autrement orientés de manière aléatoire, ce qui permet d'obtenir une magnétisation bien définie. Ensuite, des ondes radio sont alors utilisées pour perturber momentanément l'équilibre de la magnétisation, ce qui résulte alors en l'induction du signal de résonance magnétique qui peut être détecté par les récepteurs du scanner. Certaines séquences d'acquisition permettent par ailleurs de mesurer indirectement l'activité cérébrale grâce à l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf; voir Glover, 2011 pour une revue). Les différents processus cognitifs entraînent généralement une augmentation de l'activité des neurones, ce qui accroît la demande en énergie. En réponse à cette demande supplémentaire survient alors une augmentation du flux sanguin permettant d'accroître l'acheminement d'oxygène nécessaire à cette activité. Il se produit conséquemment une perturbation locale et momentanée du champ magnétique (réponse hémodynamique); l'hémoglobine non porteuse étant plus magnétique (paramagnétique) que celle qui est porteuse d'oxygène (diamagnétique), elle influence le champ magnétique entourant les globules rouges selon un gradient qui dépend de la concentration en hémoglobine oxygénée. Cette perturbation peut alors être captée par le scanner sous forme de signal BOLD (*Blood-Oxygen-Level Dependent*). La réponse hémodynamique se produit sur une échelle de temps relativement longue (de l'ordre de 3 à 6 secondes), ce qui appauvrit grandement la résolution temporelle. En contrepartie, l'IRMf a l'avantage d'offrir une excellente résolution spatiale (de l'ordre de quelques millimètres), ce qui permet d'obtenir une localisation très précise des structures activées par les processus cognitifs qui sont sollicités au moment de l'acquisition des données.

### **1.3.2. Modèles explicatifs de la résilience**

#### ***1.3.2.1. Réserve cognitive***

La réserve cognitive réfère globalement à la capacité du cerveau à adapter ses processus cognitifs dans le but d'atténuer l'impact du vieillissement cérébral ou des maladies du cerveau sur le fonctionnement cognitif. Cette capacité se refléterait, plus spécifiquement, par des différences interindividuelles dans l'organisation des réseaux ou des patrons d'activation cérébrale impliqués lors de tâches cognitives (Stern, Arenaza-Urquijo, et al., 2018). C'est donc cette variabilité dans le fonctionnement du cerveau qui expliquerait que certaines personnes sont

moins sensibles que d'autres aux effets délétères de l'âge sur la cognition (Stern, 2009; Stern, Arenaza-Urquijo, et al., 2018).

Deux principaux mécanismes ont été proposés afin de rendre compte des effets protecteurs attribués à la réserve cognitive : l'efficacité neuronale et la flexibilité neuronale. L'efficacité neuronale réfère à la capacité de l'organisme à réaliser une tâche cognitive avec un coût minimal d'activation cérébrale dans les régions primaires, c'est-à-dire qui sont typiquement recrutées pour la tâche. Selon ce principe, les individus avec une plus haute réserve auraient des activations cérébrales plus efficaces. Pour atteindre un même niveau de performance à une tâche, ils nécessiteraient donc un niveau moins élevé d'activation que ceux ayant une moindre réserve (Stern, 2002, 2009; Stern, Arenaza-Urquijo, et al., 2018). Les mécanismes de flexibilité neuronale permettraient quant à eux un recrutement accru de certaines régions primaires ou encore, lorsqu'il y a dépassement des capacités du réseau primaire, le recrutement de régions alternatives à celles qui sont typiquement activées (Stern, 2002, 2009; Stern, Arenaza-Urquijo, et al., 2018). L'efficacité et la flexibilité neuronales seraient des mécanismes indépendants qui pourraient intervenir à divers degrés chez un même individu; selon le type de tâche ou le niveau d'exigence. De nombreuses études de neuro-imagerie ont donc été menées dans le but d'investiguer ces potentiels mécanismes fonctionnels.

#### *1.3.2.1.1. Études en neuro-imagerie fonctionnelle*

La réserve cognitive est typiquement mesurée par le biais de techniques de neuro-imagerie fonctionnelle qui reflètent indirectement l'activité cérébrale (p. ex., IRMf). Avant tout, rappelons que la meilleure résilience aux effets du vieillissement sur la cognition a été associée à certains facteurs liés au style de vie (p. ex., scolarité, loisirs cognitivement stimulants), auxquels on réfère généralement en tant que *proxies* de réserve (indicateurs de réserve). Conséquemment, la majorité des études portant sur les mécanismes de la réserve cognitive se sont penchées à identifier les différences interindividuelles caractérisant les patrons d'activation cérébrale associés à ces *proxies*. Les résultats de ces études semblent confirmer l'existence des mécanismes d'efficacité et de flexibilité neuronale proposés bien que les conditions de leur mise en jeu respective demeurent à élucider.

D'une part, quelques études appuient l'hypothèse selon laquelle la réserve cognitive dépendrait de différences en matière d'efficacité neuronale. Ces études montrent que les individus avec des *proxies* de réserve plus élevés présentent moins d'activation dans les régions primaires, ou typiquement recrutées par la tâche, que ceux qui ont des *proxies* de réserve plus faibles. Par exemple, un tel profil suggérant une meilleure efficacité neuronale a été retrouvé lors d'une tâche de mémoire de travail qui demandait la mise à jour en continu de l'information stockée. Dans cette étude, une moins grande activation des régions inférieures droites du lobe frontal était associée à un plus haut score composite de réserve (Bartres-Faz et al., 2009). De plus amples études ont également montré des patrons d'activation similaires dans des tâches de mémoire épisodique (Sole-Padullas et al., 2009) et de compréhension verbale (Bosch et al., 2010).

D'autre part, certaines études en mémoire de travail rapportent des résultats où paraissent se combiner une utilisation plus efficace de certaines régions et le recrutement de régions alternatives. Par exemple, un niveau de scolarité plus élevé a été associé à une activation inférieure dans la région frontale gauche, en concomitance avec une activation plus importante au niveau du précuneus droit lors d'une tâche de mémoire de travail (Haut et al., 2005). Des patrons d'activation reflétant à la fois des activations moindres et des activations supérieures ont aussi été observés dans des tâches de mémoire épisodique (Scarmeas et al., 2003; Springer, McIntosh, Winocur et Grady, 2005).

En somme, très peu d'études sur les mécanismes fonctionnels de la résilience ont porté sur la mémoire de travail. Les rares études en neuro-imagerie fonctionnelle qui se sont intéressées à cette fonction tendent toutefois à appuyer le modèle de la réserve cognitive. Ces études indiquent la présence d'efficacité neuronale au niveau frontal chez les individus avec des *proxies* de réserve plus importants. L'une d'entre elles rapporte par ailleurs que l'efficacité frontale serait combinée à un recrutement additionnel au niveau du précuneus, suggérant une plus grande flexibilité neuronale concomitante dans certaines tâches de mémoire de travail. Les études semblent donc indiquer que l'efficacité et la flexibilité peuvent jouer un rôle, mais on ne connaît pas les conditions qui vont favoriser l'un ou l'autre de ces mécanismes.

Quelques modèles ont proposé que l'efficacité et la flexibilité pourraient opérer de manière différenciée selon le niveau de difficulté de la tâche (Reuter et Cappell, 2008; Steffener

et Stern, 2012). Ainsi, une meilleure réserve se manifesterait par des processus plus efficaces quand les tâches sont peu exigeantes en combinaison avec une meilleure capacité à recruter des régions alternatives lorsque les conditions sont plus difficiles. Si c'est le cas, les personnes avec des *proxies* de réserve plus élevés montreraient une moindre activation que celles avec des *proxies* plus faibles pour les tâches plus simples. En revanche, lors de la réalisation de tâches plus complexes, c'est-à-dire au moment où les capacités du réseau primaire seraient dépassées et que des ressources supplémentaires seraient requises pour y pallier, les personnes avec plus de réserve montreraient davantage d'activation. Bien que fort pertinente, cette hypothèse n'a, à notre connaissance, jamais été formellement testée. Cela peut effectivement représenter un défi de taille puisque, pour bien comprendre l'impact de l'accroissement du niveau de difficulté, il est important que la demande augmente de manière paramétrique et que les différences d'activation cérébrale qui lui sont associées soient préalablement identifiées. Peu de tâches de mémoire de travail répondent à ces critères. L'une d'entre elles est la tâche n-back (Braver et al., 1997). Elle consiste typiquement en la présentation d'une série de stimuli, soit visuospatiaux ou verbaux, pour laquelle le participant doit indiquer si le stimulus présenté est le même que celui présenté  $n$  position auparavant. Cela nécessite donc de la part du participant la mise à jour constante de l'information, l'un des processus de contrôle attentionnel qui sous-tend la mémoire de travail (Miyake et al., 2000). Cette tâche a l'avantage qu'elle permet une manipulation paramétrique de la difficulté en augmentant la quantité d'information devant être conservée et mise à jour mentalement. La tâche de n-back a par ailleurs fait l'objet de nombreux travaux et on en connaît bien les substrats neurofonctionnels. Ainsi, une méta-analyse réalisée par Owen, McMillan, Laird et Bullmore (2005) révèle notamment l'implication d'un large réseau fronto-pariétal bilatéral lors de la réalisation de tâches basées sur le paradigme n-back. En outre, il a été documenté qu'une augmentation paramétrique des activations des régions frontales (Braver et al., 1997; Jonides et al., 1997) et pariétales (Jonides et al., 1997) surviendrait avec l'augmentation du degré d'exigence de la tâche. En dépit de ces propriétés, cette tâche n'a été que très peu utilisée dans le contexte de la résilience et des mécanismes associés.

Enfin, bien que ces études montrent un lien entre des différences d'activation et un style de vie plus stimulant, elles n'ont pas vérifié si ces différences d'activation atténuent l'impact néfaste de l'âge sur le fonctionnement cognitif. Par conséquent, ces études ne permettent pas de

conclure à leur contribution pour supporter une meilleure résilience contre les effets du vieillissement sur le fonctionnement cognitif (Stern, 2017).

### ***1.3.2.2. Réserve cérébrale***

Le second modèle de résilience auquel nous nous intéresserons est celui de la réserve cérébrale. Katzman et al. (1988) furent parmi les premiers à avancer le concept de réserve cérébrale, après avoir observé la présence de marqueurs pathologiques associés à la maladie d'Alzheimer à l'autopsie de personnes qui présentaient un niveau de fonctionnement cognitif normal au moment du décès. Les auteurs ont alors remarqué que le cerveau de ces personnes était plus lourd et comprenait un plus grand nombre de neurones que celui de sujets contrôles. Cela les a amenés à soulever l'hypothèse que ces personnes avaient bénéficié d'un plus gros cerveau au départ, leur offrant ainsi une forme de réserve.

Le modèle de la réserve cérébrale postule donc que la résilience dont certaines personnes font preuve reposerait sur les variations interindividuelles qui concernent le capital neurobiologique, c'est-à-dire les variations dans les caractéristiques structurelles du cerveau telles que la taille, le volume de la substance grise, le nombre de neurones ou de synapses (Bartres-Faz et Arenaza-Urquijo, 2011; Katzman et al., 1988; Steffener et Stern, 2012; Stern, 2002, 2009; Stern, Arenaza-Urquijo, et al., 2018). Selon ce modèle, les manifestations cliniques de la pathologie ou du vieillissement normal n'apparaîtraient que lorsque la quantité de dommage cérébral excéderait un certain seuil (théorie du seuil; Katzman, 1993; Satz, 1993). Or, les personnes présentant un plus grand capital neurobiologique atteindraient ce seuil plus tardivement et pourraient donc perdre davantage de matière cérébrale avant que le déclin cognitif n'apparaisse.

Le capital neurobiologique, tel que défini ici, inclurait l'ensemble des caractéristiques structurelles du cerveau, à l'exception des marqueurs neuropathologiques contre lesquels la réserve cérébrale est supposée opérer (p. ex., plaques de bêta amyloïde, lésions vasculaires, etc.) (Cabeza et al., 2018; Stern, Arenaza-Urquijo, et al., 2018). Cette distinction est toutefois complexe puisque la pathologie et le vieillissement normal ont le potentiel d'affecter les mêmes structures présumées être impliquées dans la résilience (Stern, Arenaza-Urquijo, et al., 2018). Il

peut donc y avoir facilement confusion entre effets de réserve cérébrale vs absence de pathologie ou d'effet cérébral du vieillissement (qui réfère plutôt à la notion de maintenance comme nous le verrons plus loin). Le modèle de la réserve cérébrale est établi en tant que modèle passif, c'est-à-dire que le capital neurobiologique est défini comme une entité fixe qui n'est pas affectée par l'environnement et qui ne constituerait pas une tentative d'adaptation du cerveau en présence d'une atteinte à son intégrité. Cette distinction est particulièrement importante lors de l'opérationnalisation du concept de réserve cérébrale. Un marqueur valide de réserve cérébrale pourrait donc être indépendant des effets de la pathologie ou du vieillissement. Il pourrait par exemple s'agir du volume cérébral mesuré antérieurement aux effets de la pathologie ou du vieillissement, ou si une telle mesure *a priori* n'est pas disponible, le volume intracrânien pourrait fournir une alternative pertinente, puisqu'il s'agit d'une mesure stable qui refléterait adéquatement le volume cérébral prémorbide (Sargolzaei et al., 2015; Stern, Arenaza-Urquijo, et al., 2018).

#### *1.3.2.2.1. Études en neuro-imagerie structurelle*

La réserve cérébrale est typiquement mesurée à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique structurelle. Quelques études se sont ainsi intéressées à l'utilisation du volume intracrânien ou de la circonférence de la tête en tant qu'estimations du volume cérébral prémorbide afin de prédire le fonctionnement cognitif. Par exemple, une étude a montré l'association entre la taille du crâne et l'intelligence, ainsi que le fonctionnement cognitif global et la vitesse de traitement de l'information chez un groupe de participants âgés sans trouble cognitif (Tisserand, Bosma, Van Boxtel et Jolles, 2001). Mori et al. (1997) avait également montré une telle association entre le volume intracrânien et l'intelligence chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Plus récemment Farias et al. (2012) ont montré que le volume intracrânien était associé aux performances sur le plan de la mémoire sémantique, des fonctions exécutives et des habiletés spatiales, et ce, indépendamment du volume cérébral actuel dans un groupe de participants incluant à la fois des participants cognitivement sains, atteints de troubles cognitifs légers ou de démence.



Cela dit, comme les résultats des études épidémiologiques ont relevé que certains facteurs liés au style de vie seraient associés à un meilleur fonctionnement cognitif qu'escompté, certains auteurs ont plutôt choisi d'investiguer les relations entre les caractéristiques structurelles du cerveau de personnes âgées en santé et les *proxies* de réserve. Malgré le fait que l'hypothèse de la réserve cérébrale assume que les différences structurelles représentent un capital non modifiable par l'environnement ou le style de vie, certaines études ont montré qu'un score de *proxies* de réserve élevé pouvait être associé à un plus grand volume cérébral global (Foubert-Samier et al., 2012; Sole-Padulles et al., 2009), à la présence dans certaines régions du cerveau d'un plus grand volume de substance grise (Arenaza-Urquijo et al., 2013; Bartres-Faz et al., 2009; Foubert-Samier et al., 2012) ou d'une épaisseur corticale plus importante (Liu et al., 2012).

Bref, les études qui se sont intéressées au modèle de la réserve cérébrale offrent un appui partiel à ce dernier, puisqu'elles suggèrent l'implication de différences structurelles quant à la variabilité interindividuelle qui caractérise le fonctionnement cognitif au cours du vieillissement. En effet, on retrouve quelques études qui montrent une association entre un volume cérébral prémorbide estimé plus important et un meilleur fonctionnement cognitif. Cette approche paraît prometteuse pour tester le modèle de la réserve cérébrale. Toutefois, la majorité des études rapportées incluait une certaine proportion de personnes âgées souffrant de démence et il est possible que leurs conclusions ne se transposent pas au vieillissement normal. Par ailleurs, plusieurs études ont montré que des *proxies* de réserve étaient positivement associés au volume cérébral dans certaines régions. Ces résultats soulèvent donc une certaine remise en question quant au postulat d'invariabilité face aux facteurs environnementaux qui a initialement été posé par ce modèle. Ces résultats sont néanmoins à interpréter avec précaution puisque, étant de nature transversale, ils pourraient autant refléter un plus grand capital neurobiologique (réserve cérébrale) que l'absence de perte neuronale en réponse à la pathologie ou au vieillissement normal (voir le concept de maintenance cérébrale décrit dans la prochaine section). Compte tenu de cette intrication multifactorielle, cette approche a récemment été critiquée par le groupe de travail sur la réserve, la résilience et les facteurs de protection (Stern, Arenaza-Urquijo, et al., 2018).

### ***1.3.2.3. Maintenance cérébrale***

Alors que les modèles de la réserve s'intéressent aux différences cérébrales permettant de mieux résister à l'impact de la pathologie ou du vieillissement cérébral sur le fonctionnement cognitif, le modèle de la maintenance cérébrale postule plutôt la présence de différences interindividuelles dans l'accumulation des marqueurs pathologiques associés aux maladies neurodégénératives ou au vieillissement (Cabeza et al., 2018; Nyberg, Lovden, Riklund, Lindenberger et Backman, 2012; Stern, Arenaza-Urquijo, et al., 2018). Cette préservation de la santé cérébrale se ferait par le biais de mécanismes de réparation et de renouvellement et serait associée à la présence de facteurs génétiques ou environnementaux favorables qui restent cependant à être identifiés. Selon cette hypothèse, et contrairement au modèle de la réserve cérébrale, les différences interindividuelles dans l'accumulation de pathologie cérébrale seraient donc en partie tributaires de l'expérience. Au final, selon ce modèle, c'est la relative absence de pathologie liée à l'âge qui permettrait de conserver un bon fonctionnement cognitif en dépit du vieillissement.

#### ***1.3.2.3.1. Études en neuro-imagerie structurelle***

La maintenance cérébrale est elle aussi typiquement mesurée à l'aide d'imagerie par résonance magnétique structurelle. Quelques rares études longitudinales réalisées dans le vieillissement normal tendent à appuyer la contribution de la maintenance pour expliquer les différences de résilience aux effets du vieillissement sur la cognition. Une seule étude dans ce domaine a toutefois porté sur la mémoire de travail. En effet, Charlton, Schiavone, Barrick, Morris et Markus (2010) ont montré que le déclin de la mémoire de travail après une période de deux ans était relié à une diminution de l'intégrité de la substance blanche sur cette même période. D'autres études, cette fois dans le domaine de la mémoire épisodique, ont montré des résultats similaires. Par exemple, il a été montré que des participants qui présentaient le moins de déclin sur le plan de la mémoire épisodique après une période de quatre ans étaient également ceux qui présentaient le moins d'atrophie hippocampique (Gorbach et al., 2017). Ces résultats vont dans le même sens que ceux rapportés par Persson et al. (2012), qui ont mis en lumière une relation positive entre l'ampleur de l'atrophie hippocampique sur une période de six ans et

l'ampleur du déclin de la mémoire épisodique mesuré sur deux décennies. Il est à noter que, bien qu'intéressantes, ces études ne renseignent toutefois pas sur les facteurs interindividuels ou environnementaux associés à cette meilleure préservation de l'intégrité du cerveau.

Certaines études transversales viennent cela dit ajouter à ces dernières études en renseignant sur la contribution possible de facteurs liés à un style de vie plus stimulant. Par exemple, il a été montré que certains indicateurs de réserve seraient associés à une plus petite perte de volume de la substance grise (Rzezak et al., 2015) et de l'épaisseur corticale (Olsen et al., 2015) au niveau régional, à une accumulation moindre de bêta amyloïde (Landau et al., 2012; Wirth, Haase, Villeneuve, Vogel et Jagust, 2014), ainsi qu'à une meilleure intégrité de la substance blanche (Luk, Bialystok, Craik et Grady, 2011; Wirth et al., 2014). Quelques études, possiblement en raison de différences méthodologiques (p. ex., au niveau des mesures d'intégrité employées, des indicateurs de style de vie utilisés ou des caractéristiques des participants inclus), ont toutefois rapporté des résultats opposés, indiquant notamment la présence d'une intégrité de la substance blanche inférieure (Arenaza-Urquijo et al., 2011; Gold, Johnson et Powell, 2013), et d'un effet d'âge plus prononcé sur la diminution de l'intégrité de la substance blanche (Vaque-Alcazar et al., 2017).

Dans l'ensemble, les études ayant investigué le modèle de la maintenance cérébrale tendent à appuyer son rôle en tant que facteur de résilience au cours du vieillissement. D'une part, quelques études mettent en lumière la variabilité interindividuelle caractérisant les changements cérébraux et établissent clairement un lien entre l'ampleur du déclin cognitif et la magnitude des altérations cérébrales liées au vieillissement. D'autre part, certaines études transversales suggèrent que des facteurs liés au style de vie pourraient contribuer au maintien de l'intégrité des tissus cérébraux. Bien que ces études soient d'une grande importance pour appuyer la notion de maintenance, aucune d'entre elles ne permet d'établir clairement un lien entre les facteurs environnementaux, l'absence de pathologie liée au vieillissement et les bienfaits sur le fonctionnement cognitif. Par ailleurs, la plupart de ces études ont porté sur le volume cérébral et, étant de nature transversale, elles ne permettent pas de départager l'influence de facteurs de maintien vs de réserve. Seules les études qui se sont penchées sur l'intégrité de la substance blanche paraissent être en mesure de répondre à cette question du fait qu'il s'agit d'un marqueur fortement associé au vieillissement normal, et qui est exempt de l'influence directe

de facteurs de réserve cérébrale. Cela dit, ces études n'ont, encore une fois, pas examiné le lien entre la meilleure préservation de l'intégrité cérébrale (ou l'absence de pathologie) et le meilleur fonctionnement cognitif, notamment sur le plan de la mémoire de travail. Elles ne permettent donc pas de se prononcer quant à leur contribution face à la résilience au cours du vieillissement.

#### **1.4. Résumé des connaissances sur la résilience au cours du vieillissement normal et questions à élucider**

En résumé, nous nous intéressons dans le cadre de cette thèse aux principaux modèles tentant d'expliquer la meilleure résilience aux effets de l'âge sur la cognition dont certaines personnes font preuve et qui suscitent un intérêt marqué dans le domaine de la recherche sur le vieillissement, soit la réserve cognitive, la réserve cérébrale et la maintenance. Alors que les modèles de la réserve postulent tous deux que la résilience serait en fait soutenue par la présence de différences cérébrales, soient structurelles ou fonctionnelles, qui permettraient d'atténuer ou de compenser le déclin cognitif en présence de marqueurs pathologiques ou d'altérations associées au vieillissement (Katzman, 1993; Stern, 2009; Stern et al., 2018a), le modèle de la maintenance propose que certains individus sont plus résilients en raison d'une absence de pathologie ou d'altération cérébrale liée au vieillissement (Cabeza et al., 2018; Stern, Arenaza-Urquijo, et al., 2018).

Bien que la résilience repose nécessairement sur des bases neurobiologiques, il existe encore assez peu d'études qui portent sur ces dernières. Dans l'ensemble, un appui est trouvé essentiellement pour les modèles de la réserve cognitive et de la maintenance cérébrale, les résultats concernant la réserve cérébrale étant quelque peu moins convaincants. Certains éléments sont ainsi relativement bien démontrés : il semble qu'un style de vie stimulant puisse être globalement associé à la fois à des différences interindividuelles sur le plan du fonctionnement cérébral, ainsi que sur le plan de la structure du cerveau, et ce, bien que l'on connaisse encore mal la nature précise de ces différences (efficacité vs flexibilité des activations cérébrales; plus grands volumes cérébraux à la base vs meilleure préservation de l'intégrité des tissus). Plusieurs questions restent par ailleurs à être élucidées pour mieux comprendre 1) le rôle des facteurs liés au style de vie quant à la mise en place des mécanismes de résilience, 2) la

compréhension des interactions possibles entre les mécanismes fonctionnels et structurels de la résilience et 3) la façon dont ces mécanismes favorisent cette résilience face aux effets du vieillissement normal sur le fonctionnement cognitif.

Notamment, du point de vue des corrélats fonctionnels, les études ont montré parfois de l'efficacité parfois de la flexibilité. Or le type de mécanisme impliqué (efficacité vs flexibilité) pourrait dépendre de l'augmentation du degré de difficulté de la tâche qui, lorsqu'il occasionne le dépassement des capacités du réseau cérébral habituellement activé, conduirait au recrutement additionnel des régions primaires ou encore au recrutement de régions alternatives. Cependant, très peu d'études ont examiné le potentiel impact du niveau de difficulté quant au type de mécanisme fonctionnel mis en place.

Concernant les études sur les corrélats structurels, la grande majorité a porté sur les différences de volume de la substance grise alors que les changements de la substance blanche représentent un marqueur crucial du vieillissement cognitif et qu'ils pourraient aussi rendre compte des changements de la mémoire de travail. De plus, les différences de volume de la substance grise associées au style de vie ne permettent pas de départager entre effet de réserve et effet de maintenance. En effet, un plus grand volume mesuré à un moment donné pourrait refléter un plus grand volume initial (réserve cérébrale), mais pourrait aussi refléter une atrophie moindre (maintenance). En revanche, ce problème ne se pose pas pour les changements sur le plan de l'intégrité de la substance blanche puisqu'ils ne sont pas présents chez le sujet jeune et ne peuvent donc pas contribuer à la réserve cérébrale.

Quant à l'interaction possible des mécanismes fonctionnels et structurels, très peu d'études ont évalué ces deux types de mécanismes au sein d'un même échantillon. Ces dernières montrent cependant à la fois des différences cérébrales structurelles et fonctionnelles en relation avec les *proxies* de réserve (Arenaza-Urquijo et al., 2013; Bartres-Faz et al., 2009; Sole-Padullas et al., 2009). Il est donc envisageable que la résilience puisse reposer à la fois sur ces deux types de différences. Cela dit, ces dernières pourraient ne pas contribuer à parts égales aux capacités de résilience, pourraient entretenir des relations de causalité différentes ou encore pourraient être interdépendantes. Par exemple, Bartres-Faz et al. (2009) a montré que la relation entre des *proxies* de réserve et la meilleure efficacité neuronale dans la région frontale disparaissait lorsqu'on covariait pour le volume de substance grise. Ces résultats peuvent ainsi suggérer que

la plus grande efficacité observée chez les personnes ayant un niveau de réserve élevé pourrait être expliquée par la présence d'un plus grand volume de substance grise dans la même région.

Une question fondamentale qui reste par ailleurs à être élucidée concerne le fait que la grande majorité des études qui se sont intéressées à l'identification des bases cérébrales de la résilience s'est basée sur des approches corrélationnelles. Ainsi, ces études se sont essentiellement affairées à montrer l'association entre les facteurs liés au style de vie (*proxies* de réserve) et la présence de différences cérébrales structurelles ou fonctionnelles, sans toutefois vérifier si ces dernières permettent effectivement d'atténuer les effets négatifs de l'âge sur le fonctionnement cognitif. Ces études ont donc permis de montrer l'association entre un style de vie plus stimulant et la présence de différences cérébrales. Toutefois, elles ne soutiennent qu'indirectement la notion de résilience. En effet, ces études ne démontrent pas que ce sont ces différences cérébrales qui protègent des effets du vieillissement cognitif. Cet élément est pourtant un critère essentiel afin de confirmer qu'il s'agit bien de mécanismes de résilience. Par définition, la résilience représente le fait de conserver un meilleur niveau de fonctionnement cognitif que ce qui serait attendu pour l'âge. Cela veut donc dire qu'un mécanisme cérébral proposé comme étant celui qui sous-tend cette résilience devrait, lorsque présent, réduire l'effet néfaste de l'âge, ou de la pathologie, sur le fonctionnement cognitif (Stern, 2017). À ce chapitre, les analyses de modération pourraient s'avérer particulièrement utiles dans le but de démontrer l'effet « protecteur » attribué aux mécanismes de résilience. En effet, les analyses de modération examinent statistiquement la présence d'une interaction entre deux variables afin de prédire une troisième variable, ou dit autrement elles examinent si la relation entre deux variables diffère selon la valeur d'une troisième variable dite modératrice. Pour l'instant, seules quelques études ont utilisé une telle approche, et les résultats sont prometteurs. Par exemple, trois études montrent que le degré de connectivité fonctionnelle, au sein des réseaux de contrôle cognitif (p. ex., frontopariétal, saillance, cortex fronto-médian), modère la relation entre la cognition et les indicateurs de dégénérescence neuronale, les changements de la substance blanche ou encore l'hypométabolisme (Benson et al., 2018; Franzmeier et al., 2017; Stern, Gazes, Razlighi, Steffener et Habeck, 2018). En particulier, ces études suggèrent qu'une plus grande connectivité fonctionnelle permettrait d'atténuer l'effet négatif de la pathologie sur la cognition. Au niveau structurel, les études ayant employé des analyses de modération se limitent essentiellement à

investiguer l'effet modérateur de *proxies* de réserve sur la relation entre un marqueur pathologique donné et le fonctionnement cognitif (Baker et al., 2017; Steffener et al., 2014). Une telle approche permet de renforcer le rôle d'un style de vie stimulant quant à la résilience face aux effets du vieillissement sur la cognition, mais ne renseigne encore une fois pas sur les bases neurobiologiques sous-tendant les effets modérateurs de l'indicateur de réserve.

Finalement, la plupart des études antérieures portant sur les mécanismes de la résilience ont reposé sur l'utilisation de tâches de mémoire épisodique et très peu ont considéré les fonctions exécutives ou encore la mémoire de travail. Pourtant, cette dernière fonction serait particulièrement sensible aux effets d'âge, notamment de par sa susceptibilité particulière aux lésions de la substance blanche et à l'atrophie de la substance grise des lobes frontaux. Vu son implication majeure quant à de nombreuses fonctions cognitives sollicitées au quotidien, il est crucial de pouvoir identifier les mécanismes de résilience qui supportent la préservation du fonctionnement de la mémoire de travail au cours du vieillissement. Dans l'optique de parvenir à remplir cet objectif, l'utilisation du paradigme n-back (Braver et al., 1997), en tant que tâche de mémoire de travail, paraît particulièrement adaptée à l'étude des mécanismes fonctionnels de la résilience par l'entremise de l'IRMf, puisqu'elle permet la manipulation paramétrique du niveau d'exigence de la tâche. Par ailleurs, cette tâche a l'avantage majeur que les patrons d'activation fonctionnelle qui lui sont associés sont très bien documentés, facilitant donc l'interprétation de potentielles différences interindividuelles selon leur survenue au sein du réseau primaire ou de régions alternatives.

## **1.5. Objectifs et hypothèses de recherche**

L'objectif général de cette thèse est de contribuer à l'identification des corrélats neurobiologiques associés à une meilleure résilience face aux effets délétères du vieillissement normal sur le cerveau et la mémoire de travail, en faisant appel à l'IRM et l'IRMf. Bien que plusieurs modèles théoriques aient été proposés pour expliquer les mécanismes sous-tendant ce phénomène, les résultats des études de neuro-imagerie réalisées dans le vieillissement normal demeurent fragmentaires et les résultats ne permettent pas de tirer des conclusions claires quant aux mécanismes neurobiologiques potentiellement impliqués.

### **1.5.1. Article 1 : Bases cérébrales et neurofonctionnelles de la réserve dans le vieillissement normal**

**1.5.1.1. Objectifs.** L'objectif de cet article est de présenter l'état des connaissances quant aux différences cérébrales associées à une meilleure résilience contre les effets néfastes du vieillissement sur la cognition, sous l'angle des modèles de la réserve cérébrale et de la réserve cognitive, puis d'établir un parallèle entre ces différences et les mécanismes sollicités lors d'entraînements cognitifs dans le but de susciter une réflexion quant au potentiel qu'auraient de telles interventions afin de favoriser la mise en place de cette meilleure résilience.

### **1.5.2. Article 2 : Relations entre le nombre d'années de scolarité, le volume régional de la substance grise et l'activité cérébrale associée à la mémoire de travail chez des personnes âgées en santé**

**1.5.2.1. Objectifs.** L'objectif principal de cette étude est de déterminer si la scolarité est associée à une diminution ou à une augmentation des activations associées à la mémoire de travail. Un deuxième objectif est d'examiner si l'effet de la scolarité sur les activations varie selon le degré d'exigence de la tâche, reflété soit par la quantité d'information devant être mise à jour en mémoire de travail ou encore par l'âge des participants. Un troisième objectif est d'identifier les différences volumétriques régionales en fonction de la scolarité et de déterminer, en cohérence avec le modèle de la maintenance cérébrale, si la scolarité réduit l'effet de l'âge sur le volume régional de la substance grise. Enfin, un dernier objectif est d'explorer la possible relation entre les différences fonctionnelles et les différences structurelles retrouvées en lien avec la scolarité. Pour cela, 32 participants âgés de 60 à 84 ans prendront part à un examen par IRM afin d'acquérir des mesures du volume régional de la substance grise, ainsi qu'à un examen par IRMf lors de la réalisation d'une tâche de type n-back comprenant un gradient de difficulté.

**1.5.2.2. Hypothèses.** Il est attendu, d'une part, qu'un haut niveau de scolarité soit associé à de plus amples activations fonctionnelles lors d'une tâche de mémoire de travail, alors qu'un



niveau de scolarité plus faible serait associé à des activations inférieures. D'autre part, il est attendu que le type de différences d'activations liées à la scolarité dépende du degré d'exigence, de sorte que des suractivations seraient davantage manifestes dans les conditions plus difficiles ou encore chez les participants plus âgés. Par ailleurs, il est attendu qu'un niveau de scolarité plus élevé soit associé à un plus grand volume régional de la substance grise, et ce, en dépit de l'effet négatif de l'âge sur le volume cérébral. Enfin, il est attendu de retrouver un certain degré de corrélation entre les différences fonctionnelles et structurelles liées à la scolarité.

### **1.5.3. Article 3 : Une activation cérébrale plus flexible et plus efficace sous-tend la réserve cognitive chez des personnes âgées**

**1.5.3.1. Objectifs.** L'objectif de cette étude est d'approfondir les recherches menées dans le cadre de l'étude précédente (article 2) en identifiant encore une fois les différences cérébrales fonctionnelles associées à la scolarité lors d'une tâche de mémoire de travail, mais cette fois-ci en axant spécifiquement sur les mécanismes posés d'efficacité et de flexibilité neuronale. Un ajout majeur aux objectifs de cette seconde recherche était par ailleurs de documenter l'effet protecteur des mécanismes d'efficacité et de flexibilité face aux effets négatifs de l'âge sur la performance en mémoire de travail, et ce, en faisant appel à une méthode statistique de modération. Pour cela, 41 nouveaux participants âgés de 65 à 88 ans réaliseront une tâche de type n-back comprenant un gradient de difficulté alors qu'ils sont dans l'appareil d'IRM, dans le but de mesurer les activations liées à la tâche.

**1.5.3.2. Hypothèses.** Il est attendu que les patrons d'activation associés à la scolarité diffèrent selon le niveau d'exigence de la tâche, c'est-à-dire que des activations plus efficaces sont attendues dans la condition moins exigeante, alors que des activations nouvelles ou plus importantes sont attendues dans la condition plus exigeante. Par ailleurs, nous faisons l'hypothèse que les différences d'activation associées à la scolarité atténueront les effets néfastes de l'âge sur la performance lors de la tâche de mémoire de travail.

#### **1.5.4. Article 4 : Un style de vie stimulant favorise la maintenance contre l'accumulation des lésions de la substance blanche au cours du vieillissement**

**1.5.4.1. Objectifs.** L'objectif de cette étude est d'examiner si la présence d'un style de vie stimulant est associée à une meilleure intégrité de la substance blanche chez des aînés cognitivement normaux, puis de mesurer si ce meilleur maintien explique les différences interindividuelles en mémoire de travail. Un examen par IRM permettra de mesurer le volume de lésions de la substance blanche chez 41 participants âgés de 65 à 88 ans. Ces participants effectueront aussi une tâche de mémoire de travail de type n-back et compléteront un questionnaire mesurant leur niveau d'engagement dans des activités stimulantes.

**1.5.4.2. Hypothèses.** Il est attendu qu'un score composite reflétant un style de vie plus stimulant soit associé à moins de lésions de la substance blanche et que ce score modèrera la relation entre l'âge et le volume des lésions de la substance blanche. Nous nous attendons ainsi à retrouver moins de lésions de la substance blanche chez les participants engagés dans un style de vie hautement stimulant que ce qui est prédit par l'âge. Par ailleurs, il est attendu que les participants présentant un plus faible volume de lésions de la substance blanche auront de meilleures performances en mémoire de travail que ce qui est attendu pour leur âge.

## **Chapitre II**

### **Article 1 : Bases cérébrales et neurofonctionnelles de la réserve dans le vieillissement normal**



## **Bases cérébrales et neurofonctionnelles de la réserve dans le vieillissement normal**

Cerebral and neurofunctional bases of reserve in normal aging

G. Ducharme-Laliberté (Étudiant de 3e cycle)<sup>ab</sup>, B. Boller PhD (Stagiaire postdoctoral)<sup>b</sup>, S. Belleville PhD (Directrice de la recherche, Professeure titulaire)<sup>ab</sup>

<sup>a</sup> Département de psychologie, université de Montréal, Montréal, Québec, Canada, <sup>b</sup> Centre de recherche, institut universitaire de gériatrie de Montréal, 4565, chemin Queen Mary, Montréal, Québec, H3W 1W5, Canada

**Publié dans :** *Neurologie Psychiatrie Gériatrie* (2014), 15(87), 164-168.

doi : 10.1016/j.npg.2014.10.010

## 2.1. Résumé

La sensibilité aux effets cliniques des lésions cérébrales varie d'un individu à l'autre. Cette variabilité interindividuelle s'expliquerait par des degrés distincts de réserve, c'est-à-dire des différences cérébrales qui amortiraient ou compenseraient les effets du vieillissement. Cet article présente une synthèse des études de neuroimagerie sur les bases cérébrales de la réserve. Au niveau structurel, une réserve élevée est associée à des volumes cérébraux supérieurs dans les régions temporales, frontales et cingulaires. Au niveau fonctionnel, une réserve élevée est associée à une plus grande efficacité neuronale et à la présence de mécanismes cérébraux de compensation. Ces différences semblent s'apparenter aux modifications cérébrales observées après certaines interventions cognitives, suggérant l'implication de mécanismes cérébraux similaires.

**Mots clés :** réserve; entraînement cognitif; vieillissement normal; neuroimagerie

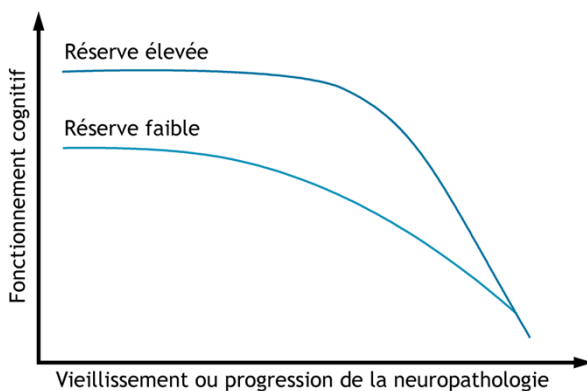
## Summary

The sensitivity to clinical effects of brain lesions varies from one individual to another. This interindividual variability could be explained by distinct degrees of reserve, i.e. cerebral differences that would minimize or compensate aging effects. This article presents a summary of neuroimaging studies of cerebral bases of reserve. Structurally, high reserve is associated with higher brain volumes in temporal, frontal and cingulate regions. Functionally, high reserve is associated with greater neuronal efficiency and the presence of cerebral compensation mechanisms. These differences seem to approximate the anatomical and functional changes observed after cognitive interventions, suggesting that similar brain mechanisms would be involved.

**Keywords:** reserve; cognitive training; normal aging; neuroimaging

## 2.2. Introduction

Le vieillissement s'accompagne d'un affaiblissement général des performances cognitives. Pourtant, les effets du vieillissement sur la cognition sont extrêmement variables d'un individu à l'autre [1]. Alors que certaines personnes voient leur fonctionnement cognitif se détériorer avec l'âge, d'autres semblent résister remarquablement bien à ces effets. Le concept de réserve a été proposé afin de rendre compte de cette variabilité interindividuelle. Certaines personnes présenteraient une forme de résilience aux effets du vieillissement ou aux conséquences de maladies cérébrales telles que les maladies neurodégénératives (Figure 2-1) [2-6]. Cette forme de résilience serait liée à des différences au niveau de la structure ou de l'organisation fonctionnelle du cerveau et permettrait d'amortir ou de compenser les dysfonctionnements occasionnés par certaines atteintes cérébrales [5-7]. Par ailleurs, cette variabilité structurelle et fonctionnelle serait elle-même associée à des différences sur le plan du niveau d'éducation formelle, du type d'occupation professionnelle ou du degré général de stimulation cognitive reçue au cours de la vie. Ces variables associées au style de vie ont donc été souvent considérées comme des *indicateurs* de réserve.

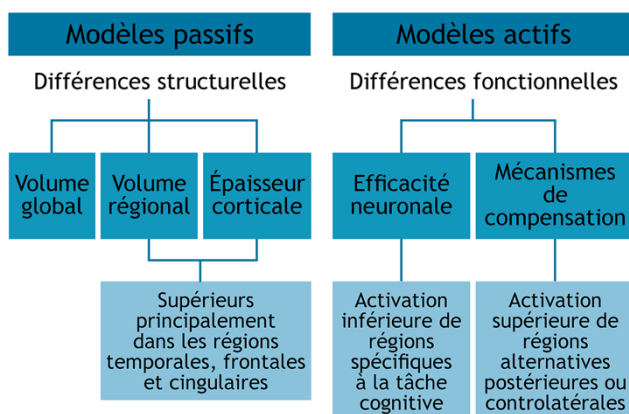


**Figure 2-1.** Schéma adapté de Stern [6] illustrant l'évolution du fonctionnement cognitif, en fonction du vieillissement ou de la progression de la neuropathologie, pour différents degrés de réserve.

Bien que le concept de réserve ait suscité un vif intérêt auprès de la communauté scientifique comme en témoigne le nombre de travaux scientifiques publiés sur ce sujet ces dix dernières années, les mécanismes neurobiologiques de cette forme de protection cérébrale sont

encore peu connus. Le fait de mieux comprendre la façon dont la réserve agit sur la structure et sur le fonctionnement du cerveau pourrait contribuer aux approches préventives ou visant à favoriser un meilleur vieillissement cérébral. Cet article présente une synthèse des travaux de neuroimagerie dans le vieillissement normal sur la question de l'identification des bases cérébrales de la réserve. Plus précisément, les études mettant en évidence des différences cérébrales associées aux indicateurs de réserve seront exposées. Par ailleurs, un intérêt particulier sera également porté aux études rapportant des modifications cérébrales consécutives à des entraînements cognitifs chez les personnes âgées saines puisque ces interventions seraient susceptibles de solliciter des mécanismes similaires à ceux de la réserve. Ces études seront discutées en fonction des deux grands types de modèles théoriques de la réserve (Figure 2-2). Selon les *modèles passifs*, la réserve agirait par le biais de changements sur le plan structurel. Certains auteurs ont également proposé le terme de réserve cérébrale pour référer à cette forme de réserve. Selon les *modèles actifs*, la réserve déterminerait des différences neurofonctionnelles en termes de connectivité ou d'activation et le terme de réserve active a été proposé pour référer aux changements fonctionnels sous-tendant la réserve. Ces deux types de réserve seront présentés ici. Par ailleurs, le terme générique de *réserve* sera utilisé afin de référer à ce phénomène de résilience dans sa globalité ou quand les deux types de réserve paraissent impliqués dans les effets observés.

## Modèles de la réserve



**Figure 2-2.** Schéma récapitulatif des principaux types de réserve en fonction de leurs effets sur le cerveau.

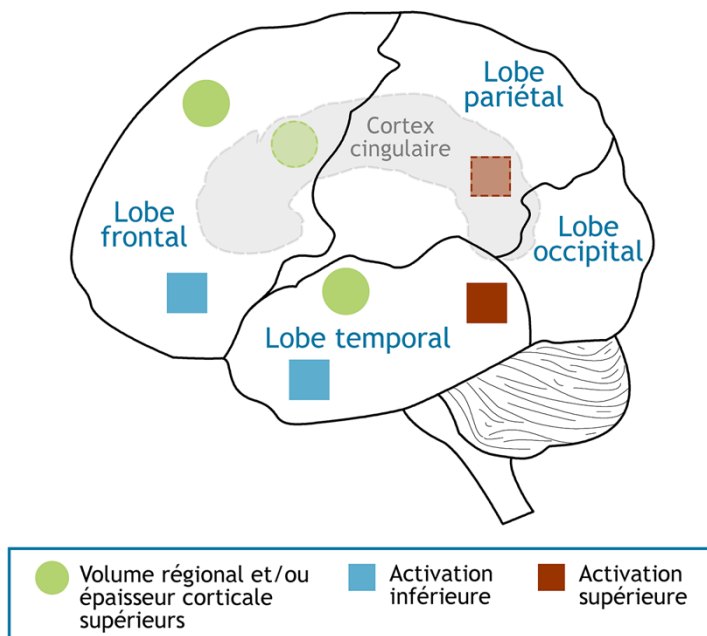


### **2.3. Les modèles passifs de la réserve ou réserve cérébrale**

Selon les modèles passifs de la réserve, les caractéristiques structurelles du cerveau telles que sa taille, le volume de la substance grise ou le nombre de neurones varieraient d'un individu à l'autre et cette variabilité déterminerait des différences sur le plan de la réserve. Les manifestations cliniques de la pathologie ou du vieillissement normal n'apparaîtraient que lorsque la quantité de dommage cérébral excèderait un certain seuil (théorie du seuil) [7]. Or, une personne ayant initialement une grande quantité de neurones ou un grand volume de substance cérébrale pourrait tolérer des pertes cérébrales plus importantes qu'une personne avec des quantités initiales de neurones ou des volumes inférieurs avant que n'apparaissent des déficits fonctionnels [5].

Plusieurs études en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) se sont intéressées aux différences dans les caractéristiques structurelles des cerveaux de personnes âgées saines en fonction des différences sur le plan des indicateurs de réserve. Les études s'intéressant au volume cérébral global (c.-à-d. la somme des volumes de substance grise et de substance blanche corrigée pour le volume intracrânien) ont rapporté des résultats assez divergents. Par exemple, un score composite élevé de réserve combinant le niveau de scolarité et le type d'occupation professionnelle au cours de la vie était associé à un plus grand volume cérébral global [8]. Une autre étude a montré qu'un niveau élevé de scolarité était associé à un volume cérébral global important. Néanmoins, dans cette même étude, aucune association n'était retrouvée entre le volume global et le type d'occupation professionnelle ou de loisirs au cours de la vie [9]. D'autres auteurs s'intéressant aux effets de l'éducation sur le volume cérébral global n'ont retrouvé aucune association avec le niveau de scolarité [10]. La divergence de ces résultats pourrait s'expliquer par l'utilisation d'une mesure globale du volume cérébral. D'autres études en IRM ont utilisé des mesures permettant de quantifier des différences régionales au niveau de la substance grise à savoir la voxel-based morphometry (VBM) et l'épaisseur corticale. Les études en VBM ont montré qu'un score élevé de réserve était associé à un volume important de substance grise dans les régions temporopariétales et frontales [9], au niveau du gyrus temporal supérieur droit, du cortex insulaire gauche et des gyri cingulaires antérieurs droit et gauche [11], ou au niveau des gyri frontaux supérieur droit et médian gauche et du lobule pariétal inférieur

gauche [12]. Une étude s'intéressant à l'épaisseur corticale rapporte des résultats assez similaires à ceux retrouvés en VBM. Le gyrus temporal transverse, l'insula et l'isthme du cortex cingulaire étaient plus épais chez les personnes âgées saines avec une réserve élevée [13]. Néanmoins, ces précédents résultats sont à contraster avec ceux d'une étude indiquant qu'un haut niveau de scolarité était associé à la présence d'un cortex plus fin au niveau des régions occipitales latérales droites, temporales moyennes droites et entorhinales gauches [10]. Malgré certains résultats contradictoires, la majorité des études s'intéressant aux différences structurales en fonction des indicateurs de réserve dans le vieillissement normal étayent les modèles passifs de la réserve. Les individus engagés dans un style de vie stimulant présenteraient un plus grand volume cérébral et une épaisseur corticale plus importante de certaines régions pour compenser les modifications qui accompagnent le vieillissement normal. Ces études abondent davantage dans le sens de l'existence de différences régionales associées aux indicateurs de réserve, plutôt que pour la présence de différences qui se reflètent de façon homogène sur l'ensemble du cerveau. Les régions temporales, frontales et cingulaires seraient les régions les plus sensibles aux indicateurs de réserve (Figure 2-3).



**Figure 2-3.** Représentation schématique des différences structurales et fonctionnelles associées à la réserve et de leurs localisations.

## 2.4. Les modèles actifs de la réserve ou réserve cognitive

Selon les modèles actifs de la réserve, l'organisation synaptique ou l'activation des régions ou des réseaux cérébraux varieraient d'un individu à l'autre. Les personnes ayant une réserve élevée feraient un usage plus efficace et plus flexible des réseaux neuronaux impliqués dans le fonctionnement cognitif et seraient plus aptes à recruter des réseaux compensatoires en présence de dommages cérébraux afin de maintenir un niveau de performance fonctionnel [5]. L'étude des différences au niveau des patterns d'activation cérébrale lors de la réalisation de tâches cognitives chez des individus avec des niveaux distincts de réserve devrait permettre de préciser les bases neurofonctionnelles de la réserve. Deux types de mécanismes pourraient rendre compte des effets protecteurs de la réserve cognitive : l'efficacité neuronale et les mécanismes de compensation. L'efficacité neuronale réfère à la capacité de l'organisme à s'adapter à la demande croissante d'une tâche cognitive avec un coût minimal d'activation cérébrale supplémentaire. Selon ce principe, les individus avec une plus grande efficacité neuronale – ou plus grande réserve – nécessiteraient un niveau moins élevé d'activation pour réussir une tâche que ceux ayant une moindre efficacité [5]. Les mécanismes de compensation permettraient quant à eux le recrutement de régions ou de réseaux alternatifs ne faisant typiquement pas partie des réseaux normalement employés par une personne dont le cerveau est intact [5]. Ces deux types de mécanismes seraient indépendants l'un de l'autre et pourraient intervenir conjointement dans la réalisation d'une même tâche cognitive. Les résultats des études de neuroimagerie fonctionnelle s'intéressant aux phénomènes de réserve cognitive semblent confirmer l'existence de tels mécanismes. Un score composite de réserve élevé a été associé à une moins grande activation des régions inférieures droites du lobe frontal lors d'une tâche de mémoire de travail [12], ainsi qu'à une moins grande activation des régions frontotemporales, du cervelet et de certains noyaux sous-corticaux lors d'une tâche d'encodage visuel [8]. Ce pattern suggère une meilleure efficacité neuronale. Les individus avec un degré élevé de réserve semblent aussi réaliser les tâches cognitives en combinant une utilisation plus efficace de certaines régions et le recrutement de réseaux alternatifs. Ce pattern particulier a surtout été rapporté pour des tâches de mémoire épisodique. Par exemple, lors d'une tâche de mémoire épisodique non verbale, un niveau élevé de réserve a été associé à une plus grande activation au niveau du cuneus droit et du cortex cingulaire postérieur, ainsi qu'à une moins

grande activation du gyrus temporal supérieur droit, du gyrus frontal inférieur droit, du gyrus cingulaire et du gyrus parahippocampique gauche [14]. De même, lors de la réalisation d'une tâche de mémoire épisodique verbale, un niveau élevé de réserve a été associé à une plus grande activation dans les régions préfrontales, temporales, pariétales et cingulaires droites, et à une moindre activation au niveau des gyri post-central et lingual gauches et des régions postérieures (inférieures et médianes) du lobe temporal gauche [15].

En résumé, les études en neuroimagerie fonctionnelle semblent indiquer la présence de mécanismes favorisant l'efficacité neuronale chez les individus avec un niveau élevé de réserve, combinée à des mécanismes de compensation dans certaines tâches cognitives. Dans ce cas, le recrutement de régions alternatives ou compensatoires est retrouvé dans les régions postérieures ou contralatérales à celles typiquement recrutées (Figure 2-3).

## **2.5. Réserve et entraînement cognitif : des mécanismes similaires?**

L'entraînement cognitif est une forme d'intervention guidée visant la pratique répétée d'une tâche ou l'apprentissage de stratégies particulières afin de favoriser le maintien ou l'amélioration d'une fonction cognitive. De nombreuses études ont rapporté des modifications cérébrales après un entraînement cognitif chez des personnes âgées saines. Ces effets suggèrent la présence de plasticité cérébrale, qui est définie comme la capacité du cerveau à se réorganiser en fonction de stimulations externes. Un enjeu de recherche important est d'examiner si les processus cérébraux sollicités par l'entraînement sont similaires à ceux mis en jeu dans les phénomènes de réserve.

Quelques études de neuroimagerie ont rapporté des changements structuraux après un entraînement cognitif. Une augmentation du volume de substance grise au niveau de la région temporale moyenne du cortex visuel, de l'hippocampe gauche et des noyaux accumbens de façon bilatérale a été mise en évidence à la suite d'un entraînement à la jonglerie [16]. Une augmentation de l'épaisseur corticale au niveau du cortex orbitofrontal latéral de façon bilatérale et du cortex fusiforme droit a été montrée après un entraînement mnésique [17]. Ces résultats indiquent que, tout comme un style de vie cognitivement stimulant, des entraînements cognitifs

réalisés à un âge avancé peuvent augmenter la quantité de substance grise dans des régions précises du cerveau.

D'autres études de neuroimagerie ont rapporté des changements d'activation fonctionnelle après un entraînement cognitif chez les personnes âgées. Une diminution des activations dans les régions frontales a été mise en évidence après un entraînement visant la pratique d'une tâche de mémoire de travail – suggérant une meilleure efficacité neuronale après l'entraînement [18]. À l'inverse, une augmentation des activations cérébrales après un entraînement ciblant la mémoire épisodique a aussi été mise en évidence [19]. Enfin, une étude basée sur l'enseignement de stratégies a rapporté une combinaison de diminution et d'augmentation des activations cérébrales [20]. Le modèle Interactif [21] suggère que ces effets dépendent notamment des caractéristiques de l'entraînement effectué. Un entraînement attentionnel ciblant la répétition d'un processus cognitif déjà utilisé par la personne devrait être associé à des activations réduites de régions spécialisées puisqu'il favorise une meilleure efficacité neuronale, alors que l'apprentissage et l'application de nouvelles stratégies devrait être associés à une plus grande activation de régions compensatoires puisqu'il fait appel à des procédures qui ne font pas partie du registre de comportements habituels pour réaliser la tâche [21]. Les résultats de ces études indiquent que des entraînements cognitifs réalisés à un âge avancé pourraient améliorer l'efficacité neuronale ainsi que les mécanismes de compensation, des résultats qui s'apparentent à ceux observés dans les études sur la réserve active. Par ailleurs, les études mettent en évidence que différents types d'entraînement cognitif pourraient agir différemment sur l'un ou l'autre type de mécanismes.

## **2.6. Conclusion**

Les études en neuroimagerie permettent d'identifier des différences marquées sur le plan cérébral en fonction des indicateurs de réserve. Ces différences supportent tout autant les modèles passifs (ou réserve cérébrale) que les modèles actifs (ou réserve cognitive) de la réserve. L'étude des bases structurelles de la réserve indique qu'un niveau élevé de réserve est associé à un plus grand volume de substance grise et à une épaisseur corticale plus importante principalement dans les régions temporales, frontales et cingulaires. Un niveau élevé de réserve

est également associé à des activations neuronales plus efficaces dans les régions habituellement recrutées pour la réalisation de tâches, ainsi qu'à des activations compensatoires dans des régions alternatives. Par ailleurs, les entraînements cognitifs ont des effets sur la structure et sur le fonctionnement du cerveau qui sont très proches des bases cérébrales et neurofonctionnelles associées à la réserve. Ils augmentent le volume dans certaines régions cérébrales, augmentent l'efficacité neuronale et favorisent le recours à des régions alternatives pour réaliser des tâches cognitives. L'entraînement cognitif paraît cibler des mécanismes similaires à ceux impliqués dans les phénomènes de réserve, dont la mise en place pourrait dépendre de la plasticité cérébrale. Ces résultats ouvrent des perspectives intéressantes puisqu'ils indiquent que ces entraînements pourraient permettre de favoriser le développement d'une forme de réserve, et ce, même à un âge avancé. Les études abordant ces questions à l'aide des techniques de neuroimagerie s'avèrent donc fort utiles dans l'optique d'une meilleure compréhension des mécanismes de la réserve et du développement d'interventions qui visent à amortir les effets du vieillissement cognitif ainsi qu'à favoriser la capacité de résilience des individus face à certaines maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer.

## 2.7. Références

1. Sylvain-Roy S, Belleville S. Interindividual differences in attentional control profiles among younger and older adults. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2014 ; 1-21.
2. Pernecky R, Drzezga A, Diehl-Schmid J, et al. Schooling mediates brain reserve in Alzheimer's disease: findings of fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 ; 77(9) : 1060-3.
3. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med* 2006 ; 36(4) : 441-54.
4. Katzman R. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 1993 ; 43(1) : 13-20.
5. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002 ; 8(3) : 448-60.
6. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009 ; 47(10) : 2015-28.
7. Satz P. Brain Reserve Capacity on Symptom Onset After Brain Injury: A Formulation and Review of Evidence for Threshold Theory. *Neuropsychology* 1993 ; 7(3) : 273-95.
8. Sole-Padullés C, Bartres-Faz D, Junque C, et al. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2009 ; 30(7) : 1114-24.
9. Foubert-Samier A, Catheline G, Amieva H, et al. Education, occupation, leisure activities, and brain reserve: a population-based study. *Neurobiol Aging* 2012 ; 33(2) : 423 e15-25.
10. Pillai JA, McEvoy LK, Hagler DJ, Jr., et al. Higher education is not associated with greater cortical thickness in brain areas related to literacy or intelligence in normal aging or mild cognitive impairment. *J Clin Exp Neuropsychol* 2012 ; 34(9) : 925-35.
11. Arenaza-Urquijo EM, Landeau B, La Joie R, et al. Relationships between years of education and gray matter volume, metabolism and functional connectivity in healthy elders. *Neuroimage* 2013 ; 83 : 450-7.

12. Bartres-Faz D, Sole-Padullés C, Junque C, et al. Interactions of cognitive reserve with regional brain anatomy and brain function during a working memory task in healthy elders. *Biol Psychol* 2009 ; 80(2) : 256-9.
13. Liu Y, Julkunen V, Paajanen T, et al. Education increases reserve against Alzheimer's disease—evidence from structural MRI analysis. *Neuroradiology* 2012 ; 54(9) : 929-38.
14. Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE, et al. Cognitive reserve modulates functional brain responses during memory tasks: a PET study in healthy young and elderly subjects. *Neuroimage* 2003 ; 19(3) : 1215-27.
15. Springer MV, McIntosh AR, Winocur G, et al. The relation between brain activity during memory tasks and years of education in young and older adults. *Neuropsychology* 2005 ; 19(2) : 181-92.
16. Boyke J, Driemeyer J, Gaser C, et al. Training-induced brain structure changes in the elderly. *J Neurosci* 2008 ; 28(28) : 7031-5.
17. Engvig A, Fjell AM, Westlye LT, et al. Effects of memory training on cortical thickness in the elderly. *Neuroimage* 2010 ; 52(4) : 1667-76.
18. Brehmer Y, Rieckmann A, Bellander M, et al. Neural correlates of training-related working-memory gains in old age. *Neuroimage* 2011 ; 58(4) : 1110-20.
19. Kirchoff BA, Anderson BA, Barch DM, et al. Cognitive and neural effects of semantic encoding strategy training in older adults. *Cereb Cortex* 2012 ; 22(4) : 788-99.
20. Belleville S, Clement F, Mellah S, et al. Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease. *Brain* 2011 ; 134(Pt 6) : 1623-34.
21. Belleville S, Mellah S, de Boysson C, et al. The pattern and Loci of training-induced brain changes in healthy older adults are predicted by the nature of the intervention. *PloS one* 2014 ; 9(8) : e102710.



## **Chapitre III**

**Article 2 : Relationships between years of education, regional grey matter volumes, and working memory-related brain activity in healthy older adults**



**Relationships between years of education, regional grey matter volumes, and working memory-related brain activity in healthy older adults**

Benjamin Boller <sup>1,2</sup>, Samira Mellah <sup>1</sup>, Gabriel Ducharme-Laliberté <sup>1,2</sup> & Sylvie Belleville <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montréal, QC, Canada

<sup>2</sup> Psychology Department, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

**Publié dans :** *Brain Imaging and Behavior* (2017), 11(2), 304-317. ©

doi: 10.1007/s11682-016-9621-7

### **3.1. Abstract**

The aim of this study was to examine the relationships between educational attainment, regional grey matter volume, and functional working memory-related brain activation in older adults. The final sample included 32 healthy older adults with 8 to 22 years of education. Structural magnetic resonance imaging (MRI) was used to measure regional volume and functional MRI was used to measure activation associated with performing an n-back task. A positive correlation was found between years of education and cortical grey matter volume in the right medial and middle frontal gyri, in the middle and posterior cingulate gyri, and in the right inferior parietal lobule. The education by age interaction was significant for cortical grey matter volume in the left middle frontal gyrus and in the right medial cingulate gyrus. In this region, the volume loss related to age was larger in the low than high-education group. The education by age interaction was also significant for task-related activity in the left superior, middle and medial frontal gyri due to the fact that activation increased with age in those with higher education. No correlation was found between regions that are structurally related with education and those that are functionally related with education and age. The data suggest a protective effect of education on cortical volume. Furthermore, the brain regions involved in the working memory network are getting more activated with age in those with higher educational attainment.

### **Keywords**

Educational attainment; Working memory; N-back task; Functional magnetic resonance imaging; Voxel-based morphometry; Aging

### 3.2. Introduction

Age is associated with a range of neural changes that concern both brain structure and brain function. Studies using voxel-based morphometry (VBM) for the analysis of grey matter (GM) volume have consistently reported age-related GM reduction in frontal, temporal, and parietal regions (Curiati et al. 2009; Good et al. 2001; Kalpouzos et al. 2009; Terribilli et al. 2011; for a review, see Matsuda 2013). A large number of studies have examined age-related changes in brain function and in task-related activation (see Li et al. 2015 for a meta-analysis). Many of them have focused on changes in working memory-related brain activation patterns, as age is associated with pronounced deficits in working memory (Dobbs and Rule 1989; Foos and Wright 1992; Salthouse et al. 1991; Wingfield et al. 1988). Functional neuroimaging studies using either positron emission tomography (PET) or functional magnetic resonance imaging (fMRI) reported a decreased activation of the dorsolateral prefrontal cortex (Reuter-Lorenz et al. 2000; Rypma & D'Esposito 2000) and an increase in the bilateral activation of frontal regions in older adults during working memory tasks (Reuter-Lorenz et al. 2000; Mattay et al. 2006).

However, although many studies have investigated the effects of age on brain structure and function, less is known about the impact education has on them in older adults. Educational attainment is considered to be a robust proxy of cognitive reserve. The concept of reserve was proposed to account for the lack of a systematic relationship between the amount of brain damage and the magnitude of symptoms. It was proposed that the inter-individual variability regarding the impact brain lesion has on clinical symptoms was related to differences in the amount of reserve. Reserve would thus reflect the individual's own brain ability to cope with disease-related or age-related neural changes in order to delay or minimize cognitive manifestations (Stern, 2002; 2012). Structural neuroimaging studies have reported contradictory results on the relationship between global brain volume measures and education in healthy older adults. Educational attainment was 1) negatively correlated with manual measures of peripheral cerebrospinal fluid volume (Coffey et al. 1999), 2) not correlated with cerebrospinal fluid volume (Kidron et al. 1997) or with total intracranial volume (TIV), according to a 4-year longitudinal cohort study of older adults aged 60-64 years at baseline (Christensen et al. 2009). Discordant results might be due to the fact that only some brain regions differ as a function of education. For instance, studies that have examined regional volume reported that higher

educational attainment was associated with more GM volume in the right superior temporal gyrus, left insula, and bilateral anterior cingulate cortices (Arenaza-Urquijo et al. 2013), in the dorsomedial prefrontal and left anterior cingulate cortices (Rzezak et al., 2015), and more broadly in the temporo-parietal and frontal regions (Foubert-Samier et al. 2012; Steffener et al., 2016). Also, the effect may vary with age. There is a possibility that education has a maintenance role and contributes to protect against age-related decline. If this is the case, education's positive effect may only be visible later in life, i.e., in older samples of older adults. Interestingly, some behavioral results support that hypothesis. An interaction between age and education was found for tasks engaging working memory (Cordière, Cloutier & Belleville, 2016) and episodic memory (Adam, Bonsang, Grotz and Perelman, 2013) showing that the positive effect of education was only present in late old age. Considering that age-related regional GM atrophy may account for age-related cognitive decline, it may explain why Christensen et al. (2009) did not find this effect in an epidemiological sample in early old age. The use of a younger group of older individuals might preclude observation of such effect. A few functional neuroimaging studies have found evidence indicating that educational attainment is associated with differences in the brain's ability to recruit functional neural networks (Habeck et al. 2003; Scarmeas et al. 2003; Springer et al. 2005; Stern et al. 2005). Two of these studies reported larger recruitment of frontal and posterior regions in the older adults with higher levels of education compared to those with lower levels of education when performing a recognition memory task (Scarmeas et al. 2003; Springer et al. 2005). One study reported that working memory was associated with greater activation in parietal regions in older adults with higher education relative to those with lower education levels (Haut et al. 2005). In contrast, two other fMRI studies reported negative correlations between educational/occupational attainment (combined with IQ and social activities) and memory task-related brain activation in frontal regions (Bartrès-Faz et al. 2009; Solé-Padullès et al. 2009).

The diverging functional results might be due to differences in the relationship between educational attainment and activation as a function of the level of task demand, or to differences in the relationship between educational attainment and age. Many models have proposed an inverted U-shaped function between brain activation and resource capacities (Callicott et al. 1999; Reuter-Lorenz 2002; Mattay et al. 2006). A similar pattern was proposed in the

compensation related utilization of neural circuits' hypothesis (CRUNCH, Reuter-Lorenz & Cappell 2008; Schneider-Garces et al. 2010). The model proposes that older adults engage more neural circuits than young adults in order to meet task demands but that as task demand increases, older adults reach resource ceiling and additional neural circuits can no longer be recruited. Therefore, they are more likely than young adults to show over-activations at lower levels of task demand, and under-activations at higher levels (Cappell et al. 2010). A parallel effect may be anticipated between people with different levels of education: those with lower education might reach their brain responsivity limits sooner than the more educated ones. Interestingly, an fMRI study exploring the impact of individual differences on working memory-related brain patterns reported distinctive load-related brain patterns between low and high older performers. Low performers showed increased activation from low to intermediate levels of task demand, followed by decreased activation from intermediate to high levels, whereas high performers only showed increased activation from low to high levels of task demand (Nagel et al. 2009). It is thus critical to examine more systematically the relationship between task load and activation in older adults with high vs. low levels of education. Furthermore, little is known about the impact of age on brain activation in older age and how educational attainment interacts with age or modulates its effect. Aging covers a period that can span decades and marked cognitive changes occur from early to late old age (Borella, Carretti & De Beni, 2008; Hale et al., 2011). Education might reduce the detrimental effect of age on activation hence having a protective effect. One other possibility is that education is associated with compensatory activation differences. These compensatory effects are more prone to occur at an older age when biological aging is more likely to have its largest detrimental impact. The protective vs. compensatory effects can be assessed by examining whether the relationship between education and activation varies with age. However, the predictions are different: In the former case, one expects that the interaction would arise from the fact that individuals with less education would show a negative age-related activation effect whereas those with more education would show no age-difference on activation. If the interaction is due to compensatory processes occurring in those with higher education, one would expect that only individuals with high education would show age differences on activation. There is also a need to better understand the relationship or lack of between education-related structural and functional differences. One important question is whether regions with education-related activation differences are also those showing

differences in volume or in contrast, regions that are structurally unaffected by education. Another is to assess whether structural differences account for differences in activation. This was suggested in a study showing that a negative correlation between cognitive reserve and working memory-related brain activation disappeared after adjusting for regional brain volumes (Bartres-Faz et al. 2009). If confirmed, this result would suggest that differences in brain volume might account for many of the education-related activation differences.

In the present study, we investigated the relationship between educational attainment and 1) regional GM volume and 2) working memory-related brain activity in healthy older adults. We used a working memory task for several reasons. Working memory is a critical component of cognition and was suggested to determine inter-individual differences on complex cognitive abilities including reasoning, language and problem solving in both younger and older adults. Many models have suggested that changes in working memory capacity accounts for much of the age-related cognitive decline. Working memory is thus a compelling cognitive target for studies interested in identifying the brain correlates of inter-individual differences in cognitive reserve. Among the different working memory tasks, the n-back task was considered to be particularly interesting. Considerable research has been done with this task and its neuroanatomical substrates are well known. The n-back task typically involves activation of specific working memory-related cortical regions such as the lateral premotor cortex, the dorsal cingulate and medial premotor cortex, the prefrontal cortex, the frontal poles and the posterior parietal cortex (for a meta-analysis, see Owen et al. 2005). Also, as the level of load increases, greater activation is found in the frontal (e.g., Braver et al., 1997; Jonides et al., 1997) and parietal regions (e.g., Jonides et al., 1997). Hence, by allowing a parametric manipulation of its load, the task is particularly well suited to assess whether the effect of education on activation varies as a function of task demand.

We also assessed whether educational attainment buffers the negative effect of age on brain structure and examined whether the relationship between education and activation varies with age by entering it as an interaction term in the analyses. Using structural MRI for regional brain volume and fMRI with an n-back task and two levels of load, we performed correlational analyses between years of education and 1) regional GM volume and 2) n-back-related brain activation. Similar analyses were done using education-by-age as a term of interaction.



Combining structural and functional neuroimaging techniques in the same design allowed us to examine the relationship between structure and function. Thus, we first looked at the overlap between the education-related differences associated with regional volume and those associated with working memory-related brain activation. Second, we examined if education-related regional GM volume differences accounted for the impact of education on the working memory-related brain activation pattern.

It was hypothesized that educational attainment would be positively related to GM volume in frontal, temporal, and parietal regions. At the functional level, working memory brain activation patterns were expected to differ as a function of educational attainment and to be modulated by task load. Age was expected to modify the effect of education on brain structure and function. Finally, we anticipated that some correlation would be found between education-related differences in structure and function, although we did not expect that controlling for brain structure would entirely remove the impact of education on working memory-related brain activity.

### **3.3. Methods**

#### **3.3.1. Participants**

Forty healthy older adults were recruited from the “banque de participants” of the research center of the Institut universitaire de gériatrie de Montréal and via advertisements in senior centers. All participants were French-speaking and community-dwelling individuals living in the Montreal area, were right handed, and had normal or corrected-to-normal vision. Participants were tested on a range of clinical tests including the digit span subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale - III (Wechsler, 1997) and the Trail Making Test A and B (Adjutant General’s Office, 1944). Their mood and cognition were briefly measured with the Geriatric Depression Scale (GDS, Yesavage et al. 1985) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA, Nasreddine et al. 2005) respectively. Exclusion criteria were alcoholism or substance abuse; presence or history of a neurological disorder or stroke; presence or history of a severe psychiatric disorder; general anesthesia in the past six months and presence of any medication that could affect cognitive or cerebral functioning. Participants were excluded if their MoCA

score was below the cut-off stratified by age and educational attainment for the North American population (Rossetti, Lacritz, Cullum & Weimer, 2011) to exclude participants with mild cognitive impairment (MCI) or dementia. Furthermore, participants with a GDS score above 5/15 were excluded. Eight participants were excluded because reaction times (RT) and accuracy were not recorded due to a technical issue that occurred with the response box. The demographic and clinical characteristics of the 32 remaining participants (25 women) are presented in Table 3-1. Years of education ranged from 8 to 22 years and age ranged from 60 to 84 years old. The local ethics committee approved of this experiment, and each participant provided informed written consent.

**Table 3-1.** Demographic and clinical characteristics for all participants included in the final sample

	Participants (n = 32)
Age (years)	68.59 (6.50)
Education (years)	15.25 (2.92)
MoCA (/30)	27.40 (1.93)
GDS (/15)	2 (2.37)
Digit span	65.34 (12.06)
TMT A (second)	35.95 (11.16)
TMT B (second)	76.38 (26.83)

*Note.* Numbers in parentheses are standard deviations. MoCA: Montreal Cognitive Assessment; GDS: Geriatric Depressive Scale.

### **3.3.2. N-back paradigm**

A verbal n-back task was used for the fMRI assessment. The stimulus material consisted of letters that were presented in white on a black background in the center of a screen. Participants were shown a sequence of letters and were asked to decide for each one whether it matched the letter that preceded it by n places in the sequence, i.e., the last letter for the 1-back condition or the letter presented two letters back for the 2-back condition.

Participants performed the task in a blocked design with five runs of three blocks (baseline, 1-back and 2-back conditions). Each n-back block was composed of an instruction (6 s) and the 1-back or 2-back conditions (72 s). The third block was composed of an instruction (3 s) and a baseline condition (cross fixation, 36 s). Each n-back condition consisted of 24 trials (8 of which were targets) and each trial (3 s) was composed of a stimulus (2.5 s) followed by a crosshair during inter-stimulus intervals (0.5 s). Each run started with the baseline condition and continued with both n-back conditions. No feedback was given. The tasks were implemented using E-prime software (Psychology Software Tools, Inc.). Stimuli were presented using a projection system (Epson, EMP-8300) and were visible to participants in a mirror attached to the head coil. Responses were given on fiber-optic response pads (Brain Logics, BLBRS-FO-A). Before we started scanning, a short practice sequence for each n-back condition was carried out outside of the scanner to ensure that the instructions were understood.

### **3.3.3. MRI and fMRI parameters**

Participants underwent structural and functional magnetic resonance imaging (MRI) examinations on a Siemens TIM Trio 3T MRI system (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany), using the Siemens 12-channel receive-only head coil at the neuroimaging unit of the research center of the Institut universitaire de gériatrie de Montréal ([http://www.unf-montreal.ca/siteweb/Home\\_en.html](http://www.unf-montreal.ca/siteweb/Home_en.html)). The structural MRI images were acquired using a high-resolution T1-weighted MPRAGE sequence (TR: 2300 ms /TE: 2.98 ms, flip angle: 9°, FOV: 256 x 256 mm, 176 slices, voxel size 1 mm<sup>3</sup>, matrix size: 256x 256 pixels). Blood oxygen level-dependent (BOLD) signal was acquired using a standard T2\*-weighted gradient echo EPI

sequence (TR: 3000 ms, TE: 30 ms, flip angle: 90°, FOV: 192 x 192 mm, 38 slices, voxel size 3 mm<sup>3</sup> with a gap of 0.6 mm-distance factor [20%], matrix size: 64 x 64 pixels). Acquisition was in axial orientation co-planar with AC-PC, whole-brain coverage. Order of acquisition was ascending. The functional images were acquired in one run, and the first three volumes were automatically discarded by the fMRI scanner.

### **3.3.4. MRI image preprocessing**

A voxel-based morphometry (VBM, Ashburner & Friston 2000) analysis was performed on structural imaging data in MATLAB 7.1.2 (<http://www.mathworks.com>), using the statistical parametric mapping (SPM12) software (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Before preprocessing, the T1-weighted images were manually reoriented along the anterior–posterior commissure line, and the anterior commissure was set as the origin of spatial coordinates. Then, the standard segmentation option was used to segment images into GM, white matter, and cerebrospinal fluid (Ashburner and Friston 2005). Next, Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie algebra (DARTEL, Ashburner 2007) was applied on segmented images to generate a study-specific template, which improves the inter-subject alignment of smaller inner structures during normalization (Klein et al. 2009). The template was registered to standard Montreal Neurological Institute (MNI) space and used to generate Jacobian scaled modulated grey and white matter images from each subject, which were spatially normalized to MNI space and smoothed with an isotropic Gaussian kernel of 8-mm full width at half maximum (FWHM).

### **3.3.5. MRI statistical analysis**

To assess the effect of education and how educational attainment modulates the effect of age on GM volume, two separate whole-brain multiple regression analyses were conducted. First, the effect of education was assessed with the years of education as the covariate of interest. Second, considering that education may modulate the effect of age on GM volume, the analysis was run with the term resulting from the interaction of years of education and age as the

covariate of interest. Then, to verify the effect of age on GM volume, the same analysis was run using years as the covariate of interest. Gender was entered as nuisance variable to adjust for its effect on regional brain tissue volumes. GM volume analyses were corrected for total intracranial volume (TIV) by using the global values to proportionally scale the original voxel values. TIV was calculated for each subject by summing the voxel values of the GM, white matter, and cerebrospinal fluid segmentations of each image. GM volume analyses were masked to optimize sensitivity and exclude false positives outside GM tissue, with an explicit threshold GM mask created using the Masking toolbox (Ridgway et al. 2009). The statistical significance threshold was set to  $p < 0.001$  uncorrected. Only clusters that survived an extent threshold of  $k = 100$  voxels were considered. Results are visualized using xjView toolbox (<http://www.alivelearn.net/xjview>). Analyses of variance (ANOVA) were used to further explore the source of the interaction when present. To create dichotomous independent variables, participants were divided based on a median split for age (age  $< 67$  and  $\geq 67$  years), and years of education (education  $< 16$  and  $\geq 16$  years) and the ANOVA was run using the regional volume found from the interaction as the dependent variables.

### **3.3.6. fMRI image preprocessing**

Functional imaging data were analyzed in MATLAB 7.1.2 (<http://www.mathworks.com>), using the statistical parametric mapping (SPM8) software (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). First, images were motion corrected, the temporal processed volumes of each subject were realigned to mean volume to remove the head motion, and subjects with more than 3 mm of translation in x, y, or z axis and 1u of rotation in each axis were removed. Second, images were slice-time corrected to the middle slice using SPM8's Fourier phase shift interpolation. Third, images were co-registered with each subject's anatomical MRI image. Fourth, images were spatially normalized to the echo-planar imaging (EPI) template via their corresponding mean image, resliced by  $3 \text{ mm}^3$  voxels and smoothed with a Gaussian kernel of 9-mm FWHM.

### 3.3.7. fMRI statistical analysis

The first level of statistical analysis was fixed-effects analysis based on the general linear model (GLM) with a box-car response. GLM analysis was performed using regressors, which were generated by convolving the time course of the condition's onsets and duration with canonical hemodynamic response function (HRF). For both n-back conditions (1-back and 2-back), activation during each condition was contrasted with baseline (cross-fixation). The specific contrasts of interest were [1-back > baseline] for 1-back-induced activation, [2-back > baseline] for 2-back-induced activation, and [2-back > 1-back] for load-induced activation. The resulting set of images was used for a second level of analysis where subjects were treated as a random variable. The significance level for each single contrast was set to  $p < 0.05$  after whole-brain correction (family-wise error, or FWE). The clusters of activation were displayed only when they contained more than 50 contiguous voxels.

To assess the effect of education and how it interacts with or modulates the effect of age on task-related activation, two sets of whole-brain multiple regression analyses were conducted. First, separate analyses studying positive and negative correlations between fMRI images and educational attainment were performed with SPM8, adjusting for gender, age, and behavioral performances for the three contrasts of interest. Second, to assess the relation between age and education on task-related activation, regression analyses were conducted with the education-by-age interaction term as the covariate of interest. To perform these analyses, we used the 'multiple regression' model implemented in SPM8. Education was entered as an independent variable and activation as a dependent variable. Results were interpreted if they reached both a voxel-wise threshold of  $p < 0.001$  (uncorrected) and a threshold of  $p < 0.05$  (corrected) at the cluster level. Analyses of variance (ANOVA) were used to further explore the source of the interaction when present. Dichotomous variables were created for age and education with median split as described above and the ANOVA was run using peak activation on the region(s) of interaction as the dependent variables.

### **3.3.8. Combined VBM/fMRI statistical analysis**

To control for the effect of regional GM volume, the relationships between education and fMRI brain activity were adjusted for GM volumes in a whole-brain voxel-based manner. A statistical toolbox known as Biological Parametric Mapping (BPM) was used to assess the direct comparison across VBM and fMRI modalities (Casanova et al. 2007). In this model, age, gender, and behavioral performance were also included as control variables. To reduce sensitivity to outliers and heteroscedasticity, we used the software package robust BPM (rBPM) that allows for the inclusion of voxel-wise regressors and implements a robust regression model (Yang et al. 2011).

To assess the relationship between volume and activation difference without the confounding impact of education – as each is defined by its relationship to education, partial correlation analysis was performed. Proportional regional volume within each region of interest (ROI) that correlates with years of education or education\*age interaction was extracted per participant using the MarsBar region of interest toolbox for SPM (Brett et al. 2002). The same procedure was used to extract beta values within each ROI that correlates with years of education or education\*age interaction. Correlations between the extracted values from each ROI of VBM and fMRI data were then evaluated and adjusted for years of education or education\*age interaction.

## **3.4. Results**

### **3.4.1. Behavioral n-back data**

Behavioral performance on both n-back conditions was assessed in terms of RT (hits only) and accuracy (proportion of hits minus false alarms; Snodgrass & Corwin, 1988) and is reported in Table 3-2. Paired *t*-test analyses on behavioral performances between the two n-back conditions revealed significant differences on accuracy and RT. Accuracy was higher and RT were lower in the 1-back condition compared to the 2-back condition, respectively  $t(31) = 2.64$ ,  $p < 0.01$  and  $t(31) = -5.04$ ,  $p < 0.0001$ . No correlation was found between behavioral

performance and years of education and there was no effect of the education by age interaction term.

**Table 3-2.** Behavioral performances in the n-back task

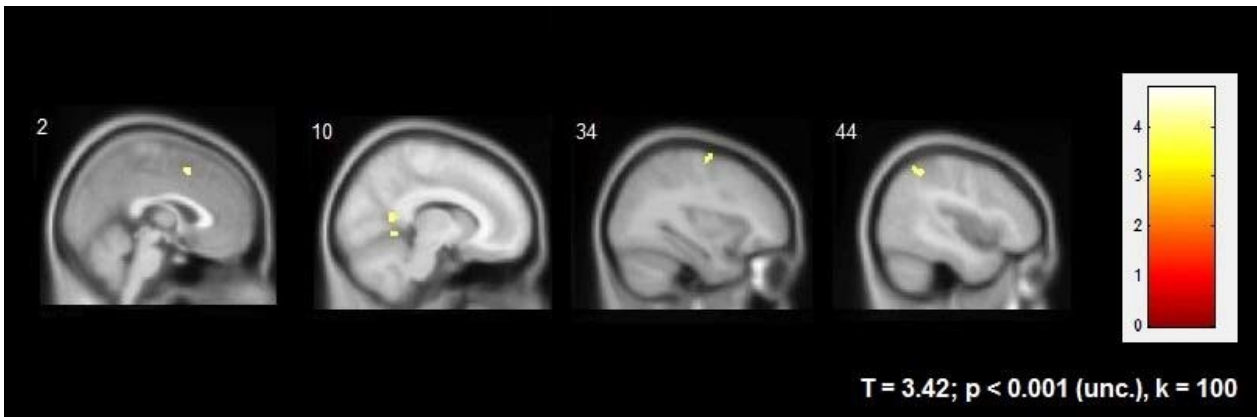
1-back		2-back	
Acc (%)	RT (ms)	Acc (%)	RT (ms)
89.27 (7.88)	829.48 (164.4)	85.78 (10.02)	955.82 (216.33)

*Note.* Numbers in parentheses are standard deviations. RT: Reaction Time. Acc: Accuracy.

### 3.4.2. Structural MRI data

Whole-brain voxel-based analyses revealed significant positive correlations between years of education and GM volume in the right medial and middle frontal gyri, the right cingulate gyrus (BA 6, 32), the right inferior parietal lobule (BA 40), and in the right posterior cingulate gyrus and anterior cerebellum (see Figure 3-1 and Table 3-3). More education was associated with more volume in those regions. No negative correlations were observed. A second set of whole-brain analyses indicated a significant education by age interaction for the left middle frontal gyrus (BA 46) and the right medial cingulate gyrus (BA 24) (see Figure 3-2 and Table 3-4). Significant negative correlations between years and GM volume were also found in the frontal, temporal, parietal and occipital regions (see Table 3-5). Older age was associated with less volume in those regions. No positive correlations were observed. For both sets of analyses, only the effect of age remained significant in the parietal regions when applying a cluster-wise threshold of  $p < 0.05$  (FWE corrected).





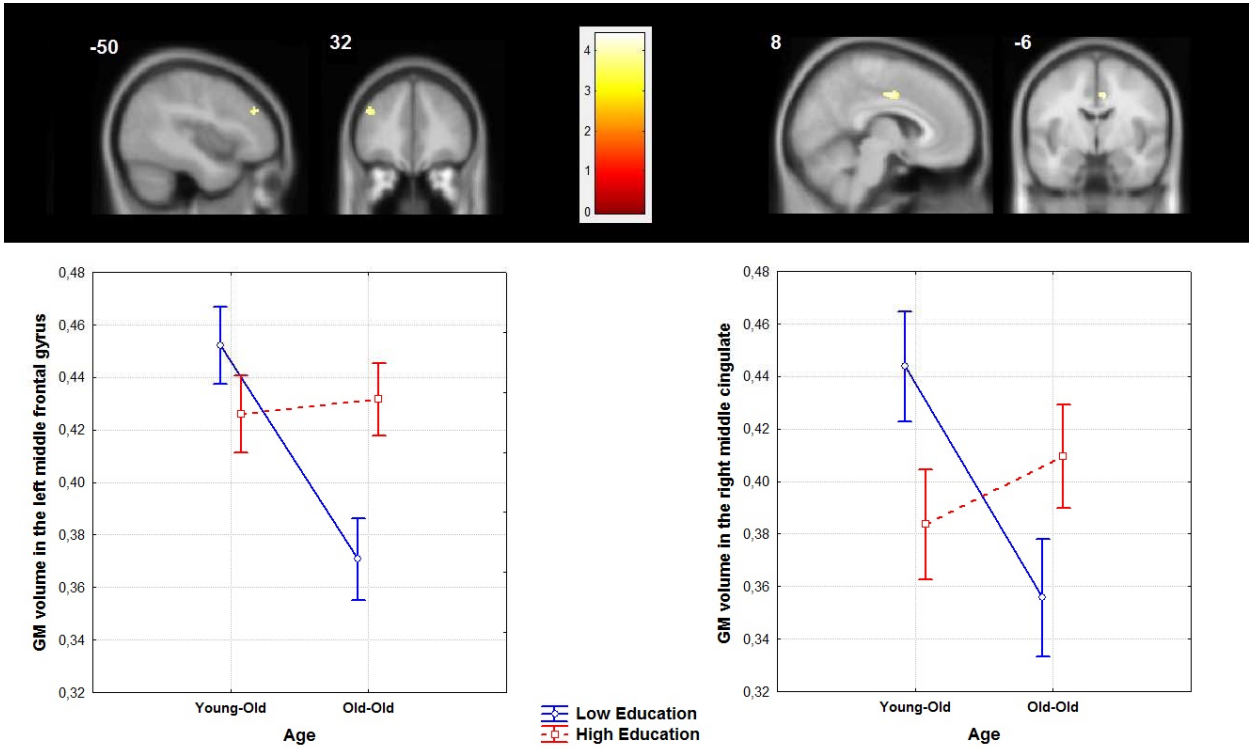
**Figure 3-1.** Brain areas in the right hemisphere showing the results of the voxel-wise multiple regression between years of education and GM volume.

*Note.* The coordinate in MNI space is indicated above each section. Color intensities reflect *t*-values.

**Table 3-3.** GM volume positively correlated with educational attainment when adjusted for age, gender, and TIV

Activated areas (Brodmann area)	x	y	z	Cluster size	<i>t</i> value
Right medial frontal and cingulate gyrus (6, 32)	5	8	47	144	4.78
Right inferior parietal lobule (40)	45	-48	53	264	4.53
Right middle frontal gyrus (6)	38	-6	68	122	4.31
Right posterior cingulate gyri and anterior cerebellum	9	-54	9	144	4.13

*Note.* *p* < 0.001 uncorrected, *k* = 100 voxels



**Figure 3-2.** Top panel: Brain areas showing the results of the voxel-wise multiple regression between Age\*Education interaction and GM volume. Bottom panel: Plot means with standard errors bars from GM volume in each region showing a significant Age\*Education interaction.

*Note.* The coordinate in MNI space is indicated above each section. Images are presented in neurological convention. Color intensities reflect  $t$ -values.

**Table 3-4.** VBM results of the interaction effect between age and education adjusted for age, education, gender, and TIV

Activated areas (Brodmann area)	x	y	z	Cluster size	$t$ value
Right middle cingulate gyrus (24)	8	-6	39	102	4.43
Left middle frontal gyrus (46)	-50	32	23	108	4.26

*Note.*  $p < 0.001$  uncorrected,  $k = 100$  voxels

**Table 3-5.** GM volume negatively correlated with age when adjusted for education, age\*education interaction, gender, and TIV

Activated areas (Brodmann area)	x	y	z	Cluster size	<i>t</i> value
Left superior, middle and inferior frontal gyri, (11, 47)	-33	36	-11	654	6.01
Right and left middle cingulate gyri, paracentral lobule, precuneus (4, 5, 6, 7, 23, 24, 31) *	9	-27	41	2225	5.64
Right anterior cingulate and medial frontal gyri (9, 32)	12	38	24	169	4.76
Right superior, middle and inferior frontal gyri (11,47)	23	29	-15	649	4.76
Left cuneus and lingual gyrus (17, 18)	-11	-90	2	639	4.74
Left middle frontal gyrus (6)	-30	-2	48	142	4.71
Right middle and inferior occipital gyri (18,19)	36	-83	-2	169	4.56
Left superior and middle temporal gyri (21, 22, 39)	-56	-51	6	515	4.39
Left superior and middle temporal gyri (21, 38)	-42	9	-26	136	4.31
Right superior and middle temporal gyri (21, 22)	56	-39	6	283	4.19

Left precentral gyrus (6)	-50	-12	32	149	4.19
Left middle temporal gyrus (21)	-54	-26	-12	119	4.15

---

*Note.*  $p < 0.001$  uncorrected,  $k = 100$  voxels; \*Cluster that reaches the cluster-level significance ( $p < 0.05$ , FWE).

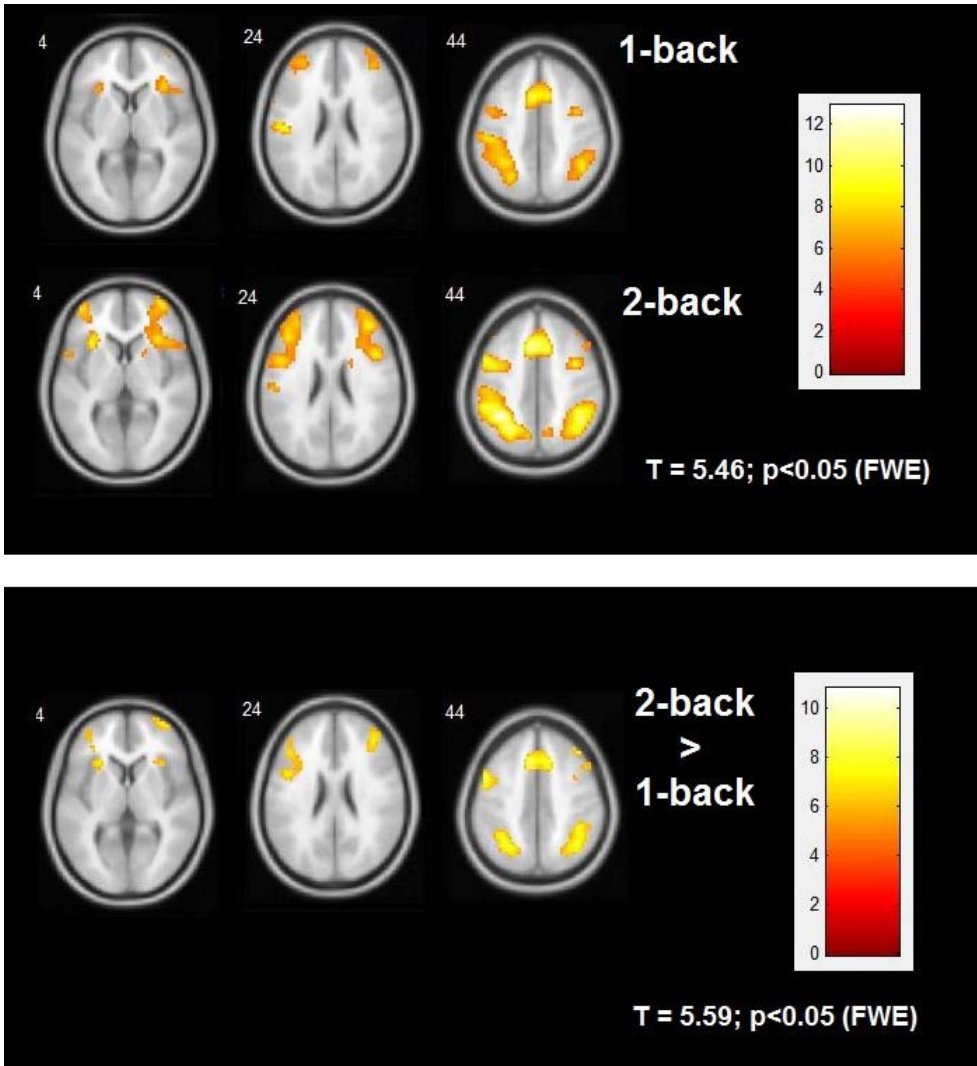
A 2 (Age) x 2 (Education) factorial ANOVA was performed within each ROI to further explore the source of interaction (see Figure 3-2). In the left middle frontal ROI, the ANOVA confirmed the Age\*Education interaction,  $F(1, 28) = 8.78$ ,  $p < 0.01$ , but there were neither Age,  $F(1, 28) = 6.64$ , *ns*, nor Education,  $F(1, 28) = 1.38$ , *ns*, main effects. Post-hoc analyses revealed that in the low education group, GM volume was significantly smaller in the old-old than on the young-old group but there was no age effect in participants with high education. In the right middle cingulate ROI, the ANOVA also confirmed the Age\*Education interaction,  $F(1, 28) = 7.41$ ,  $p < 0.02$ , but there were neither Age,  $F(1, 28) = 2.19$ , *ns*, nor Education,  $F(1, 28) < 1$ , main effects. Here again, post-hoc analyses revealed that in the low education group, GM volume was significantly smaller in the old-old than in the young-old group but there was no age effect in participants with high education (see Figure 3-2).

### **3.4.3. fMRI data**

#### ***3.4.3.1. Task analysis***

Cortical activation associated with both n-back conditions ([1-back > baseline] and [2-back > baseline]) were found in several cortical regions: 1) bilateral temporal regions including the inferior, middle, and superior gyri, and the parahippocampal gyri; 2) bilateral frontal regions including the inferior, medial, middle, and superior frontal gyri, and the precentral gyri; 3) bilateral parietal regions including the inferior and superior parietal lobules, the supramarginal and angular gyri, the precunei and postcentral gyri; and 4) regions of the limbic system including the hippocampi, the amygdalae, and the cingulate gyrus (see Figure 3-3 and

Table 3-6). The load effect ([2-back > 1-back]) revealed increased cortical activation from the 1-back to 2-back conditions in bilateral fronto-parietal regions.



**Figure 3-3.** Cortical activation in the 1-back > baseline, 2-back > baseline, and the 2-back > 1-back contrasts.

*Note.* The coordinate in MNI space is indicated above each section. Images are presented in neurological convention. Color intensities reflect  $t$ -values.

**Table 3-6.** Activation of brain regions in the 1-back > baseline, 2-back > baseline, and 2-back > 1-back contrasts

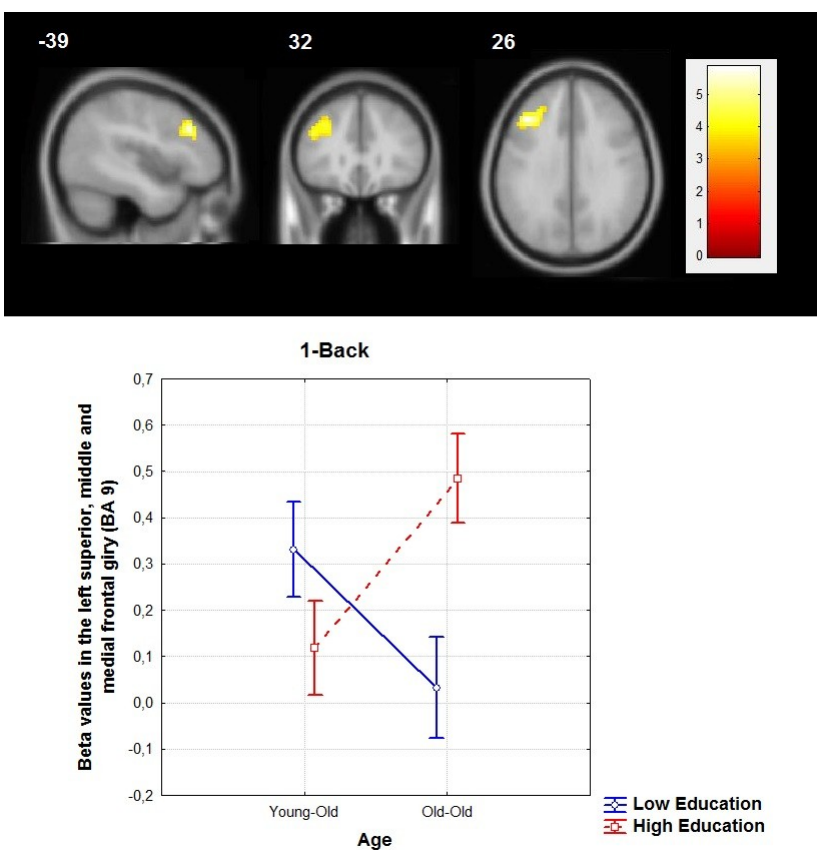
Activated areas (Brodmann area)	x	y	z	Cluster size	t value
1-back					
Right and left superior middle medial and inferior frontal gyri, superior parietal lobule, cingulate gyrus, precuneus, (1 - 9, 24, 32, 40)	-6	8	53	2538	13.04
Superior and inferior parietal lobule, supramarginal gyrus (40)	42	-52	44	261	8.65
Right superior middle frontal gyrus (9, 10)	42	29	35	128	8.24
Right inferior frontal gyrus (47)	33	29	2	107	8.17
Left superior and middle frontal gyri (9, 10)	-45	32	32	172	8.15
2-back					
Right and left superior middle medial and inferior frontal gyri, precentral gyrus, superior and inferior parietal lobule, cingulate gyrus, precuneus, supramarginal gyrus, insula, angular gyrus (1 - 11, 13, 32, 40, 42, 44-47)	-6	20	47	6462	12.83
Right and left cerebellum, fusiform	36	-55	-49	1067	10.60

gyrus, middle occipital gyrus (18, 19, 37)					
Right inferior frontal gyrus (47)	57	-49	-10	67	8.54
Right putamen	18	2	11	75	6.81
Load (2-back vs. 1-back)					
Right superior and middle frontal gyri (6, 8-10)	42	14	56	606	10.78
Left superior and medial frontal gyri, cingulate gyrus (6, 8, 32)	-9	20	44	238	9.05
Left superior, middle and inferior frontal gyri, precentral gyrus (6, 8, 9, 46)	-42	5	32	607	8.52
Right superior and inferior parietal lobule, supramarginal gyrus and precuneus (7, 40)	39	-58	44	290	8.00
Left superior and inferior parietal lobule (7, 40)	-30	-58	41	192	8.00
Right cerebellum	33	-67	-28	69	7.90
Right inferior frontal gyrus (47)	33	26	-4	65	7.60
Left cerebellum	-30	-64	-31	166	7.57
Left inferior frontal gyrus	-45	32	32	172	7.36

---

*Note.*  $p < 0.05$  (FWE),  $k = 50$  voxels

Taking into account education, age, gender, and behavioral performances, we found a significant effect of the education by age interaction for the left superior, middle and medial gyri (BA 9) in the 1-back condition ( $[x: -39, y: 26, z: 32]$   $t: 5.87, p < 0.001, k = 192$  voxels; see Figure 3-4). The larger the age, the larger the difference due to education was. No education or interaction effect was found in the 2-back condition. No negative correlations were observed in either n-back condition. No negative or positive correlations were found between years of education and load-induced activation (2-back vs. 1-back) and no significant effect of the education by age interaction on load-induced activation was found.



**Figure 3-4.** Top panel: Brain areas showing the results of the voxel-wise multiple regression between Age\*Education interaction and brain activation in the 1-back. Bottom panel: Plot means with standard errors bars from GM volume in one region showing a significant Age\*Education interaction.

*Note.* The coordinate in MNI space is indicated above each section. Images are presented in neurological convention. Color intensities reflect  $t$ -values.

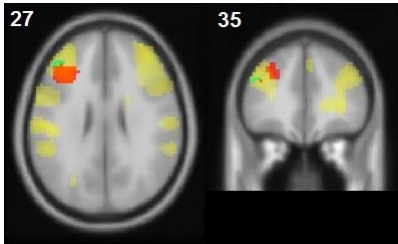


An ANOVA was carried out to better understand the education\*age interaction. In the 1-back condition, the results confirmed the age\*education interaction,  $F(1, 28) = 10.50$ ,  $p < 0.005$ . None of the main effects were significant (Age:  $F(1, 28) < 1$ ; Education:  $F(1, 28) = 1.35$ , *ns*). Post-hoc analyses indicated that the age effect was only present in participants with higher education. In those participants, this ROI was significantly more activated in the old-old compared to the young-old group. Furthermore, the education effect was present only in the old-old group (see Figure 3-4). Participants with more education showed more brain activity than participants with less education in the older group, whereas no education effect was found in the younger group. Of note, a second ANOVA was done to explore the brain activity in the same ROI for the 2-back condition. The results showed an age\*education interaction,  $F(1, 28) = 9.10$ ,  $p < 0.006$ ) and none of the main effects were significant (Age:  $F(1, 28) < 1$ ; Education:  $F(1, 28) < 1$ ). Post-hoc analyses indicated that 1) education only had an effect in the old-old group and that 2) age only had an effect in the high-educated group. Here again, participants with more education showed more brain activity than those with less education in the older group, whereas no education effect was found in the younger group. Moreover, the older participants showed more activation than the younger ones in the high educated group, whereas no age effect was found in the low-educated group.

#### **3.4.4. Relationship between fMRI and VBM data**

Activation analyses were repeated by including GM volume as a nuisance covariate to evaluate the impact of structural differences on the relationships between education by age interaction and n-back task-related brain activity. The effect of the education by age interaction on brain activity in the left superior, middle and medial gyri (BA 9) in the 1-back condition remained significant after covarying in a whole-brain voxel-based manner for GM volumes ([x: -45, y: 23, z: 36]  $t: 7.73$ ,  $p < 0.001$ ,  $k: 1805$  voxels). There were no significant correlations between the education\*age interaction-related ROI for GM volume and task-related brain activation when adjusted for education\*age interaction term. Figure 3-5 combines in a single representation the regions activated in the 1-back condition in the entire group and those where

a significant effect of the education by age interaction were found on brain activity or regional brain volume correlate with education.



**Figure 3-5.** Anatomical overlap between results of VBM and fMRI analyses.

*Note.* In yellow, regions of significant fMRI activation during the 1-back condition (displayed at  $p < 0.01$  uncorrected for visualization purposes). In red, regions where a significant effect of the Age\*Education interaction on brain activation was found. In blue, regions where a significant effect of the Age\*Education interaction on GM volume was found. Orange and green colors respectively represent the yellow-and-red and yellow-and-blue overlapping regions. The coordinate in MNI space is indicated above each section. Images are presented in neurological convention.

### 3.5. Discussion

In this study, we investigated the impact of educational attainment on regional GM volume and on working memory task-related brain activation in a group of older individuals and examined whether this varies as a function of age. Our structural results show that educational attainment is positively correlated with GM volume in frontal and parietal regions and the education by age interaction indicates that greater education is associated with smaller age-related volume loss in the left middle frontal gyrus and the right medial cingulate gyrus. The functional results also revealed an education by age interaction. Persons with higher education activate more their left superior middle and medial frontal gyri, but this effect is only present in the old-old group ( $> 67$  years of age). Finally, we failed to find a significant relationship between structure and function associated with education. In the following, we will discuss each of these main findings. We will then address how this relates to current reserve models.

First, the VBM analysis performed in this study reflects a positive correlation between years of education and GM volumes in the right parietal and frontal regions. More precisely, the more educated older adults were, the greater their cortical GM volume in the right medial and

middle frontal gyri, in the right middle and posterior cingulate gyri, in the right inferior parietal lobule, and in the right anterior cerebellum. Our findings are consistent with results from a previous study using VBM that showed that education was positively associated with greater GM volume in temporo-parietal and orbitofrontal regions in a sample of 331 healthy older adults (Foubert- Samier et al. 2012). Frontal and parietal regions are typically involved in memory and executive functioning and show the most important GM density changes during childhood and adolescence (Sowell et al. 2003). Therefore, they may be regions that are particularly malleable and receptive to cognitive stimulation received during these periods. It is interesting to note that we found differences only in the right hemisphere. A precise interpretation of this lateralization effect is difficult and further investigation is needed to confirm this effect with a larger sample and to provide an understanding of its mechanism. Interestingly, we found an education by age interaction positively correlated with GM volume in the left middle frontal gyrus and in the right medial cingulate gyri. The interaction is due to the fact that persons with lower education suffer from a reduced volume with age in this region whereas those with higher education show no volume loss with age. This is consistent with higher education having a protective effect against the age-related decline on brain structure and supports the brain maintenance hypothesis, which refers to the preservation of neurochemical, structural and functional brain integrity with age (Nyberg et al., 2012). The lack of an age effect on this particular region for those with higher education data suggests that education can minimize some of the effect that age has on the brain.

When analyzing activation in the whole group, we found n-back task-related activation in frontal and parietal regions and an increased activation in these regions in response to increasing load level. These results are in line with previous studies that reported n-back-related activation of a fronto-parietal network (for a meta-analysis, see Owen et al. 2005), and increased activation of this network with higher levels of load (Braver et al. 1997; Jonides et al. 1997). The evaluation of the effect of education on activation indicates results that are consistent with our predictions for compensation. We found increased activation with age in the left superior, middle and medial frontal gyri (BA 9) but only in persons with higher education. Furthermore, among the oldest participants, higher levels of education were related to greater n-back task-related activation. In contrast, no education effect was found in younger participants and no age effect was found in those with low education. The same pattern was found for the 1-back and 2-

back conditions, yet, while it resulted from the whole-brain analysis for the 1-back condition, it was only found following an ROI analysis in the 2-back condition. Altogether, these results do not support the potential protective role of education on activation since we did not find that education reduced the age effect on activation. Rather, we observed that there was an increased activation with age only in those with higher education. This suggests that higher education might support the involvement of compensatory processes and these processes might be more involved at an older age when biological aging increases its detrimental impact on the brain.

The finding that higher education is related to larger recruitment of the left dorsolateral prefrontal cortex (BA 9) can be related to current findings on the neuroanatomical basis of working memory. This region was found to be associated with the manipulation of verbal and spatial information in working memory (Barbey, Koenigs & Grafman, 2013). Furthermore, larger activation of the dorsolateral prefrontal cortex (BA 9) was found for the 1-back condition in high performing older individuals compared to younger adults suggesting that this is a region that can be recruited to support working memory performance in aging (Mattay et al., 2006). Thus, one tentative explanation is that higher education allows the oldest individuals to compensate for age-related changes by over-activated at the lowest load. As the right dorsolateral prefrontal cortex (BA 9) is active when looking at the whole group, one related account of the activation pattern found here is that higher education in late aging is associated with a greater recruitment of this region contralaterally. Accordingly, the hemispheric asymmetry reduction in older adults' model (HAROLD; Cabeza 2002) proposes that older adults compensate by recruiting the contralateral regions. If this interpretation is confirmed, our results would suggest that this pattern is a characteristic of individuals with higher education.

It is important to highlight that education was not associated with better performance on the task irrespective of load and age. This is in contrast with both our structural and functional findings. The absence of a measurable behavioral benefit from education is at odd with our interpretation that education minimizes the age effect on volume loss in the frontal lobe and that it allows compensatory recruitment of the same regions. There may be numerous explanations for this inconsistency. One possibility is that those structural differences are of insufficient magnitude to support visible behavioral effects. Another possibility is that it is explained by a threshold effect. The positive effect of education may start to have a measurable impact on

behavior only when the system is more stressed for instance at a later age or in those who develop suffer from a brain disease. One of our hypotheses was that different task loads would be associated with different patterns of activation in participants with high vs. low levels of education and that these educational differences in load-related brain activation patterns would be amplified in late aging. It is of note that we did not find a distinctive load-related brain activation pattern between older participants with higher vs. lower levels of education and no differentiated effect of education were found in the load-related brain patterns between younger and older participants. One possibility is that our tasks were not of a sufficient difficulty level to exhaust resources from low-level individuals and that a larger range of load would have been required to evidence a load by education interaction.

The innovative aspect of this study was to include both structural and functional analyses in relation to education, as this allowed us to look at their relationship and potential influences. One interesting question is whether differences related to education occur in the typical working memory network and another is whether structural and functional associations co-occur in the same regions. Interestingly, some of the regions which show larger volumes as a function of education are part of the working memory activated network: the right medial frontal and middle cingulate gyri and the right inferior parietal lobule are activated by the task and are also regions that are enlarged in individuals with higher levels of education. Even though no performance advantage was found in relation to education, one would expect working memory to benefit from this increased brain volume in the working memory network and that higher education would thus favor better working memory capacities when given more demanding conditions. We found that the regions that are more activated in the higher educated older participants are regions where no correlation was found between GM volume and educational attainment. It suggests that education affects the brain activity in regions that are structurally not sensitive to its influence. When comparing regions that correlate structurally vs. functionally with education, we find that regions that are more active as a function of education do not correspond to the regions of greater GM volume. It suggests that the functional differences supported by education might be independent from education-related structural differences. This interpretation is consistent with our finding that regional GM volumes appear to not account for education-related differences found in task-related brain activation. The positive correlation

between age by education interaction and working memory task-related activation in the left prefrontal regions remains present when controlling for individual regional GM volume differences.

Interpreted in the conceptual framework of reserve, finding education-related structural differences in older individuals supports the brain reserve hypothesis (see Stern 2002 for a review), which claims that differences in reserve proxies, for instance educational attainment or adult-life occupational work complexity, are associated with anatomical differences in brain structure (Katzman 1993; Satz 1993). It is possible that the volume of these regions was larger to start with in people with higher levels of education. In turn, and along with the maintenance hypothesis (Nyberg et al. 2012), this might reflect a smaller degree of age-related atrophy in persons with more education. The age by education interaction provides further support for the maintenance hypothesis at least in the left middle frontal gyrus and in the right medial cingulate gyrus. In this case, education was found to protect against the age-related volume loss. Finally, finding education-related functional differences in older individuals supports the cognitive reserve hypothesis (Stern 2002; 2009; Stern et al. 2005; Tucker & Stern 2012), which predicted that higher level of cognitive reserve, for instance higher educational attainment or IQ, is associated with greater neural efficiency, greater neural capacity, and the ability to compensate via the recruitment of additional brain regions. It therefore appears that education has far-ranging effects on both structure and function which might explain why it has such a strong protective effect against age-related neurodegenerative diseases.

Some limitations of this study should be addressed. First, education is complex and its effect on the brain might reflect a range of different factors associated with differences in education. Effects related to various levels of education might reflect effects from crystallized knowledge learned during schooling or cognitive skills and metacognitive abilities and strategies learned from formal education. They may also reflect the influence of other variables that are known to correlate with educational attainment in particular the quality of the early environment and early and long-life socioeconomic status (SES) and lifestyle. Although this study was not designed to disentangle the impact of these different factors, there is a need to better understand what component of education determines the various brain differences. Second, we did not find a correlation between education and behavior. While this might be

interpreted as a limitation, one might also argue that it facilitates our interpretation of the fMRI data, as these can be interpreted as reflecting the activity of processes required to succeed in the task since the accuracy of all the participants was relatively high. Third, the small sample size has an impact on our ability to detect an education effect on brain volume when corrections for multiple comparisons are applied. Nevertheless, we are comforted by the finding that several regions are positively correlated with educational attainment and by the fact that many of them were previously found to be associated with education in healthy older adults (Foubert-Samier et al., 2012). Finally, our design is cross-sectional and therefore, the direction of causality between education and regional brain volume or brain activation cannot be demonstrated.

In summary, compared to older adults with lower levels of education, we reported more cortical GM volume in the right frontal and parietal regions and we found that in some regions of the frontal lobe, lower education was associated with more age-related volume differences. The n-back task was associated with a large and consistent network of fronto-parietal activity. Interestingly, we found that the education was associated with greater working memory-related activity in the left prefrontal cortex but it was only found among older adults. The pattern is indicative of compensation as those with higher education increased their level of activation with age whereas this was not found in those with lower education. These findings suggest that education is associated with a better integrity of brain structure and with a better resistance to cope with age-related structural changes in late aging. The finding that the larger activation with education only occurs at an older age perhaps suggests that larger compensatory recruitment will only occur later in life, when the system is under pressure. Our findings that age might interact with reserve processes open interesting avenues. They are consistent with recent models which propose that the effect of training or environmental enrichment on the brain is likely to vary as a function of individual characteristics (Belleville et al, 2014). Future researches are needed to determine if these findings can be replicated with larger cohorts and other reserve proxies.

## **Acknowledgements**

This work was supported by a grant to S.B. from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC). B.B. was supported by postdoctoral fellowships from the Fondation Institut de Gériatrie de Montréal and the Fondation Lemaire. Authors would like to thank Bianca Bier, Chloé de Boysson, and Emilie Lepage for their help in testing participants.

## **Compliance with ethical standards**

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Ethical approval.** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors.

**Informed consent.** Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.



### 3.6. References

- Adam, S., Bonsang, E., Grotz, C., & Perelman, S. (2013). Occupational activity and cognitive reserve: implications in terms of prevention of cognitive aging and Alzheimer's disease. *Clinical Interventions in Aging*, 8, 377-390.
- Adjutant General's Office. (1944). *Army individual test battery: Manual of directions and scoring*. Washington, DC: War Department.
- Arenaza-Urquijo, E. M., Landeau, B., La Joie, R., Mevel, K., Mézenge, F., Perrotin, A., ... Chételat, G. (2013). Relationships between years of education and gray matter volume, metabolism and functional connectivity in healthy elders. *NeuroImage*, 83, 450-457.
- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage* 38(1), 95-113.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry: the methods. *NeuroImage* 11(6 Pt 1), 805-821.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *NeuroImage* 26(3), 839-851.
- Barbey, A. K., Koenigs, M., & Grafman, J. (2013). Dorsolateral Prefrontal Contributions to Human Working Memory. *Cortex*, 49(5), 1195-1205.
- Bartrés-Faz, D., Solé-Padullés, C., Junqué, C., Rami, L., Bosch, B., Bargalló, N., ... Molinuevo, J. L. (2009). Interactions of cognitive reserve with regional brain anatomy and brain function during a working memory task in healthy elders. *Biological Psychology*, 80(2), 256-259.
- Belleville, S., Mellah, S., de Boysson, C., Demonet, J.-F., & Bier, B. (2014). The pattern and loci of training-induced brain changes in healthy older adults are predicted by the nature of the intervention. *PLoS ONE*, 9(8), e102710.
- Borella, E., Carretti, B., & De Beni, R. (2008). Working memory and inhibition across the adult life-span. *Acta Psychologica*, 128, 33-44.

- Braver, T. S., Cohen, J. D., Nystrom, L. E., Jonides, J., Smith, E. E., & Noll, D. C. (1997). A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *NeuroImage*, 5(1), 49-62.
- Brett, M., Anton, J. L., Valabregue, R., & Poline, J. B. (2002). Region of interest analysis using the MarsBar toolbox for SPM 99. *Neuroimage*, 16(2), S497.
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology and Aging*, 17(1), 85-100.
- 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.
- Casanova, R., Srikanth, R., Baer, A., Laurienti, P. J., Burdette, J. H., Hayasaka, S., ... Maldjian, J. A. (2007). Biological parametric mapping: A statistical toolbox for multimodality brain image analysis. *NeuroImage*, 34(1), 137-143.
- Callicott, J. H., Mattay, V. S., Bertolino, A., Finn, K., Coppola, R., Frank, J. A., ... Weinberger, D. R. (1999). Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cerebral Cortex*, 9(1), 20-26.
- Christensen, H., Batterham, P. J., Mackinnon, A. J., Anstey, K. J., Wen, W., & Sachdev, P. S. (2009). Education, atrophy, and cognitive change in an epidemiological sample in early old age. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(3), 218-226.
- Coffey, C. E., Saxton, J. A., Ratcliff, G., Bryan, R. N., & Lucke, J. F. (1999). Relation of education to brain size in normal aging: implications for the reserve hypothesis. *Neurology*, 53(1), 189-196.
- Cordière, A., Cloutier, S., & Belleville, S. (2016). Protective effects of early-life and late-life cognitive experiences on the age-related decline of working memory. Manuscript submitted for publication.
- Curiati, P. K., Tamashiro, J. H., Squarzoni, P., Duran, F. L. S., Santos, L. C., Wajngarten, M., ... Alves, T. C. T. F. (2009). Brain structural variability due to aging and gender in

- cognitively healthy Elders: results from the Sao Paulo Ageing and Health study. *American Journal of Neuroradiology*, 30(10), 1850-1856.
- Dobbs, A. R., & Rule, B. G. (1989). Adult age differences in working memory. *Psychology and Aging*, 4, 500-503.
- Foos, P. W., & Wright, L. (1992). Adult age differences in the storage of information in working memory. *Experimental Aging Research*, 18, 51-57.
- Foubert-Samier, A., Catheline, G., Amieva, H., Dilharreguy, B., Helmer, C., Allard, M., & Dartigues, J.-F. (2012). Education, occupation, leisure activities, and brain reserve: a population-based study. *Neurobiology of Aging*, 33(2), 423.e15-25.
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, 14(1 Pt 1), 21-36.
- Habeck, C., Hilton, H. J., Zarahn, E., Flynn, J., Moeller, J., & Stern, Y. (2003). Relation of cognitive reserve and task performance to expression of regional covariance networks in an event-related fMRI study of nonverbal memory. *NeuroImage*, 20(3), 1723-1733.
- Hale, S., Rose, N. S., Myerson, J., Strube, M. J., Sommers, M., Tye-Murray, N., & Spehar, B. (2011). The structure of working memory abilities across the adult life span. *Psychology and Aging*, 26, 92-110.
- Haut, M. W., Kuwabara, H., Moran, M. T., Leach, S., Arias, R., & Knight, D. (2005). The effect of education on age-related functional activation during working memory. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 12(2), 216-229.
- Jonides, J., Schumacher, E. H., Smith, E. E., Lauber, E. J., Awh, E., Minoshima, S., & Koeppe, R. A. (1997). Verbal Working Memory Load Affects Regional Brain Activation as Measured by PET. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(4), 462-475.
- Kalpouzos, G., Chételat, G., Baron, J.-C., Landeau, B., Mevel, K., Godeau, C., ... Desgranges, B. (2009). Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiology of Aging*, 30(1), 112-124.

- Katzman, R. (1993). Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*, 43, 13-20.
- Kidron, D., Black, S. E., Stanchev, P., Buck, B., Szalai, J. P., Parker, J., ... Bronskill, M. J. (1997). Quantitative MR volumetry in Alzheimer's disease. Topographic markers and the effects of sex and education. *Neurology*, 49(6), 1504–1512.
- Klein, A., Andersson, J., Ardekani, B. A., Ashburner, J., Avants, B., Chiang, M.-C., ... Parsey, R. V. (2009). Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *NeuroImage*, 46(3), 786-802.
- Li, H.-J., Hou, X.-H., Liu, H.-H., Yue, C.-L., Lu, G.-M., & Zuo, X.-N. (2015). Putting age-related task activation into large-scale brain networks: A meta-analysis of 114 fMRI studies on healthy aging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 57, 156-174.
- Matsuda, H. (2013). Voxel-based morphometry of brain MRI in normal aging and Alzheimer's disease. *Aging and Disease*, 4(1), 29-37.
- 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.
- Nagel, I. E., Preuschhof, C., Li, S.-C., Nyberg, L., Bäckman, L., Lindenberger, U., & Heekeren, H. R. (2009). Performance level modulates adult age differences in brain activation during spatial working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(52), 22552-22557.
- Nagel, I. E., Preuschhof, C., Li, S.-C., Nyberg, L., Bäckman, L., Lindenberger, U., & Heekeren, H. R. (2011). Load modulation of BOLD response and connectivity predicts working memory performance in younger and older adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(8), 2030-2045.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699.

- Nyberg, L., Lövdén, M., Riklund, K., Lindenberger, U., & Bäckman, L. (2012). Memory aging and brain maintenance. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(5), 292-305.
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, 25(1), 46-59.
- Reuter-Lorenz, P. (2002). New visions of the aging mind and brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 6(9), 394.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, 17(3), 177-182.
- 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.
- Rzezak, P., Squarzonni, P., Duran, F. L., Alves, T. D. T. F., Tamashiro-Duran, J., Bottino, C. M., ... & Busatto, G. F. (2015). Relationship between Brain Age-Related Reduction in Gray Matter and Educational Attainment. *PloS one*, 10(10), e0140945.
- Ridgway, G. R., Omar, R., Ourselin, S., Hill, D. L. G., Warren, J. D., & Fox, N. C. (2009). Issues with threshold masking in voxel-based morphometry of atrophied brains. *NeuroImage*, 44(1), 99-111.
- Rossetti, H. C., Lacritz, L. H., Cullum, C. M., & Weiner, M. F. (2011). Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample. *Neurology*, 77(13), 1272-1275.
- Rypma, B., & D'Esposito, M. (2000). Isolating the neural mechanisms of age-related changes in human working memory. *Nature Neuroscience*, 3(5), 509-515.
- Salthouse, T. A., Babcock, R. L., & Shaw, R. J. (1991). Effects of adult age on structural and operational capacities in working memory. *Psychology and Aging*, 6(1), 118-127.
- Satz, P. (1993). Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology*, 7, 273-295.

- Scarmeas, N., Zarahn, E., Anderson, K. E., Hilton, J., Flynn, J., Van Heertum, R. L., ... Stern, Y. (2003). Cognitive reserve modulates functional brain responses during memory tasks: a PET study in healthy young and elderly subjects. *NeuroImage*, 19(3), 1215-1227.
- 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.
- Snodgrass, J. G., & Corwin, J., (1988). Pragmatics of measuring recognition memory: Applications to dementia and amnesia. *Journal of Experimental Psychology: General*, 117, 34-50.
- Solé-Padullés, C., Bartrés-Faz, D., Junqué, C., Vendrell, P., Rami, L., Clemente, I. C., ... Molinuevo, J. L. (2009). Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 30(7), 1114-1124.
- 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.
- Springer, M. V., McIntosh, A. R., Winocur, G., & Grady, C. L. (2005). The relation between brain activity during memory tasks and years of education in young and older adults. *Neuropsychology*, 19(2), 181-192.
- Steffener, J., Habeck, C., O'Shea, D., Razlighi, Q., Bherer, L., & Stern, Y. (2016). Differences between chronological and brain age are related to education and self-reported physical activity. *Neurobiology of Aging*, 40, 138-144.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(3), 448-460.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47, 2015-2028.
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*, 11, 1006-1012.

- Stern, Y., Habeck, C., Moeller, J., Scarmeas, N., Anderson, K. E., Hilton, H. J., ... van Heertum, R. (2005). Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cerebral Cortex*, 15(4), 394-402.
- Terribilli, D., Schaufelberger, M. S., Duran, F. L. S., Zanetti, M. V., Curiati, P. K., Menezes, P. R., ... Busatto, G. F. (2011). Age-related gray matter volume changes in the brain during non-elderly adulthood. *Neurobiology of Aging*, 32(2), 354-368.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Edition*. New-York: The Psychological Corporation.
- Wingfield, A., Stine, E. A., Lahar, C. J., & Aberdeen, J. S. (1988). Does the capacity of working memory change with age? *Experimental Aging Research*, 14(2-3), 103-107.
- Yang, X., Beason-Held, L., Resnick, S. M., & Landman, B. A. (2011). Biological parametric mapping with robust and non-parametric statistics. *NeuroImage*, 57(2), 423-430.
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M. B., & Leirer, V. O., (1983). Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17, 37-49.





## **Chapitre IV**

### **Article 3 : More Flexible and Efficient Brain Activation Underlies Cognitive Reserve in Older Adults**



# More Flexible and Efficient Brain Activation Underlies Cognitive Reserve in Older Adults

Gabriel Ducharme-Laliberté <sup>a, b</sup>, Samira Mellah <sup>a</sup>, Benjamin Boller <sup>a, c</sup> & Sylvie Belleville <sup>a, b, \*</sup>

<sup>a</sup> Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montréal, QC, Canada

<sup>b</sup> Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

<sup>c</sup> Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, QC, Canada

**Soumis à :** *Neurobiology of Aging*

#### **4.1. Abstract**

The goal of this study was to identify the brain mechanisms underlying cognitive reserve using a parametric n-back WM task in a sample of healthy older individuals. We first identified the WM-related activations associated with years of education and then tested whether those activations mitigated the detrimental impact of age on cognition. Forty-one older adults received a magnetic resonance imaging examination while completing an n-back task with different levels of WM load (0, 1 vs. 2-back). Results show that more education is associated with greater activation of the right caudate body in the 2-back condition and with lower activation of the left medial superior frontal gyrus (BA8) in the 1-back condition. Moderation analyses indicate that age has a lower detrimental effect on performance in participants with higher caudate activation in the 2-back condition and in participants with lower medio-frontal activation in the 1-back condition. Cognitive reserve is explained by greater ability to flexibly engage novel activation as the cognitive demand increases and with better efficiency at low cognitive demand.

#### **Keywords**

Cognitive reserve; Neural efficiency; Neural flexibility; Working memory; Aging; Functional magnetic resonance imaging (fMRI)

## 4.2. Introduction

The concept of reserve was proposed to account for the fact that some individuals are more resilient than others against the detrimental effects of aging brain or of age-related neurodegenerative disorders (Katzman, 1993; Stern, 2009; Stern et al., 2018a). Cognitive reserve refers to the notion that interindividual differences in how the brain functions would make some people less susceptible to the cognitive impact of age-related brain changes or neurodegenerative disease (Stern, 2009; Stern et al., 2018a). However, the functional mechanisms by which cognitive reserve takes place remain poorly understood (Cabeza et al., 2018; Stern et al., 2018a). Given that working memory (WM) is a cognitive function that is highly sensitive to age (Reuter-Lorenz and Park, 2010; Sylvain-Roy et al., 2015), and shows important interindividual variability in older adults (Sylvain-Roy and Belleville, 2015), exploring WM-related activation associated with cognitive reserve might contribute to understanding the neural mechanisms by which cognitive reserve occurs. Thus, this study aims to identify some of the brain processes underlying cognitive reserve by examining which functional activations are associated with education, a well-established reserve proxy (Stern et al., 2018a), and by assessing whether those activations counteract the detrimental effect of age on cognition.

We will examine neural efficiency and neural flexibility as two putative mechanisms underlying cognitive reserve. Neural efficiency refers to the capacity to complete a cognitive task with minimal cerebral activation (Cabeza et al., 2018; Stern, 2009; Stern et al., 2018a). The hypothesis that cognitive reserve depends on interindividual differences in neural efficiency is supported by the finding that individuals with higher scores on reserve proxies show less activation in specialized regions (i.e., regions typically recruited for a given task) compared to those with lower reserve proxies scores. Evidence for better efficiency in persons with more education or better scores on reserve proxy questionnaires (which combine education, occupational complexity, cognitively stimulating leisure activities, etc.) has been reported for working memory (Bartres-Faz et al., 2009), episodic memory (Sole-Padulles et al., 2009), and verbal comprehension (Bosch et al., 2010) tasks. Thus, efficiency might be one possible mechanism underlying cognitive reserve, whereby individuals with higher reserve would

require lower brain activation of the task-related network than those with lower reserve to achieve a comparable level of performance.

In turn, neural flexibility refers to the capacity to engage greater activation of the task-related network (i.e., primary network) or to activate alternative brain regions when the task demand exceeds the capacity of the system (Cabeza et al., 2018; Stern, 2009; Stern et al., 2018a). There is some evidence that increased neural flexibility is associated with more education or higher scores on reserve proxies suggesting that flexibility might underlie reserve effects. For instance, Boller et al. (2017) found that higher education is associated with larger recruitment of the left prefrontal cortex during a working memory task. Thus, individuals with higher reserve might be protected against the effects of aging on the brain or brain diseases, as they are able to recruit higher levels of the primary brain network and/or engage alternative brain regions to perform a task at more demanding levels.

Neural efficiency and neural flexibility are not necessarily incompatible mechanisms. Some models have proposed that the two mechanisms might operate preferentially at different levels of the difficulty spectrum (Boller et al., 2017; Reuter and Cappell, 2008; Steffener and Stern, 2012): efficiency would occur at lower task demand, but as the primary network reaches its capacity, additional resources would be recruited. Evidence for both mechanisms have been reported either at the inter- or intra-individual levels. For instance, Boller et al. (2017) found larger activation associated with higher education in an older group of older adults (> 67 years of age) who are more likely to face difficulties with the task, but not in middle-aged adults (60 to 67 years of age). Thus, greater neural flexibility can allow older persons with higher reserve to adapt their patterns of brain activation in order to cope with exceeding demand, whether this is due to increasing age or to the task (Anthony and Lin, 2017; Boller et al., 2017; Steffener and Stern, 2012). In some conditions, neural efficiency and neural flexibility seem to co-occur in older adults with higher reserve. A few studies have indeed reported a combination of reduced activation in specialized regions and new activation in alternative regions in cognitively healthy older adults with higher reserve proxies compared to those with lower reserve proxies (Haut et al., 2005; Scarmeas et al., 2003; Springer et al., 2005). Thus, efficiency and flexibility have both been associated with higher scores on reserve proxies and are plausible reserve mechanisms which might operate either concomitantly or at different levels of task demand. However, there

has been no study that assessed this hypothesis directly in older adults by manipulating task demand.

Furthermore, and importantly, no study has analyzed whether those processes moderate the deleterious effect of age on cognition. If reserve is subtended at the neural level by better neural efficiency at low task load and better flexibility at high task load, the two mechanisms should moderate the deleterious effect of age on cognition (Stern et al., 2018a). Finding a moderation effect is critical because it would demonstrate that those activation differences are protective which is the definition of a “true” reserve effect. Research that only reported the association between a brain variable and a reserve proxy, for example showing that individuals with more education are characterized by a higher level of brain activation, demonstrates that the brain variable reflects the proxy but does not demonstrate that it is actually underlying reserve. The hypothesis that an activation pattern reflects a reserve process is only supported if it is shown to provide resilience. To provide stronger evidence that a brain variable plays a role as a reserve mechanism, one can use moderation approaches to assess if a larger expression of the brain variable is associated with a reduced detrimental effect of age (Stern, 2017). Only a few recent studies have used moderation approaches in the cognitive reserve framework and their results indicate that the approach is valid and promising (Benson et al., 2018; Franzmeier et al., 2017; Stern et al., 2018b). These studies have identified that connectivity patterns, mainly in cognitive control networks (e.g., frontoparietal, salience, medial frontal cortex), moderate the relation between cognition and neurodegeneration, white-matter changes or hypometabolism. While interesting, these studies focused on connectivity and did not assess efficiency and flexibility processes as reserve mechanisms.

The main objective of this study was to identify the functional mechanisms underlying cognitive reserve in older adults by determining whether reserve is associated with better neural efficiency at low task demand and with better flexibility at high task demand. To establish that those differences truly subserved reserve effects, a second objective was to assess if the activation differences associated with years of education moderate the deleterious effect of age on cognition. Finding that education-related brain differences are associated with better cognition despite the detrimental effect of age would strongly substantiate their role in supporting cognitive reserve. Thus, moderation analyses will assess whether the education-related

differences in brain activation determine a more positive outcome for cognition than that predicted by age. To test our hypotheses, we used an n-back working memory task. This task was chosen because it allows a parametric manipulation of the task load and it has the further advantage that its pattern of activation is well established (see Owen et al., 2005 for a meta-analysis), thus allowing us to determine if the activation is taking place in the primary network and/or in alternative regions.

### **4.3. Methods**

#### **4.3.1. Subjects**

Forty-one healthy older adults, aged between 65 and 88 years old, were recruited through the Banque de participants of the research center of the Institut universitaire de gériatrie de Montréal and through ads posted in the community. All of them were right-handed community dwelling francophones and had normal or corrected-to-normal vision and hearing. Participants were excluded if they reported presence or history of a brain disease, alcoholism, substance abuse, severe psychiatric disorder, general anesthesia within the last six months, use of any medication that could impact cognitive or cerebral functioning, or if they scored below the education or age/education adjusted cut-off respectively on both the Montreal Cognitive Assessment (MoCA; Nasreddine et al., 2005) and Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein et al., 1975).

Participants were further characterized by cognitive measures as the Free and Cued Recall Test (RL/RI; Van der Linden et al., 2004) and the Stroop-Victoria (Regard, 1981), and by the Geriatric Depression Scale (GDS; Yesavage et al., 1982). The number of years of formal education completed without interruption was recorded and used as a reserve proxy.

This experiment was approved by the Comité mixte d'éthique de la recherche du Regroupement Neuroimagerie/Québec and all participants provided informed written consent at the beginning of the study.



### **4.3.2. N-Back Paradigm**

A verbal n-back working memory task was used to assess task-related functional magnetic resonance imaging (fMRI) activation (Braver et al., 1997). The task comprised a control (0-back) and two experimental conditions with a parametric difficulty gradient (1- and 2-back). Participants were presented with series of letters and asked to indicate, by means of a two-button answer box (yes/no), if the letter was an "X" (0-back condition), or if it was identical to the letter presented one (1-back condition) or two places (2-back condition) before in the sequence. The task included 15 blocks alternating in a pseudo-random fashion between the three conditions (0-back, 1-back and 2-back). Each block was 32 seconds long and contained 16 letters (5 targets) presented at a rate of 500 ms per item. A 1500 ms crosshair interstimuli interval was presented between each stimulus. An additional 12 seconds rest period was inserted at the end of each block. The task was projected on a screen visible through a mirror attached to the head coil. A brief reminder of the condition instructions was projected on the screen for five seconds at the beginning of each block. Task presentation and data collection were managed by E-prime software (Psychology Software Tools, Inc.). MRI compatible glasses were used for participants needing visual correction. Prior to the MRI session, all participants received a brief training session to ensure they understood instructions and were familiar with the task.

### **4.3.3. Neuroimaging Data**

#### ***4.3.3.1. MRI and fMRI Acquisition Parameters***

Participants underwent structural and fMRI examinations on a Siemens Magnetom TIM Trio 3T MRI system (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany), using the Siemens 32 channels "receive only" head coil at the Functional Neuroimaging Unit of the research center of the Institut universitaire de gériatrie de Montréal.

A high resolution T1 weighted 3D-Multi-Echo MPRAGE (TR: 2530 ms; TE: 1.64 ms; flip angle: 7°; FoV: 256 mm; voxel size: 1.0 x 1.0 x 1.0 mm; 176 continuous slices) was acquired for co-registration. Task-related blood oxygen level dependent (BOLD) signal was acquired using a T2\* weighted gradient echo EPI sequence (TR: 2500 ms; TE: 30 ms; flip angle: 90°;

FoV: 192 mm; voxel size 3.0 x 3.0 x 3.0 mm with 3.0 mm distance gap factor; 41 slices). Acquisition was in axial orientation coplanar with ACPC, whole brain coverage. Order of acquisition was descending. The functional images were acquired in one run, and the first three volumes were automatically discarded by the fMRI scanner.

#### ***4.3.3.2. fMRI Images Preprocessing and First-Level Analyses***

Functional data were analyzed with Statistical Parametric Mapping (SPM12; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) and fine motion correction was applied through Functional Image Artifact Correction Heuristic (FIACH; Tierney et al., 2016), both implemented in MATLAB 8.3.0 software (<http://www.mathworks.com>).

First, volumes from each participant were realigned to mean volume for head motion correction and were affined through FIACH which uses a two-step procedure to identify and correct physiological and motion generated noise in sensitive brain regions. Second, images were slice-time corrected to the middle slice using SPM12's Fourier phase shift interpolation. Third, images were co-registered with each subject's anatomical MRI image. Fourth, images were spatially normalized to the Montreal Neurological Institute stereotaxic space, resliced to 3 mm<sup>3</sup> voxels, and smoothed with a Gaussian kernel of 8 mm FWHM.

The first-level analyses were fixed effects based on general linear model (GLM) with a box-car response. The GLM analysis was performed using regressors, which were generated by convolving the time course of the condition onsets and duration with canonical hemodynamic response. Regressors included the 0, 1 and 2-back conditions, as for the instructions which were modeled as a condition of no-interest and the rest periods which were modeled as a baseline condition. A 128 seconds high-pass filter was also applied in order to remove low frequencies from temporal series. Contrasts of interest were [1-back > 0-back] for 1 back activation, [2-back > 0-back] for 2-back activation, and [2-back > 1-back] for load-induced activation. The resulting set of images was used in a second level of analysis where subjects were treated as a random variable. The resulting images were visualized using the BSPMVIEW toolbox (DOI: 10.5281/zenodo.168074) implemented in SPM.

### ***4.3.3.3. Neurofunctional Analyses***

#### *4.3.3.3.1. WM-Related Activation*

Whole-brain one sample *t*-tests were used in SPM12 to identify task-related activation. Positive and negative contrasts were computed separately for the 1-back and 2-back conditions, using the 0-back condition as a baseline, and for the load-induced activation [2-back > 1-back]. The significance level for each single contrast was set to  $p < 0.05$  after whole-brain family-wise error correction (FWE), at voxel level, and only clusters comprising 20 contiguous voxels or more were reported.

#### *4.3.3.3.2. Education-Related Activation*

A whole-brain multiple regression analysis was conducted in SPM12 to assess task-related brain activation associated with the number of years of education. Positive and negative regressions between fMRI images and years of education were conducted for the three contrasts of interest (1-back, 2-back, load-induced). The significance threshold was set at  $p < 0.001$  uncorrected, at the voxel level, before a clusterwise FWE correction ( $p < 0.05$ ) was applied. Given our a priori hypotheses, we still explored the activation map with a more liberal threshold set at  $p < 0.001$  uncorrected,  $k > 10$ , and only clusters into which a peak activation threshold of  $p < 0.05$  (FWE) was reached were considered for subsequent analyses.

### **4.3.4. Behavioral and Moderation Analyses**

All the statistical analyses were computed with the IBM Statistical Package for Social Science 19 (SPSS) and results were interpreted if they reached a threshold of  $p < 0.05$ . First, we used the Hit rate and False alarm rate to calculate a sensitivity index (H-FA) for each condition of the n-back task. A repeated-measure ANOVA was computed with Load (0-back, 1-back and 2-back) as a repeated factor and the sensitivity index as the dependent variable. Pearson's

correlations were calculated to assess the relation of the sensitivity index with age and with education.

Moderation analyses were then used to assess whether the brain activation differences associated with years of education interacted with the effect of age to predict WM performance on the 1-back and the 2-back conditions (H-FA). Beta values from the clusters activated by education were first extracted with MarsBar region of interest toolbox for SPM (Brett et al., 2002). The interaction terms for the low-load and the high-load conditions were created by multiplying the beta values with age (both centered). Separate hierarchical multiple regressions were then conducted through SPSS 19 using each interaction term to predict the participants' WM performance. Given our a priori hypotheses, we used a median split of the beta value from the activation clusters to construct groups with low vs. high activation and conducted separate Pearson's correlations to assess the relation between activation and WM performance within each group. We also used *t*-tests to compare the low and high activation groups based on their scores on the GDS, the MoCA, the Stroop-Victoria and the RL/RI, and their performance on the n-back task.

#### **4.4. Results**

Of the forty-one participants initially recruited, two withdrew consent following the clinical evaluation, one for health reasons and one because he refused MRI scanning. Two other participants were excluded from the analyses, one because he fell asleep during the MRI examination and the other because she was unable to complete the task. The demographic, cognitive and clinical characteristics of the 37 participants (22 women) whose data were analyzed are presented in Table 4-1.

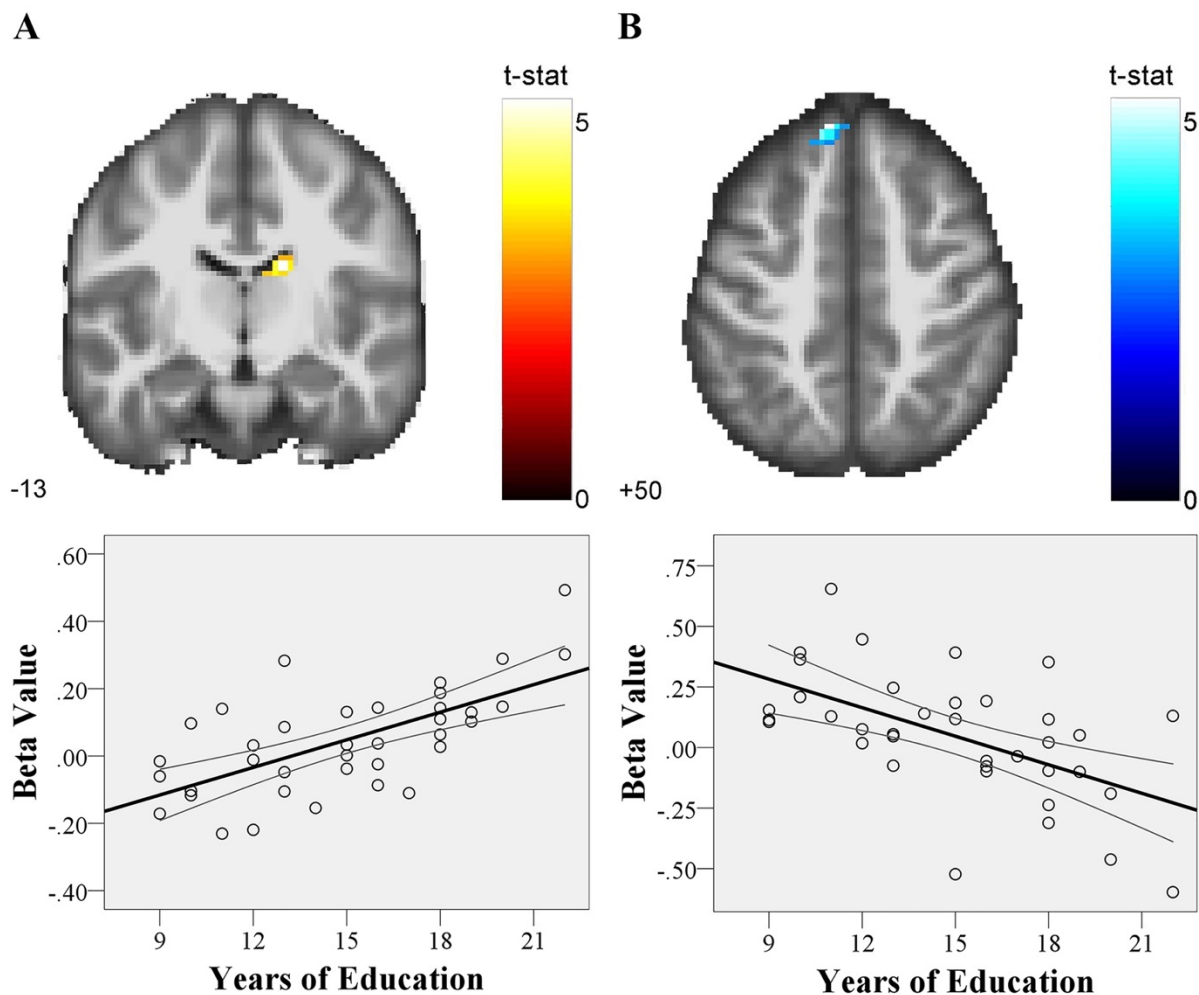
**Table 4-1.** Demographic and Clinical Characteristics of Participants

	<i>M (SD)</i>	Range
Age	73.11 (5.79)	65.00 – 88.00
Years of formal education	14.92 (3.73)	9.00 – 22.00
MoCA (max: 30)	28.54 (1.46)	24.00 – 30.00
MMSE (max: 30)	28.73 (1.20)	25.00 – 30.00
Stroop (plate 3; time)	26.18 (7.26)	15.30 – 47.81
RL/RI (total delayed recall; max: 16)	15.73 (0.56)	14.00 – 16.00
GDS (max: 15)	1.32 (1.60)	0.00 – 6.00
Accuracy (%)		
0-back	96.89 (3.80)	86.25 – 100.00
1-back	93.21 (8.00)	71.25 – 100.00
2-back	85.88 (6.57)	61.25 – 95.00
H-FA		
0-back	0.95 (0.07)	0.73 – 1.00
1-back	0.86 (0.16)	0.40 – 1.00
2-back	0.70 (0.13)	0.30 – 0.92

#### 4.4.1. Education-Related Activation

In the 2-back condition, the regression analysis indicated that more years of education were associated with more activation of the right caudate body ([x: 15, y: -13, z: 23];  $t$ : 5.32,  $p < 0.05$  clusterwise FWE,  $k = 126$  voxels; see Figure 4-1). In the 1-back condition, the regression analysis revealed no education-related suprathreshold activation after clusterwise

FWE correction for multiple comparisons ( $p < 0.05$ ). The use of a more liberal threshold ( $p < 0.001$  uncorrected), however, indicated that more years of education were associated with less activation in a cluster taking place in the left medial superior frontal gyrus (BA8;  $k = 37$  voxels; see Figure 4-1) and for which activation at peak coordinates  $[x: -9, y: 44, z: 50]$  reached significance at the voxel level ( $t: 5.87, p < 0.05$  FWE).



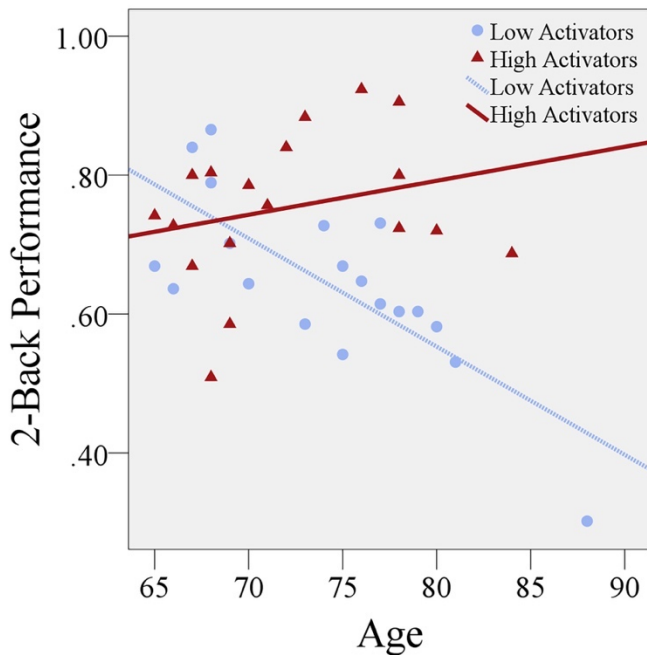
**Figure 4-1.** Brain maps and associated scatterplots resulting from the voxel-wise multiple regressions between years of education and task-related activation for the (A) 2-back > 0-back contrast ( $p < 0.05$  clusterwise FWE); (B) 1-back > 0-back contrast ( $p < 0.001$  unc.;  $k > 20$  for visualization purposes).

*Note.* Color intensities reflect  $t$ -values.

#### 4.4.2. Moderation Analyses

Separate moderation analyses were computed to assess whether activation values in the two regions associated with years of education (left medial superior frontal gyrus and right caudate body) moderated the detrimental effect of age on WM.

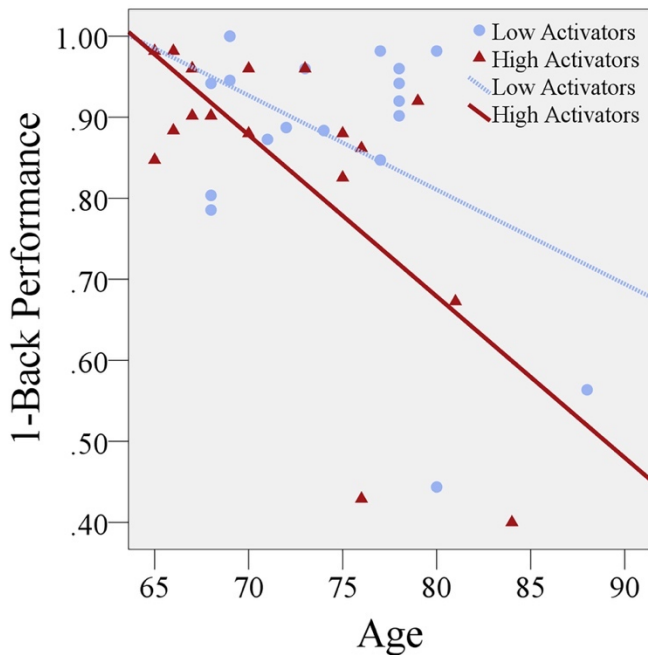
A first moderation model included Age and Activation of the right caudate body to predict WM performance. The model was significant ( $F(3, 33) = 6.32, p = 0.002$ ) and showed that the “Activation by Age” interaction ( $\beta = 0.37, p = 0.019; sr^2 = 0.12$ ) contributed the most to the prediction of performance, and that Age was also significant ( $\beta = 0.33, p = 0.024; sr^2 = 0.11$ ). To interpret the interaction, we computed Pearson’s correlations separately for people with higher vs. lower activation. Older age was associated with lower WM performance in persons with low activation ( $r(17) = 0.75, p < 0.001$ ). However, age was not correlated with WM in those with higher activation ( $r(16) = 0.26, p = 0.303$ ; see Figure 4-2). When comparing the high and low activation groups, individuals in the high activation group were found to perform better than those with low activation on the 2-back condition (Supplementary Table 4-2).



**Figure 4-2.** Scatterplot displaying correlations between age and WM performance separately for the high vs. low activation groups in the right caudate body.

A second moderation model included Age and Activation of the left medial superior frontal gyrus to predict WM performance. The model was significant ( $F(3, 33) = 6.70, p = 0.001$ ), and indicated a meaningful contribution of Age to WM performance ( $\beta = 0.54, p = 0.001; sr^2 = 0.27$ ) and the “Activation by Age” interaction did not reach significance ( $\beta = 0.28, p = 0.059; sr^2 = 0.07$ ). Given the a priori hypotheses, we computed Pearson’s correlations between age and WM separately for the high vs. low activation groups. In individuals with high activation ( $r(16) = 0.68, p = 0.002$ ), age was negatively correlated with WM, that is, older age was associated with lower WM performance. For individuals with lower activation, the negative correlation between age and WM performance was smaller and did not reach significance ( $r(17) = 0.44, p = 0.060$ ; see Figure 4-3). When examining the characteristics of the high vs. low activation groups, we found them to be comparable (Supplementary Table 4-3).





**Figure 4-3.** Scatterplot displaying correlations between age and WM performance separately for the high vs. low activation groups in the left medial superior frontal gyrus (BA8).

#### 4.4.3. Task-Related Activations and Performance

To help interpret the nature of the education-related activation, we also examined the activation related to the task, irrespective of education. The 1-back and 2-back contrasts both revealed a large and bilateral parieto-occipital cluster of activation consistent with the literature. The cluster included the precuneus, the inferior and superior parietal lobules, the angular and supramarginal gyri, and the middle and superior occipital gyri. There was also a bilateral frontal cluster which included the middle, inferior, superior, and medial frontal gyri, the insula, and the right middle cingulum. Other smaller clusters included a bilateral temporal cluster comprising the inferior and middle temporal gyri and a posterior cerebellum cluster. The load-induced contrast revealed that load was related with larger activation in the left middle occipital and superior parietal gyri (Supplementary Table 4-4).

Table 4-1 shows hit rate and sensitivity indexes (H-FA) for the three conditions of the n-back task. As expected, the ANOVA indicated a significant load effect ( $F(2, 72) = 59.09$ ,  $p < 0.001$ ). Contrast analyses indicated that performance decreased from 0-back through 2-back.

Significant negative correlations were found between age and the sensitivity index for the 0-back ( $r(35) = 0.39, p = 0.019$ ), 1-back ( $r(35) = 0.53, p = 0.001$ ) and 2-back ( $r(35) = 0.36, p = 0.029$ ) conditions. Performance did not correlate with years of formal education (0-back: ( $r(35) = 0.17, p = 0.308$ ); 1-back: ( $r(35) = 0.31, p = 0.056$ ); 2-back: ( $r(35) = 0.09, p = 0.599$ )).

#### 4.5. Discussion

The goal of this study was to identify the functional mechanisms underlying cognitive reserve in older adults. A first step was to identify brain activation regions associated with more years of formal education and to determine if these activation differences vary as a function of the task load. Manipulating the load was used to examine two mechanisms proposed to be involved in cognitive reserve: neural efficiency and neural flexibility. Efficiency was expected to be observed at a lower level of task demand whereas flexibility would come into play under higher load conditions. A second step was to examine whether the activations associated with education buffer the detrimental effect of age on WM performance. This is a critical aspect of the study which allowed to assess whether the functional correlates of education are protective in which case, we argue that they would qualify as “true” reserve substrates.

As expected, we found that differences in education are associated with differences in brain activation and that the pattern of education-related activations vary as a function of the task load. In the high WM load, more years of education were associated with greater activation in the right caudate body, an effect which resisted to clusterwise correction for multiple comparisons. In the low WM load condition, more years of education were associated with lesser activation in the left superior medial frontal gyrus (BA8). This effect was significant when using a more liberal threshold ( $p < 0.001$ ) but was no longer present when a correction for multiple comparisons was applied. Importantly, the education-related activation found in the right caudate body and in the left superior medial frontal gyrus both mitigated the age-related differences in WM performance. Overall, older age was associated with reduced WM performance. However, when examining how education relates to age for the prediction of WM performance, there was an age effect on the 2-back performance in the group of older adults showing lower activation of right caudate body but no age effect in those with higher activation.

Furthermore, there was an age effect in the group showing higher activation of the left superior medial frontal region but no such age effect in the group with lower activation. Taken together, these results indicate that reserve is underlain by greater ability to recruit additional resources for tasks that are more demanding. There is also indication for better efficiency at lower task demand although this latter effect is less statistically reliable.

Higher education was associated with greater activation of the right caudate body but only in the high-load condition. We interpret this new activation as reflecting neural flexibility, that is, an increased ability from those with higher education to recruit new regions when the task demand exceeds the capacity of the specialized regions. The result is solid as activation resists corrections and the moderation is supported by a significant interaction. There are other arguments to support this interpretation. First, this region was not activated in persons with low-education or when examining the whole sample, at neither low nor high load, on the n-back task, and that, consistently with the literature (Owen et al., 2005). Moreover, people with higher activation in this region showed better working memory performance when compared to those activating it to a lesser degree. Because larger recruitment of this region by highly educated individuals was beneficial to their performance, it is consistent with our interpretation of better neural flexibility and indicates that neural flexibility allows for successful compensation for the age effect on performing a demanding task (Cabeza et al., 2018). This finding is interesting as the caudate nucleus is part of the fronto-striatal network, is believed to mediate load-dependent prefrontal cortex activation and is associated with better WM capacity and maintenance (Landau et al., 2009). Moreover, this region has been shown to contribute to higher order executive functions, particularly when there is a high degree of uncertainty and/or a requirement for complex manipulation of information (see Provost et al., 2015 for a review).

Our finding of a lower frontal activation in older adults with more education is not as reliable statistically as the one found in the right caudate. Nevertheless, our interpretation that lower activation of the left superior medial frontal gyrus (BA8) reflects greater neural efficiency is supported by examination of behavioral performance as participants with high vs. low activation in this region show equivalent WM performance. It suggests that older adults with more education require less recruitment of their frontal lobe to maintain a level of performance equivalent to those with less education. The result is also consistent with other studies which

reported that larger scores on a composite reserve factor was associated with greater efficiency (less activation) in the left prefrontal region during an n-back task (Bartres-Faz et al., 2009). Finally, Figure 4-3 shows that participants with lower frontal activation outperform those with higher activation particularly when they are older. Consequently, our results are unlikely explained by higher activation in the frontal region in individuals with lower levels of education as a way to compensate for their difficulties and is better explained by better efficiency in people with more education. That said, another plausible hypothesis, although less parsimonious, is that the pattern reflects differences in the default mode network (DMN; Buckner et al., 2008). It is possible that persons with more education are better able to suppress the DMN a pattern which would actually reflect greater flexibility. However, if this alternative interpretation were true, one would expect a greater disengagement of the DMN to be associated with better performance, which was not found. Future studies will be required to further elucidate the role of the DMN in reserve processes.

Taken together the results of the present study suggest that compensatory activation in alternative regions when cognitive demand is high, combined with more efficient activation at low task demand, might attenuate the impact of age on WM performance. Although the underlying mechanisms differ as a function of task demand, we argue that both are congruent with a “true reserve effect” because their presence reduces the detrimental effect of age on cognition.

Our results can be used to reconcile some of the inconsistencies found in the literature as studies have reported efficiency, flexibility or a combination of both (see Anthony and Lin, 2017 for a recent review). It is likely that differences in task demand across studies partly account for these apparent inconsistencies. Prior studies examined activation under a range of cognitive tasks and even if it is not possible to assess precisely their level of demand, most studies that showed evidence of efficacy were based on relatively low difficulty level tasks or on younger samples (e.g., Bartres-Faz et al., 2009; Bosch et al., 2010) than studies reporting flexibility (e.g., Scarmeas et al., 2003). Further studies should include a gradient of task demand in order to capture the full extent of reserve processes across task load.

The flexible recruitment of a “new” compensatory region in our sample is also partly in line with the compensation-related utilization of neural circuits hypothesis (CRUNCH; Reuter

and Cappell, 2008), which proposes that additional resources are needed to compensate for the diminished processing efficiency of the aging brain. The model would hypothesize that, as the primary network reaches its capacity, the brain of an individual with higher education would be able to recruit compensatory regions in an alternative network and that this would allow them to maintain their performance. Our results extend this proposition by showing that intensive cognitively stimulating activities throughout one's life, through education, might increase this compensatory potential in elderly people.

There have been some propositions regarding the brain localization of the cognitive reserve mechanisms. Some studies have proposed that reserve might be subserved by a generic or task-invariant network (Stern, 2009, 2017). For instance, a vast network of activations comprising frontal, parietal, temporal and cerebellar regions (Stern et al., 2018b), and global functional connectivity of the left frontal cortex (Franzmeier et al., 2017) are potential candidates for such a generic substrate of cognitive reserve. In the present study, we made the hypothesis that reserve is subserved by flexibility and efficiency and that the region where those mechanisms take place would depend on the nature of the task. Here, the caudate is a region which is part of the fronto-striatal network and is involved in WM. We propose that the regions which will be found to underlie reserve are those that are involved or highly connected with the task for which compensation is required. Interestingly, however, there is an extensive overlap between the WM network and the ones that Stern et al. (2018b), Benson et al. (2018) and Franzmeier et al. (2017) have indicated, suggesting that these might correspond. However, it remains to be determined whether this is due to the fact that we have used a task that elicits this putative “generic” network.

Our results are relevant with the perspective of developing later life interventions to increase cognitive reserve. Indeed, many parallels can be drawn between education-related and training-related brain differences (Belleville et al., 2011; Belleville et al., 2014; Willis and Belleville, 2016). Intervention studies are interesting because they are based on experimental manipulations rather than association and therefore, they can contribute to interpreting the direction of causality between activation and education. Interestingly, intervention studies were found to induce either better efficiency or greater flexibility depending on the type of intervention provided (Belleville et al., 2014). Because training induces more efficient and

flexible activation, it is reasonable to propose that it is the sustained cognitive stimulation induced by education that might contribute to more efficient and flexible networks rather than the reverse. Again, this perspective is encouraging for the development of late-life interventions, as these can be used to build reserve in individuals with poor early cognitive engagement or low educational attainment (Belleville et al., 2019). This is also consistent with animal studies showing beneficial effects of environmental enrichment on neuronal plasticity and behavior (e.g., Nithianantharajah and Hannan, 2009).

This study has many important and novel components. A critical strength was to use moderation models to test whether activation differences associated with years of education buffer the impact of age on performance. This has rarely been done in the literature and yet, we argue that only the finding that those activations are protective would support their interpretation as plausible cognitive reserve mechanisms. Another strength was that we manipulated task load in order to elicit efficiency and flexibility processes. The study also has limitations. First, even though we manipulated task load, the inclusion of only two levels limited our ability to determine the full range of effects that increasing task demand might have on brain activation and to assess the possibility of non-linear functions (Reuter and Cappell, 2008). Also, sample size was relatively small and insufficient power might explain that the superior medial frontal gyrus activation did not resist correction for multiple comparison. Notably also, the age effect in participants with high activation of the frontal lobe was marginally significant, which could be explained by our small sample size. This suggests that one should exercise caution when interpreting the results for the low load condition. Be this as it may, our results are fully consistent with our a priori hypotheses, which comforts us with the interpretation. Finally, the relation between education and differences in activation must be interpreted with caution give that it relies on a cross-sectional design, thus limiting inference on causality.

In conclusion, this study indicates that cognitive reserve is subtended by a greater ability to flexibly engage new compensatory regions when task demand exceeds capacity and that a more efficient prefrontal neural system might be present at low task demand. These processes are protective and allow individuals to maintain their cognitive performance against the effect of age. However, future studies are needed to replicate these results with a broader task demand range and larger sample sizes. Another avenue for future research which we are currently

undertaking is to examine if engagement in cognitively stimulating activities later in life fosters similar functional brain processes and promotes reserve against the effects of age in individuals who have had lower levels of education or less cognitively stimulating engagement early in life.

### **Disclosure statement**

The authors have no conflicts of interest to disclose.

### **Acknowledgements**

Authors would like to thank the participants for their implication in this study, as well as Emilie Lepage and Christel Cornelis for their help in testing participants.

*Funding:* This work was supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) [138060-2011] to S.B.; S.B. holds a Canada Research Chair in Cognitive Neuroscience of Aging and Brain Plasticity; G.D.L. was supported by a doctoral fellowship from the Fonds de recherche en santé du Québec (FRQS); B.B. was supported by postdoctoral fellowships from the Fondation Institut de Gériatrie de Montréal and the Fondation Lemaire.

#### 4.6. References

- Anthony, M., Lin, F., 2017. A Systematic Review for Functional Neuroimaging Studies of Cognitive Reserve Across the Cognitive Aging Spectrum. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*.
- Bartres-Faz, D., Sole-Padullés, C., Junque, C., Rami, L., Bosch, B., Bargallo, N., Falcon, C., Sanchez-Valle, R., Molinuevo, J.L., 2009. Interactions of cognitive reserve with regional brain anatomy and brain function during a working memory task in healthy elders. *Biol Psychol* 80(2), 256-259.
- Belleville, S., Clement, F., Mellah, S., Gilbert, B., Fontaine, F., Gauthier, S., 2011. Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology* 134(Pt 6), 1623-1634.
- Belleville, S., Mellah, S., de Boysson, C., Demonet, J.F., Bier, B., 2014. The pattern and Loci of training-induced brain changes in healthy older adults are predicted by the nature of the intervention. *PloS one* 9(8), e102710.
- Belleville, S., Moussard, A., Ansaldo, A.I., Belchior, P., Bherer, L., Bier, N., Bohbot, V.D., Bruneau, M.A., Cuddy, L.L., Gilbert, B., Jokel, R., Mahalingam, K., McGilton, K., Murphy, K.J., Naglie, G., Rochon, E., Troyer, A.K., Anderson, N.D., 2019. Rationale and protocol of the ENGAGE study: a double-blind randomized controlled preference trial using a comprehensive cohort design to measure the effect of a cognitive and leisure-based intervention in older adults with a memory complaint. *Trials* 20(1), 282.
- Benson, G., Hildebrandt, A., Lange, C., Schwarz, C., Kobe, T., Sommer, W., Floel, A., Wirth, M., 2018. Functional connectivity in cognitive control networks mitigates the impact of white matter lesions in the elderly. *Alzheimer's research & therapy* 10(1), 109.
- Boller, B., Mellah, S., Ducharme-Laliberte, G., Belleville, S., 2017. Relationships between years of education, regional grey matter volumes, and working memory-related brain activity in healthy older adults. *Brain imaging and behavior* 11(2), 304-317.
- Bosch, B., Bartres-Faz, D., Rami, L., Arenaza-Urquijo, E.M., Fernandez-Espejo, D., Junque, C., Sole-Padullés, C., Sanchez-Valle, R., Bargallo, N., Falcon, C., Molinuevo, J.L.,



2010. Cognitive reserve modulates task-induced activations and deactivations in healthy elders, amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex* 46(4), 451-461.
- Braver, T.S., Cohen, J.D., Nystrom, L.E., Jonides, J., Smith, E.E., Noll, D.C., 1997. A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage* 5(1), 49-62.
- Brett, M., Anton, J.L., Valabregue, R., Poline, J.B., 2002. Region of interest analysis using the MarsBar toolbox for SPM 99. *Neuroimage* 16(2), S497.
- Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., Schacter, D.L., 2008. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1124, 1-38.
- Cabeza, R., Albert, M., Belleville, S., Craik, F.I.M., Duarte, A., Grady, C.L., Lindenberger, U., Nyberg, L., Park, D.C., Reuter-Lorenz, P.A., Rugg, M.D., Steffener, J., Rajah, M.N., 2018. Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nature reviews. Neuroscience* 19(11), 701-710.
- 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.
- Franzmeier, N., Duering, M., Weiner, M., Dichgans, M., Ewers, M., Alzheimer's Disease Neuroimaging, I., 2017. Left frontal cortex connectivity underlies cognitive reserve in prodromal Alzheimer disease. *Neurology* 88(11), 1054-1061.
- Haut, M.W., Kuwabara, H., Moran, M.T., Leach, S., Arias, R., Knight, D., 2005. The effect of education on age-related functional activation during working memory. *Aging, Neuropsychology, and Cognition* 12, 216-229.
- Katzman, R., 1993. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 43(1), 13-20.
- Landau, S.M., Lal, R., O'Neil, J.P., Baker, S., Jagust, W.J., 2009. Striatal dopamine and working memory. *Cereb Cortex* 19(2), 445-454.

- Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J.L., Chertkow, H., 2005. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* 53(4), 695-699.
- Nithianantharajah, J., Hannan, A.J., 2009. The neurobiology of brain and cognitive reserve: mental and physical activity as modulators of brain disorders. *Prog Neurobiol* 89(4), 369-382.
- Owen, A.M., McMillan, K.M., Laird, A.R., Bullmore, E., 2005. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human brain mapping* 25(1), 46-59.
- Provost, J.S., Hanganu, A., Monchi, O., 2015. Neuroimaging studies of the striatum in cognition Part I: healthy individuals. *Frontiers in systems neuroscience* 9, 140.
- Regard, M., 1981. *Cognitive rigidity and flexibility: A neuropsychological study*. University of Victoria, Canada.
- Reuter, P.A., Cappell, K.A., 2008. Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis. *Current Directions in Psychological Science* 17(3), 177-182.
- 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.
- Scarmeas, N., Zarahn, E., Anderson, K.E., Hilton, J., Flynn, J., Van Heertum, R.L., Sackeim, H.A., Stern, Y., 2003. Cognitive reserve modulates functional brain responses during memory tasks: a PET study in healthy young and elderly subjects. *Neuroimage* 19(3), 1215-1227.
- Sole-Padullés, C., Bartres-Faz, D., Junque, C., Vendrell, P., Rami, L., Clemente, I.C., Bosch, B., Villar, A., Bargallo, N., Jurado, M.A., Barrios, M., Molinuevo, J.L., 2009. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 30(7), 1114-1124.

- Springer, M.V., McIntosh, A.R., Winocur, G., Grady, C.L., 2005. The relation between brain activity during memory tasks and years of education in young and older adults. *Neuropsychology* 19(2), 181-192.
- Steffener, J., Stern, Y., 2012. Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Biochim Biophys Acta* 1822(3), 467-473.
- Stern, Y., 2009. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 47(10), 2015-2028.
- Stern, Y., 2017. An approach to studying the neural correlates of reserve. *Brain imaging and behavior* 11(2), 410-416.
- Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E.M., Bartres-Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M., Chetelat, G., Ewers, M., Franzmeier, N., Kempermann, G., Kremen, W.S., Okonkwo, O., Scarmeas, N., Soldan, A., Udeh-Momoh, C., Valenzuela, M., Vemuri, P., Vuoksimaa, E., Reserve, R., Protective Factors, P.I.A.E.D., Conceptual Frameworks, W., 2018a. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*.
- Stern, Y., Gazes, Y., Razlighi, Q., Steffener, J., Habeck, C., 2018b. A task-invariant cognitive reserve network. *Neuroimage* 178, 36-45.
- Sylvain-Roy, S., Belleville, S., 2015. Interindividual differences in attentional control profiles among younger and older adults. *Neuropsychology, development, and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition* 22(3), 259-279.
- Sylvain-Roy, S., Lungu, O., Belleville, S., 2015. Normal Aging of the Attentional Control Functions That Underlie Working Memory. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences* 70(5), 698-708.
- Tierney, T.M., Weiss-Croft, L.J., Centeno, M., Shamshiri, E.A., Perani, S., Baldeweg, T., Clark, C.A., Carmichael, D.W., 2016. FIACH: A biophysical model for automatic retrospective noise control in fMRI. *Neuroimage* 124(Pt A), 1009-1020.
- Van der Linden, M., Adam, S., Agniel, A., Baisset-Mouly, C., Bardet, F., Coyette, F., Desgranges, B., Deweer, B., Ergis, A.M., Gély-Nargeot, M.C., Grimompres, L., Juillerat, A.C., Kalafat, M., Poitrenaud, J., Sellal, F., Thomas-Antérion, C., 2004.

L'évaluation de troubles de la mémoire: présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec étalonnage). Solal, Marseille.

Willis, S.L., Belleville, S., 2016. Cognitive Training in Later Adulthood, in: Schaie, K.W., Willis, S.L. (Eds.), Handbook of the Psychology of Aging. Academic Press, pp. 219-243.

Yesavage, J.A., Brink, T.L., Rose, T.L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., Leirer, V.O., 1982. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. Journal of psychiatric research 17(1), 37-49.

#### 4.7. Supplementary Material

**Table 4-2.** Characteristics of Low and High Right Caudate Body Activation Groups

	Low Activation ( <i>n</i> = 19)	High Activation ( <i>n</i> = 18)	Difference Between Groups
	<i>M</i> ( <i>SD</i> )	<i>M</i> ( <i>SD</i> )	<i>T</i> value
Age	74.00 (6.03)	72.17 (5.54)	0.96
MoCA (max: 30)	28.63 (1.21)	28.44 (1.72)	0.38
Stroop (plate 3; time)	25.70 (7.19)	26.71 (7.52)	-0.41
RL/RI (total delayed recall; max: 16)	15.63 (0.68)	15.83 (0.38)	-1.11
GDS (max: 15)	1.21 (1.40)	1.44 (1.82)	-0.44
H-FA 2-back	0.65 (0.12)	0.75 (0.11)	-2.83*

\*  $p < 0.01$

**Table 4-3.** Characteristics of Low and High Left Medial Superior Frontal Activation Groups

	Low Activation ( <i>n</i> = 19)	High Activation ( <i>n</i> = 18)	Difference Between Groups
	<i>M</i> ( <i>SD</i> )	<i>M</i> ( <i>SD</i> )	<i>T</i> value
Age	74.47 (5.49)	71.67 (5.90)	1.50
MoCA (max: 30)	28.74 (1.24)	28.33 (1.68)	0.83
Stroop (plate 3; time)	26.23 (5.87)	26.12 (8.61)	0.05
RL/RI (total delayed recall; max: 16)	15.84 (0.37)	15.61 (0.70)	1.25
GDS (max: 15)	1.26 (1.45)	1.39 (1.79)	-0.24
H-FA 1-back	0.87 (0.15)	0.84 (0.17)	0.57

**Table 4-4.** Regions Associated With the N-Back Task

Activated Areas (Brodmann area)	X	Y	Z	Cluster Size	T Value
<i>1-back (1-back &gt; 0-back)</i>					
Left and right precuneus, inferior and superior parietal lobule, superior and middle occipital gyri, angular and supramarginal gyri (7, 19, 39-40)	-30	-67	38	1611	12.05
Left and right middle, inferior, superior and medial frontal gyri, left insula, and right middle cingulum (6, 8-10, 32, 45-47)	9	26	41	3351	11.81
Right inferior frontal gyrus and insula (47)	33	23	-1	102	9.09
Left posterior cerebellum	-9	-82	-31	50	8.25
Left inferior and middle temporal gyri (21, 37)	-57	-49	-13	118	8.24
Right inferior and middle temporal gyri (21)	63	-40	-10	39	8.16
Left posterior cerebellum	-30	-61	-34	29	6.88
<i>2-back (2-back &gt; 0-back)</i>					
Left middle, inferior, superior and medial frontal gyri, insula, and right middle cingulum (6, 8-10, 13, 32, 44-47)	9	26	41	2525	14
Left posterior cerebellum	-27	-64	-34	238	13.77

Left and right precuneus, inferior and superior parietal lobule, middle and superior occipital gyri, angular and supramarginal gyri (7, 19, 39-40)	-30	-70	35	1983	12.83
Left and right middle, inferior and superior frontal gyri (6, 8-10, 13, 45-47)	42	32	26	1317	12.30
Left and right inferior frontal gyri and insula (45, 47)	30	23	-4	166	11.91
Left inferior and middle temporal gyri (21-22, 37)	-51	-49	-13	148	7.56
Right inferior and middle temporal gyri (20-21, 37)	60	-43	-10	42	9.03
Right posterior cerebellum	33	-64	-31	36	11.32
Load ( <i>2-back</i> > <i>1-back</i> )					
Left middle occipital, and superior parietal gyri (7, 19)	-27	-73	38	140	6.96

---

$p < 0.05$  (FWE),  $k = 20$  voxels



## **Chapitre V**

**Article 4 : Stimulating Lifestyle Promotes Maintenance Against White Matter Lesions in**

**Aging**



## **Stimulating Lifestyle Promotes Maintenance Against White Matter Lesions in Aging**

Gabriel Ducharme-Laliberté <sup>a, b</sup>, Samira Mellah <sup>a</sup> & Sylvie Belleville <sup>a, b, \*</sup>

<sup>a</sup> Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montréal, QC, Canada

<sup>b</sup> Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

**En préparation**

## **5.1. Abstract**

Differences in brain maintenance were proposed to explain why some older adults experience less of a degenerative effect in cognition while they age. The goal of this study is to assess maintenance of white matter integrity, test whether lifestyle factors determine differences in the maintenance of white matter integrity, and to measure whether maintenance of white matter integrity explains inter-individual differences in working memory (WM). Forty-one cognitively healthy older adults received a structural magnetic resonance imaging (MRI) examination to measure white matter lesions and completed an n-back working memory task with different loads (1- & 2-back), along with a questionnaire that defined their lifestyle. Results showed a positive association between age and white matter lesions. This association was however alleviated by better lifestyle scores. An important factor to note was also that smaller volumes of white matter lesions were associated with better performance than expected for age in the 1-back working memory task. Thus, presence of a better working memory in older adults correlated with better maintenance of white matter integrity which was in turn related to a more stimulating lifestyle throughout life.

### **Keywords**

Brain maintenance; Stimulating lifestyle; White matter lesions; Working memory; Aging; Magnetic resonance imaging (MRI)

## 5.2. Introduction

Resilience is a general concept referring to the fact that some older adults handle remarkably well the effects of aging on the brain and on cognition (Cabeza et al., 2018; Stern, 2013; Stern et al., 2018). Interindividual differences in resilience might be in large part due to differences in brain maintenance. *Brain maintenance* refers to the preservation, with age, of structural, neurochemical or functional integrity (Cabeza et al., 2018; Nyberg, Lovden, Riklund, Lindenberger, & Backman, 2012; Stern et al., 2018). The absence of age-related brain pathology would allow individuals to better maintain their cognition as they age. The goal of this study is to test whether lifestyle factors determine differences in the maintenance of white matter integrity with age and measure whether maintenance of white matter integrity explains inter-individual differences in working memory (WM).

WM is a critical function in order to assess the maintenance concept. Performance on WM is known to decline with age (Reuter-Lorenz & Park, 2010; Sylvain-Roy, Lungu, & Belleville, 2015). It is, however, characterized by a higher level of interindividual variability in older than in younger adults (Sylvain-Roy & Belleville, 2015). This increase in interindividual WM variability might be explained by differences in brain maintenance, and older adults whose WM is better than expected for their age might have a healthier brain. We will test the hypothesis that maintenance of white matter integrity is a major potential factor in accounting for differences in WM resilience against age.

White matter lesions (WML) are among the most frequent neuropathological changes observed in older adults (Brickman et al., 2008; Head et al., 2004; Raz, Rodrigue, & Acker, 2003; Sachdev, Wen, Chen, & Brodaty, 2007). Estimations of the prevalence of this phenomenon vary according to the age range of the sample under study or type of WML (e.g., deep, periventricular, etc.). However, data in non-demented participants suggest that it would vary between 6.5 %, for more severe lesions, and 95 % when considering all levels of severity (Launer, 2004). Although, the underlying pathophysiology of WML is not well understood yet, their association with age-related cognitive decline is well recognized (Kennedy & Raz, 2015). Importantly, WML would first affect the frontal (Grajauskas et al., 2019) and parietal (Kennedy & Raz, 2015) lobes, two regions that are critical for WM. A large number of studies have shown

that the accumulation of WML in non-demented older adults accounts for a large part of the effects of aging on working memory and executive functions (Cabeza & Dennis, 2012). For instance, greater volumes of white matter lesions were repeatedly associated with worse performance on working memory tasks (Oosterman et al., 2008; Raz, Rodrigue, Kennedy, & Acker, 2007; Vannorsdall, Waldstein, Kraut, Pearlson, & Schretlen, 2009).

An important question that we will address is whether white matter integrity, reflected by a relative lack of WML, and its effect on resilience are associated to favorable lifestyle factors. Cognitively stimulating activities have been consistently associated with better cognitive functioning than expected for age or delayed apparition of dementia symptoms (Hultsch, Hertzog, Small, & Dixon, 1999; Marioni et al., 2012; Scarmeas & Stern, 2003; Valenzuela & Sachdev, 2006a, 2006b; Vemuri et al., 2014). It is not clear if they can also play a role for WML as these are typically associated with vascular risk factors and results are inconsistent. Some studies found that cognitively stimulating lifestyles (Luk, Bialystok, Craik, & Grady, 2011; Teipel et al., 2009; Wirth, Haase, Villeneuve, Vogel, & Jagust, 2014) and even cognitive training (Lovden et al., 2010) were associated with better white matter integrity in older adults, but others reported the reversed association (Arenaza-Urquijo et al., 2011; Gold, Johnson, & Powell, 2013; Vaque-Alcazar et al., 2017). This might be due, for instance, to the use of different white matter integrity indicators (e.g., white matter hyperintensities vs. fractional anisotropy, etc.), statistical operationalization (e.g., whole-brain group differences vs. regions of interest) or type of lifestyle proxies used (e.g. bilingualism or education vs. more inclusive variables). Thus, further work is needed to clarify the potential neuroprotective effects of cognitively stimulating lifestyles against age-related white matter lesions. As WML are an important pathological index related to brain age, it seems important to consider the potential moderating effect of a stimulating lifestyle on the relationship between age and WML rather than covarying for the effects of age as most previous studies did. Also, most of them didn't consider the beneficial effects that reduced WML have on age-sensitive cognitive measures such as working memory. Therefore, they do not directly test the contribution of preserved white matter integrity to cognitive resilience with aging.

The main objective of the present study is to assess brain maintenance by measuring whether lifestyle proxies moderate the relation between age and WML. To measure whether this

has an impact on cognitive resilience, we will test whether the volume of WML moderates the relation between age and WM performance. If lifestyle supports maintenance, we expect to find less WML than predicted by age in participants who have had a more stimulating lifestyle compared to a less stimulating one. We also expect that older adults with lower volumes of WML will have better WM performance than expected given their age. This will bring support to the notion that lifestyle preserves cognition by reducing the amount of WML. Finally, to determine that the resilience effect is specific to the maintenance of white matter integrity, we will examine whether intracranial volume (ICV) moderates the relation between age and WM performance. Intracranial volume is considered a valid estimate of premorbid brain volume and isn't sensitive to the effects of aging or brain pathology (Sargolzaei et al., 2015; Stern et al., 2018). Hence it is a potentially interesting proxy to assess brain reserve. This secondary analysis will test whether having a larger brain to start with makes individuals more resistant to the age effect on WM.

### **5.3. Methods**

#### **5.3.1. Subjects**

Forty-one healthy French-speaking older adults<sup>1</sup> were recruited through the *Banque de participants* of the research centre of the *Institut universitaire de gériatrie de Montréal* and advertisements posted in the community. All of them were right-handed and had normal or corrected-to-normal vision and hearing. This experiment was approved by the *Comité mixte d'éthique de la recherche du Regroupement Neuroimagerie/Québec* and informed written consent was obtained from all participants at the beginning of the study.

Participants received a thorough clinical and cognitive assessment which included cognitive tests (Montreal Cognitive Assessment (MoCA; Nasreddine et al., 2005); Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975); Free and Cued Recall Test, (RL/RI; Van der Linden et al., 2004); Stroop-Victoria (Regard, 1981)) and clinical

---

<sup>1</sup> Participants were included in a larger study that comprised MRI and fMRI data but only MRI data are presented in this paper.

questionnaires (Geriatric Depression Scale (GDS; Yesavage et al., 1982); Hachinski's Ischemic Score (Hachinski et al., 1975); Charlson's Comorbidity Index (Charlson, Pompei, Ales, & MacKenzie, 1987); Activities of Daily Living Inventory (ADL; Galasko et al., 1997)). In order to characterize the participants' level of engagement in a stimulating lifestyle, we included several established proxies for cognitive reserve. As proposed by Sole-Padulles et al. (2009), they comprised the fourth Wechsler Adult Intelligence Scale *Vocabulary* subtest score as an estimate of accumulated general knowledge, and the two subscales of the Cognitive Reserve Questionnaire (CRQ; Rami et al., 2011)<sup>2</sup>. The CRQ asks information on educational attainment and type of professional occupation, as well as the leisure, physical, social and cognitively stimulating activities during life.

Exclusion criteria were past or present neurological or cognitive disorder, alcoholism or substance abuse, severe psychiatric disorder, general anesthesia within the last six months, use of any neurotropic medication as well as scores below the education or age/education adjusted cut-off respectively on both the MoCA and the MMSE.

### **5.3.2. Exposure to a Stimulating Lifestyle**

As a first step, we determined individual composite scores reflecting lifestyle exposure. This was done by first performing a principal component analysis (PCA) (Stern et al., 2005) based on the proxy measures of cognitive reserve mentioned above (i.e., scores on the vocabulary subtest and the CRQ subscales). The resulting factor accounted for 52.63 % of the common variance. Individual composite scores were automatically created by the PCA by summing up the weighted values obtained for these three variables.

### **5.3.3. N-Back Working Memory Task**

An n-back task was used to assess working memory performance (Braver et al., 1997). The complete characteristics of the task, which was performed during the fMRI data acquisition

---

<sup>2</sup> French adaptation by Cisneros, E., CRIR-CRLB, Université de Montréal.



included in the larger study, are described elsewhere (Ducharme-Laliberté, Mellah, Boller, & Belleville, submitted). In the n-back task, participants are presented lists of sequentially appearing items and are asked to indicate for each whether it is the same or not as the one presented in the n-back position. In this case, series of letters were displayed on the center of a screen and participants had to determine if the letter was an "X" (0-back control condition), or if it was identical to the last presented letter (1-back condition) or to the next-to-last one (2-back condition). Participants responded by means of a two-button answer box (yes/no). The task included 15 blocks each containing 16 letters (5 targets) alternating in a pseudo-random fashion between the three conditions. Letters were presented at a rate of 500 ms per item with a 1500 ms crosshair interstimuli interval. Sensitivity indexes (*Hit rate minus False alarm rate*; H-FA) were calculated in order to reflect performance for each condition of the n-back task.

### **5.3.4. Neuroimaging Data**

#### ***5.3.4.1. MRI acquisition parameters***

Magnetic resonance imaging data were acquired on a Siemens Magnetom Trio 3T MRI system (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany), using the Siemens 32 channels receive only head coil at the Functional Neuroimaging Unit of the research centre of the *Institut universitaire de gériatrie de Montréal*. A structural high resolution T1 weighted 3D-Multi-Echo MPRAGE sequence (TR: 2530 ms; TE: 1.64 ms; flip angle: 7°; FoV: 256 mm; voxel size: 1.0 x 1.0 x 1.0 mm; 176 continuous slices) was acquired for volumetric analyses. A FLAIR weighted sequence (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*; TR: 9000 ms; TE: 90 ms; flip angle: 150°; FoV: 240 mm; voxel size: 0.9 x 0.9 x 4.0 mm with 4.0 mm distance gap factor; 44 slices) was also acquired for white matter lesions confirmatory analysis.

#### ***5.3.4.2. Preprocessing and First Level Analyses***

Participants structural T1-weighted scans were analyzed through FreeSurfer 5.3 automated software (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). In sum, the procedure included automated geometric topology correction, inter-subject alignment and whole-brain volumetric

segmentation – including the white matter hypointensities and estimated intracranial volumes that were of interest for the present study – (Fischl, 2012). The process was reviewed slice-by-slice at each step, and tissue misclassification was manually adjusted when necessary.

White matter hypointensities volume obtained with FreeSurfer was further validated through a semi-automated technic developed by DeCarli, Fletcher, Ramey, Harvey, and Jagust (2005) using FLAIR images (only available in 37 participants). After manual removal of non-brain tissues and automated removal of image artifacts, brain matter and cerebrospinal fluid were modeled in a semi-automated fashion. Voxels exceeding the default threshold were then characterized as white matter hyperintensities. Scans were inspected slice by slice to ensure that segmentation only included white matter lesions and excluded any noise, and threshold was manually adjusted when necessary. After obtaining a satisfactory mask of hyperintense voxels, their volume was automatically calculated for each participant. A Pearson's correlation was then performed with the two measures of white matter lesions, showing a high degree of consistency between both of them ( $r(35) = 0.96, p < 0.001$ ) (Wirth et al., 2014). The FreeSurfer values were used in all subsequent analyses after being proportioned according to the participant's estimated intracranial volume (ICV). This last manipulation was done in order to account for variations in head size (Malone et al., 2015; Sargolzaei et al., 2015).

### 5.3.5. Statistical Analyses

All statistical analyses were computed with the IBM Statistical Package for Social Science 25 (SPSS) and results were interpreted if they reached a threshold of  $p < 0.05$ . Pearson's, Spearman's, or point biserial correlations were computed between the composite lifestyle score and potential confounding variables. We found no significant association between the composite lifestyle score and either age ( $r(37) = -0.05, p = 0.783$ ), gender ( $r_{pb}(37) = -0.10, p = 0.562$ ), MoCA ( $r_s(39) = -0.12, p = 0.463$ ), MMSE ( $r_s(32) = 0.19, p = 0.298$ ), RL/RI ( $r_s(39) = -0.02, p = 0.920$ ), Stroop ( $r(36) = -0.08, p = 0.657$ ), GDS ( $r_s(39) = -0.08, p = 0.635$ ), Charlson's comorbidity index ( $r_s(39) = 0.06, p = 0.731$ ), or Hachinski's ischemic score ( $r_s(39) = -0.002, p = 0.991$ ), or ADL ( $r_s(39) = -0.06, p = 0.715$ ).

#### ***5.3.5.1. Brain Maintenance***

Moderation analyses were computed to assess if the composite score reflecting the level of stimulating lifestyle moderates the negative effect that age has on WML volume, and to assess if WML volume moderates the negative effect of age on cognition. The terms of the interactions were respectively created by multiplying age with the composite score, and by multiplying age with the WML volume (all variables were centered). A hierarchical multiple regression was conducted using the “age by composite” interaction term to predict WML volume. Two other hierarchical multiple regressions were also conducted using the “age by WML volume” interaction term to predict WM performance separately in the 1-back and 2-back conditions. When significant, the moderation effects were visualized and probed through the PROCESS macro for SPSS ([www.processmacro.org](http://www.processmacro.org)) following the procedure described in Hayes and Rockwood (2017). In sum, based on the regression equation, the macro automatically estimates a number of predicted values from different combinations (16<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup> and 84<sup>th</sup> percentile) of the predictor and moderator variables, which can be plotted afterwards into a diagram. The macro further generates a simple slope analysis which gives the conditional effects of the predictor on the predicted variable and their significance level, and that for different values of the moderator (16<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup> and 84<sup>th</sup> percentile).

#### ***5.3.5.2. Effect of Estimated Premorbid Brain Volume***

Moderation analyses were done to assess if the ICV interacts with the effect of age to predict working memory performance. For that, we conducted two separate hierarchical multiple regressions using the interaction term between age and ICV (both variables were centered) to predict WM performance in the 1-back and 2-back conditions. Significant moderating effects were then visualized and probed as mentioned above.

### **5.4. Results**

Two participants among the forty-one initially recruited withdrew consent before the experimental session, one for health problems and the other because he no longer wanted the

MRI examination. The characteristics of the 39 remaining participants (24 women) are shown in Table 5-1.

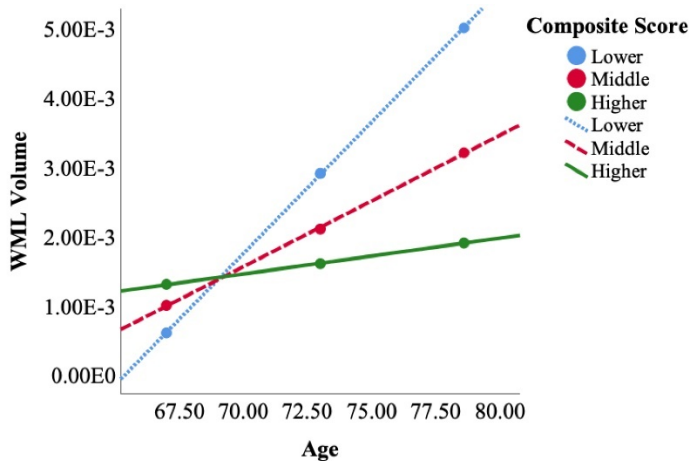
**Table 5-1.** Demographic, Clinical and Behavioral Characteristics of Participants

	<i>M (SD)</i>	Range
Age	73.10 (5.64)	65.00 – 88.00
MoCA (/30)	28.51 (1.43)	24.00 – 30.00
MMSE (/30)	28.72 (1.17)	25.00 – 30.00
Stroop (plate 3; time)	26.87 (7.81)	15.30 – 47.81
RL/RI (total delayed recall; /16)	15.74 (0.55)	14.00 – 16.00
GDS (/15)	1.44 (1.67)	0.00 – 6.00
Charlson (/37)	0.49 (0.79)	0.00 – 2.00
Hachinski (/18)	0.54 (0.68)	0.00 – 3.00
ADL (/45)	0.76 (1.32)	0.00 – 5.00
N-back sensitivity indexes (H-FA)		
1-back	0.85 (0.18)	0.33 – 1.00
2-back	0.70 (0.12)	0.30 – 0.92

#### 5.4.1. Brain Maintenance

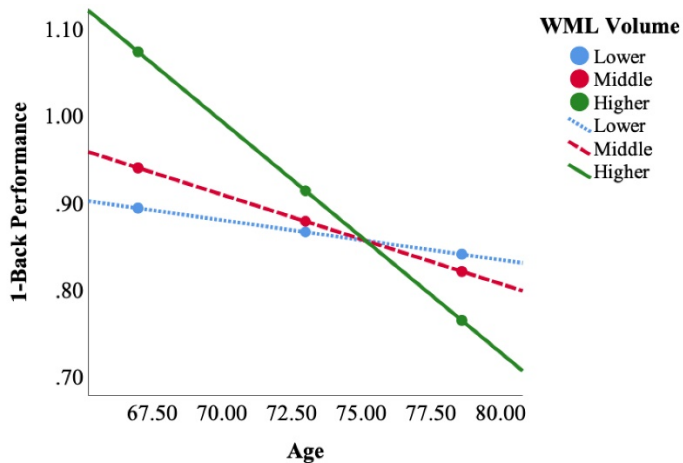
The regression model predicting WML volume ( $F(3, 35) = 6.70, p = 0.001$ ) revealed a significant effect of age ( $\beta = 0.51, p = 0.001; sr^2 = 0.24$ ) and a marginally significant effect of the composite score ( $\beta = -0.26, p = 0.059$ ). It is important to note that the two variables interacted

( $\beta = -0.33, p = 0.023; sr^2 = 0.10$ ) to predict the WML volume. **Figure 5-1** shows that the positive relation between age and WML volume is weaker the higher the composite score is. Furthermore, the conditional effects of age on WML are only significant for the low ( $T = 3.71, p < 0.001$ ) and middle ( $T = 3.43, p = 0.002$ ) range of the composite score, but not for the higher one ( $T = 0.66, p = 0.511$ ).



**Figure 5-1.** Scatterplot displaying regressions between age and WML volume separately for the lower, middle and higher composite score groups (i.e., 16<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup> and 84<sup>th</sup> percentile).

The regression model predicting WM performance for the 1-back condition ( $F(3, 35) = 6.69, p = 0.001$ ) revealed a significant effect of age ( $\beta = -0.49, p = 0.003; sr^2 = 0.18$ ) but no significant effect of WML alone ( $\beta = 0.20, p = 0.366$ ). Importantly, the two variables interacted ( $\beta = -0.50, p = 0.014; sr^2 = 0.12$ ) to predict performance. **Figure 5-2** shows that the negative relation between age and WM performance on the 1-back condition is weaker the lower the WML volume is. The conditional effects of age on WM performance are only significant for the high ( $T = 3.56, p = 0.001$ ) and middle ( $T = 2.19, p = 0.035$ ) range of the WML volume, but not for the lower ( $T = 0.85, p = 0.403$ ) one. The regression model predicting WM performance in the 2-back condition wasn't significant ( $F(3, 35) = 2.08, p = 0.121$ ) and thus, wasn't further interpreted.



**Figure 5-2.** Scatterplot displaying regressions between age and 1-back performance separately for the lower, middle and higher WML groups (i.e., 16<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup> and 84<sup>th</sup> percentile).

#### 5.4.2. Effect of Estimated Premorbid Brain Volume

The regression models predicting WM performance were significant neither for the 1-back ( $F(3, 35) = 2.43, p = 0.067$ ) nor the 2-back condition ( $F(3, 35) = 1.48, p = 0.230$ ).

### 5.5. Discussion

The main objective of this study was to investigate whether older adults with a more stimulating lifestyle better maintain their white matter integrity with age and whether this is related to a better maintenance of WM capacities with age. Our focus was on white matter lesions as these represent a prominent alteration found in the normal aging brain and are associated with working memory decline, a cognitive function that is crucial to numerous complex cognitive tasks. Innovatively, we made use of moderation models in order to operationalize brain maintenance. This was done to test if lifestyle engagement moderates the relation between age and WML.

Results indicate that a more stimulating lifestyle is associated with better maintenance of white matter integrity. Indeed, participants who have engaged in a stimulating lifestyle reflected by higher levels of physical, social and cognitively stimulating activities over their life

were found to have a smaller amount of WML than predicted based on their age. Furthermore, while greater age is associated with larger volumes of white matter lesions, it is not the case for people who have engaged in a more stimulating lifestyle. The finding that lifestyle can have an impact on white matter lesions is critical due to it showing that maintenance can depend on modifiable factors. This is consistent with a few prior studies that also reported that a more stimulating lifestyle was associated with better white matter integrity (Luk et al., 2011; Teipel et al., 2009; Wirth et al., 2014). Our results are also consistent with current findings on neuroplasticity in animal models and on cognitive training effects on the brain. For instance, animal studies showed that enriched environments are associated with brain-derived neurotrophic factor secretion (Nithianantharajah & Hannan, 2009), which was shown to contribute to the modulation of brain plasticity processes (McAllister, Katz, & Lo, 1999). In humans, neuroimaging studies reported neural changes following motor (Boyke, Driemeyer, Gaser, Buchel, & May, 2008) or cognitive (Belleville et al., 2011; Engvig et al., 2010) training. White matter microstructure properties have also been shown to be modifiable through cognitive training, even in older age (Lovden et al., 2010). These results indicate that the brain can modify its structure and function when placed in positive environmental conditions and that this can be beneficial to cognition.

A few studies have, however, shown that cognitively stimulating lifestyles have a negative impact on white matter integrity when measured in healthy older adults (Arenaza-Urquijo et al., 2011; Gold et al., 2013; Vaque-Alcazar et al., 2017). This counterintuitive finding was interpreted as reflecting a better tolerance to the age-related loss of white matter integrity. In other words, stimulating lifestyles may have made those older adults better able to remain cognitively intact despite the presence of white matter lesions. It might be also be due to the way proxies were measured or to some characteristics of the population recruited. For instance, in the Vaque-Alcazar et al. (2017) study, hypertension tended to be more frequent in the group with higher education than in the one with lower education. Given the impact of hypertension on WML, this could explain why more educated people showed more WML. In the present study, we did not find correlation between lifestyle and a range of factors including vascular risk factors measured with the Hachinski's Ischemic Score. This suggests that the positive effect of lifestyle on white matter lesions was not mediated by vascular risk factors.

Our results also show that lifestyle-related smaller volumes of WML were associated with better WM performance than expected for age. This finding is consistent with a large number of studies showing that WML are associated with age and executive functions. It supports the contention that lifestyle-related maintenance of white matter integrity contributes to the preservation of cognitive functioning despite greater age. The specific implication of maintenance of white matter integrity regarding the preservation of cognitive functioning is further reinforced by the fact that intracranial volume – a proxy for brain reserve – didn't moderate the relation between age and working memory. According to the brain reserve model, one would have expected that bigger brain volume to start with (as estimated through intracranial volume) would have moderated the effects of age on WM performance, which was not the case.

Despite some innovative aspects, the present study also has limitations. It relies on a relatively small sample size. We used a transversal design and hence, report age differences rather than age effects. As a result, the differences reported here could be explained by cohort effects rather than true intra-individual variations (Stern, 2017; Stern et al., 2018). The use of a transversal design precludes from determining with certainty the direction of causality in the effects observed. For instance, one may argue that it is having lesser WML that allowed individuals to maintain a stimulating lifestyle. Although possible, reversed causality is, however, unlikely because WML generally occur late in life whereas our composite items are based on lifelong behavior. Finally, we used a composite score to have a more comprehensive indicator of lifestyle and for this reason, we cannot establish whether sub-components forming the composite score contribute in isolation to the effect observed.

In sum, we found evidence for better preserved white matter integrity in older adults who have engaged into a stimulating lifestyle during their life, and this increased white matter integrity is associated with a smaller effect of age on working memory. Our results extend studies showing lower amyloid-beta deposition in older people who have engaged in a more stimulating lifestyle over life (Arenaza-Urquijo et al., 2017; Landau et al., 2012; Lo, Jagust, & Alzheimer's Disease Neuroimaging, 2013). Overall, these results indicate that a positive lifestyle permits that the brain better resists against the accumulation of pathological markers associated with AD (Rodrigue, Kennedy, & Park, 2009) and against the accumulation of age-related brain



changes such as those reflected by white matter lesions. Although longitudinal studies with larger sample sizes are needed, the results suggest that differences in lifestyle can have a measurable effect on age-related brain pathology beyond that observed in association with dementia. In addition, the moderation approach used here has proved particularly useful to better understand structural brain differences underlying better cognitive resilience in normal aging. Cognitively stimulating lifestyles should also be explored as a possible target for preventive interventions aiming for better preservation of cognitive functioning in aging through maintenance of brain integrity.

### **Disclosure statement**

The authors have no conflicts of interest to disclose.

### **Acknowledgements**

Authors would like to thank the participants for their implication in this study, as well as Emilie Lepage and Christel Cornelis for their help in testing participants.

*Funding:* This work was supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) [138060-2011] to S.B.; S.B. holds a Canada Research Chair in Cognitive Neuroscience of Aging and Brain Plasticity; G.D.L. was supported by a doctoral fellowship from the Fonds de recherche en santé du Québec (FRQS).

## 5.6. References

- Arenaza-Urquijo, E. M., Bejanin, A., Gonneaud, J., Wirth, M., La Joie, R., Mutlu, J., . . . Chetelat, G. (2017). Association between educational attainment and amyloid deposition across the spectrum from normal cognition to dementia: neuroimaging evidence for protection and compensation. *Neurobiology of Aging*, *59*, 72-79. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.06.016
- Arenaza-Urquijo, E. M., Bosch, B., Sala-Llonch, R., Sole-Padullés, C., Junque, C., Fernández-Espejo, D., . . . Bartres-Faz, D. (2011). Specific anatomic associations between white matter integrity and cognitive reserve in normal and cognitively impaired elders. *Am J Geriatr Psychiatry*, *19*(1), 33-42. doi:10.1097/JGP.0b013e3181e448e1
- Belleville, S., Clement, F., Mellah, S., Gilbert, B., Fontaine, F., & Gauthier, S. (2011). Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease. *Brain*, *134*(Pt 6), 1623-1634. doi:10.1093/brain/awr037
- Boyke, J., Driemeyer, J., Gaser, C., Buchel, C., & May, A. (2008). Training-induced brain structure changes in the elderly. *J Neurosci*, *28*(28), 7031-7035. doi:10.1523/JNEUROSCI.0742-08.2008
- Braver, T. S., Cohen, J. D., Nystrom, L. E., Jonides, J., Smith, E. E., & Noll, D. C. (1997). A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*, *5*(1), 49-62. doi:10.1006/nimg.1996.0247
- Brickman, A. M., Schupf, N., Manly, J. J., Luchsinger, J. A., Andrews, H., Tang, M. X., . . . Brown, T. R. (2008). Brain morphology in older African Americans, Caribbean Hispanics, and whites from northern Manhattan. *Archives of Neurology*, *65*(8), 1053-1061. doi:10.1001/archneur.65.8.1053
- Cabeza, R., Albert, M., Belleville, S., Craik, F. I. M., Duarte, A., Grady, C. L., . . . Rajah, M. N. (2018). Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nat Rev Neurosci*, *19*(11), 701-710. doi:10.1038/s41583-018-0068-2

- Cabeza, R., & Dennis, N. A. (2012). Frontal lobes and aging: Deterioration and compensation. In D. T. Stuss & R. T. Knight (Eds.), *Principles of Frontal Lobe Function* (2 ed.). New York: Oxford University Press.
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, *40*(5), 373-383.
- DeCarli, C., Fletcher, E., Ramey, V., Harvey, D., & Jagust, W. J. (2005). Anatomical mapping of white matter hyperintensities (WMH): exploring the relationships between periventricular WMH, deep WMH, and total WMH burden. *Stroke*, *36*(1), 50-55. doi:10.1161/01.STR.0000150668.58689.f2
- Ducharme-Laliberté, G., Mellah, S., Boller, B., & Belleville, S. (soumis). More flexible and efficient brain activation underlies cognitive reserve in older adults. *Neurobiology of Aging*.
- Engvig, A., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Moberget, T., Sundseth, O., Larsen, V. A., & Walhovd, K. B. (2010). Effects of memory training on cortical thickness in the elderly. *Neuroimage*, *52*(4), 1667-1676. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.05.041
- Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *Neuroimage*, *62*(2), 774-781. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.021
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, *12*(3), 189-198.
- Galasko, D., Bennett, D., Sano, M., Ernesto, C., Thomas, R., Grundman, M., & Ferris, S. (1997). An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *11 Suppl 2*, S33-39.
- Gold, B. T., Johnson, N. F., & Powell, D. K. (2013). Lifelong bilingualism contributes to cognitive reserve against white matter integrity declines in aging. *Neuropsychologia*, *51*(13), 2841-2846. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2013.09.037

- Grajauskas, L. A., Siu, W., Medvedev, G., Guo, H., D'Arcy, R. C. N., & Song, X. (2019). MRI-based evaluation of structural degeneration in the ageing brain: Pathophysiology and assessment. *Ageing Res Rev*, *49*, 67-82. doi:10.1016/j.arr.2018.11.004
- Hachinski, V. C., Iliff, L. D., Zilhka, E., Du Boulay, G. H., McAllister, V. L., Marshall, J., . . . Symon, L. (1975). Cerebral blood flow in dementia. *Archives of Neurology*, *32*(9), 632-637.
- Hayes, A. F., & Rockwood, N. J. (2017). Regression-based statistical mediation and moderation analysis in clinical research: Observations, recommendations, and implementation. *Behav Res Ther*, *98*, 39-57. doi:10.1016/j.brat.2016.11.001
- Head, D., Buckner, R. L., Shimony, J. S., Williams, L. E., Akbudak, E., Conturo, T. E., . . . Snyder, A. Z. (2004). Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: evidence from diffusion tensor imaging. *Cerebral Cortex*, *14*(4), 410-423.
- Hultsch, D. F., Hertzog, C., Small, B. J., & Dixon, R. A. (1999). Use it or lose it: engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging? *Psychol Aging*, *14*(2), 245-263.
- Kennedy, K., & Raz, N. (2015). Normal Aging of the Brain. In A. W. Toga (Ed.), *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference* (Vol. 3, pp. 603-617): Academic Press: Elsevier.
- Landau, S. M., Marks, S. M., Mormino, E. C., Rabinovici, G. D., Oh, H., O'Neil, J. P., . . . Jagust, W. J. (2012). Association of lifetime cognitive engagement and low beta-amyloid deposition. *Archives of Neurology*, *69*(5), 623-629. doi:10.1001/archneurol.2011.2748
- Launer, L. J. (2004). Epidemiology of white matter lesions. *Top Magn Reson Imaging*, *15*(6), 365-367.
- Lo, R. Y., Jagust, W. J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2013). Effect of cognitive reserve markers on Alzheimer pathologic progression. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *27*(4), 343-350. doi:10.1097/WAD.0b013e3182900b2b
- Lovden, M., Bodammer, N. C., Kuhn, S., Kaufmann, J., Schutze, H., Tempelmann, C., . . . Lindenberger, U. (2010). Experience-dependent plasticity of white-matter

- microstructure extends into old age. *Neuropsychologia*, 48(13), 3878-3883. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.08.026
- Luk, G., Bialystok, E., Craik, F. I., & Grady, C. L. (2011). Lifelong bilingualism maintains white matter integrity in older adults. *J Neurosci*, 31(46), 16808-16813. doi:10.1523/JNEUROSCI.4563-11.2011
- Malone, I. B., Leung, K. K., Clegg, S., Barnes, J., Whitwell, J. L., Ashburner, J., . . . Ridgway, G. R. (2015). Accurate automatic estimation of total intracranial volume: a nuisance variable with less nuisance. *Neuroimage*, 104, 366-372. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.09.034
- Marioni, R. E., van den Hout, A., Valenzuela, M. J., Brayne, C., Matthews, F. E., Function, M. R. C. C., & Ageing, S. (2012). Active cognitive lifestyle associates with cognitive recovery and a reduced risk of cognitive decline. *Journal of Alzheimer's Disease*, 28(1), 223-230. doi:10.3233/JAD-2011-110377
- McAllister, A. K., Katz, L. C., & Lo, D. C. (1999). Neurotrophins and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci*, 22, 295-318. doi:10.1146/annurev.neuro.22.1.295
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., . . . Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53(4), 695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Nithianantharajah, J., & Hannan, A. J. (2009). The neurobiology of brain and cognitive reserve: mental and physical activity as modulators of brain disorders. *Progress in Neurobiology*, 89(4), 369-382.
- Nyberg, L., Lovden, M., Riklund, K., Lindenberger, U., & Backman, L. (2012). Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn Sci*, 16(5), 292-305. doi:10.1016/j.tics.2012.04.005
- Oosterman, J. M., Van Harten, B., Weinstein, H. C., Scheltens, P., Sergeant, J. A., & Scherder, E. J. (2008). White matter hyperintensities and working memory: an explorative study. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 15(3), 384-399. doi:10.1080/13825580701879998

- Rami, L., Valls-Pedret, C., Bartres-Faz, D., Caprile, C., Sole-Padulles, C., Castellvi, M., . . . Molinuevo, J. L. (2011). [Cognitive reserve questionnaire. Scores obtained in a healthy elderly population and in one with Alzheimer's disease]. *Rev Neurol*, *52*(4), 195-201.
- Raz, N., Rodrigue, K. M., & Acker, J. D. (2003). Hypertension and the brain: vulnerability of the prefrontal regions and executive functions. *Behav Neurosci*, *117*(6), 1169-1180. doi:10.1037/0735-7044.117.6.1169
- Raz, N., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., & Acker, J. D. (2007). Vascular health and longitudinal changes in brain and cognition in middle-aged and older adults. *Neuropsychology*, *21*(2), 149-157. doi:10.1037/0894-4105.21.2.149
- Regard, M. (1981). *Cognitive rigidity and flexibility: A neuropsychological study*. (Ph.D. dissertation), University of Victoria, Canada.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2010). Human neuroscience and the aging mind: a new look at old problems. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, *65*(4), 405-415. doi:10.1093/geronb/gbq035
- Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., & Park, D. C. (2009). Beta-amyloid deposition and the aging brain. *Neuropsychol Rev*, *19*(4), 436-450. doi:10.1007/s11065-009-9118-x
- Sachdev, P., Wen, W., Chen, X., & Brodaty, H. (2007). Progression of white matter hyperintensities in elderly individuals over 3 years. *Neurology*, *68*(3), 214-222. doi:10.1212/01.wnl.0000251302.55202.73
- Sargolzaei, S., Sargolzaei, A., Cabrerizo, M., Chen, G., Goryawala, M., Noei, S., . . . Adjouadi, M. (2015). A practical guideline for intracranial volume estimation in patients with Alzheimer's disease. *BMC Bioinformatics*, *16 Suppl 7*, S8. doi:10.1186/1471-2105-16-S7-S8
- Scarmeas, N., & Stern, Y. (2003). Cognitive reserve and lifestyle. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology: Official Journal of the International Neuropsychological Society*, *25*(5), 625-633. doi:10.1076/jcen.25.5.625.14576
- Sole-Padulles, C., Bartres-Faz, D., Junque, C., Vendrell, P., Rami, L., Clemente, I. C., . . . Molinuevo, J. L. (2009). Brain structure and function related to cognitive reserve

- variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 30(7), 1114-1124. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.008
- Stern, Y. (2013). Cognitive reserve: implications for assessment and intervention. *Folia Phoniatr Logop*, 65(2), 49-54. doi:10.1159/000353443
- Stern, Y. (2017). An approach to studying the neural correlates of reserve. *Brain Imaging Behav*, 11(2), 410-416. doi:10.1007/s11682-016-9566-x
- Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E. M., Bartres-Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M., Chetelat, G., . . . Conceptual Frameworks, W. (2018). Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement*. doi:10.1016/j.jalz.2018.07.219
- Stern, Y., Habeck, C., Moeller, J., Scarmeas, N., Anderson, K. E., Hilton, H. J., . . . van Heertum, R. (2005). Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cerebral Cortex*, 15(4), 394-402. doi:10.1093/cercor/bhh142
- Sylvain-Roy, S., & Belleville, S. (2015). Interindividual differences in attentional control profiles among younger and older adults. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 22(3), 259-279. doi:10.1080/13825585.2014.926305
- Sylvain-Roy, S., Lungu, O., & Belleville, S. (2015). Normal Aging of the Attentional Control Functions That Underlie Working Memory. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 70(5), 698-708. doi:10.1093/geronb/gbt166
- Teipel, S. J., Meindl, T., Wagner, M., Kohl, T., Burger, K., Reiser, M. F., . . . Hampel, H. (2009). White matter microstructure in relation to education in aging and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 17(3), 571-583. doi:10.3233/JAD-2009-1077
- Valenzuela, M. J., & Sachdev, P. (2006a). Brain reserve and cognitive decline: a non-parametric systematic review. *Psychol Med*, 36(8), 1065-1073. doi:10.1017/S0033291706007744
- Valenzuela, M. J., & Sachdev, P. (2006b). Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med*, 36(4), 441-454. doi:10.1017/S0033291705006264

- Van der Linden, M., Adam, S., Agniel, A., Baisset-Mouly, C., Bardet, F., Coyette, F., . . . Thomas-Antérion, C. (2004). *L'évaluation de troubles de la mémoire: présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec étalonnage)*. Marseille: Solal.
- Vannorsdall, T. D., Waldstein, S. R., Kraut, M., Pearlson, G. D., & Schretlen, D. J. (2009). White matter abnormalities and cognition in a community sample. *Arch Clin Neuropsychol*, *24*(3), 209-217. doi:10.1093/arclin/acp037
- Vaque-Alcazar, L., Sala-Llonch, R., Valls-Pedret, C., Vidal-Pineiro, D., Fernandez-Cabello, S., Bargallo, N., . . . Bartres-Faz, D. (2017). Differential age-related gray and white matter impact mediates educational influence on elders' cognition. *Brain Imaging Behav*, *11*(2), 318-332. doi:10.1007/s11682-016-9584-8
- Vemuri, P., Lesnick, T. G., Przybelski, S. A., Machulda, M., Knopman, D. S., Mielke, M. M., . . . Jack, C. R., Jr. (2014). Association of lifetime intellectual enrichment with cognitive decline in the older population. *JAMA Neurol*, *71*(8), 1017-1024. doi:10.1001/jamaneurol.2014.963
- Wirth, M., Haase, C. M., Villeneuve, S., Vogel, J., & Jagust, W. J. (2014). Neuroprotective pathways: lifestyle activity, brain pathology, and cognition in cognitively normal older adults. *Neurobiology of Aging*, *35*(8), 1873-1882. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.015
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*, *17*(1), 37-49.



## **Chapitre VI : Discussion générale**



## 6.1. Rappel des objectifs et synthèse des résultats

L'objectif général de la présente thèse était d'investiguer les corrélats cérébraux, tant fonctionnels que structurels, associés à une meilleure résilience face aux effets du vieillissement sur la mémoire de travail. La poursuite de cet objectif fut motivée par plusieurs raisons. D'une part, le besoin de trouver des pistes d'interventions visant à prévenir ou à retarder le déclin cognitif lié à l'âge devient de plus en plus criant en raison du vieillissement populationnel retrouvé à l'échelle mondiale. D'autre part, plusieurs études ont permis d'observer que le déclin cognitif lié à l'âge était marqué par une importante variabilité interindividuelle. C'est notamment le cas pour le déclin de la mémoire de travail, une composante cognitive jouant un rôle majeur dans différentes fonctions cognitives complexes. Toutefois, il existe encore aujourd'hui un manque de consensus quant aux mécanismes qui soutiendraient la meilleure résilience dont certaines personnes font preuve et quant à leur opérationnalisation. Certains auteurs ont proposé que la résilience dépendrait de différences interindividuelles dans le fonctionnement cognitif et le recrutement fonctionnel. D'autres auteurs indiquent qu'elle reposerait plutôt sur des différences cérébrales structurelles, lesquelles pourraient être présentes en amont ou résulter d'une meilleure préservation du capital neurobiologique lors du vieillissement. Pour toutes ces raisons, il apparaissait pertinent d'entreprendre des études à la fois en neuro-imagerie structurelle et fonctionnelle, ainsi que de revoir l'opérationnalisation statistique des différents modèles explicatifs de la résilience, soit la réserve cognitive, la réserve cérébrale et la maintenance cérébrale.

L'objectif de la première étude était de dresser un portrait de l'état des connaissances concernant les différences cérébrales associées à une meilleure résilience contre les effets néfastes du vieillissement sur la cognition. Nous nous sommes donc penchés sur les deux modèles explicatifs ayant fait l'objet du plus grand nombre d'études jusqu'à maintenant, soit la réserve cérébrale et la réserve cognitive. Nous nous sommes par ailleurs intéressés aux études portant sur les corrélats cérébraux associés aux entraînements cognitifs dans l'optique d'établir un parallèle entre les différences cérébrales associées à la résilience et celles qui sont associées à ce type d'entraînements. Cette démarche a permis de poser les jalons nécessaires aux études subséquentes de cette thèse, en amenant à la conclusion principale que la meilleure résilience

cognitive au cours du vieillissement pourrait reposer sur une combinaison de différences cérébrales structurelles et fonctionnelles.

L'objectif de la seconde étude était d'identifier si différents niveaux de scolarité étaient associés à des différences sur le plan des activations lors d'une tâche de mémoire de travail, tout en prenant en compte l'effet de l'âge sur ces dernières. Nous avons également examiné son effet sur le volume régional de la substance grise. Pour ce faire, 32 participants âgés de 60 à 84 ans et ayant une scolarité variant de 8 à 22 années ont réalisé un examen par IRM, ainsi qu'un examen par IRMf alors qu'ils effectuaient une tâche de mémoire de travail de type n-back visant à mesurer les activations cérébrales liées à la tâche. Les résultats de cette étude montrent que les personnes ayant une plus grande scolarité activent davantage certaines régions préfrontales appartenant au réseau de la mémoire de travail et que cet effet varie selon l'âge. De fait, il a été montré que l'activation cérébrale augmente avec l'âge seulement chez ceux qui ont une plus grande scolarité. Par ailleurs, la scolarité est aussi associée à un plus grand volume de la substance grise dans certaines régions frontales et pariétales, et elle est associée à un moindre effet de l'âge sur le volume de quelques régions frontales et cingulaires, ce qui serait compatible avec un effet de maintenance cérébrale. Enfin, les résultats ne montrent pas la présence d'une relation entre les différences fonctionnelles et les différences structurelles liées à la scolarité, suggérant une certaine indépendance des deux mécanismes.

L'objectif de la troisième étude visait à poursuivre les travaux de la précédente étude, de manière à identifier les différences d'activation associées à la scolarité lors d'une tâche de mémoire de travail, mais cette fois dans le but de tester spécifiquement les deux principaux mécanismes proposés par le modèle de la réserve cognitive, soit l'efficacité et la flexibilité neuronale. En outre, l'étude visait à confirmer la présence d'un effet « protecteur » face au déclin cognitif associé au vieillissement normal qui serait associé à ces mécanismes en examinant si les activations associées à la scolarité modéraient l'effet de l'âge sur la mémoire de travail. Pour cela, 41 nouveaux participants âgés de 65 à 88 ans et ayant une scolarité variant de 9 à 22 années ont été invités à effectuer un examen par IRMf alors qu'ils exécutaient une tâche de mémoire de travail de type n-back dans le but de mesurer les activations liées à la tâche. Les résultats indiquent qu'un plus grand nombre d'années de scolarité est associé d'une part à une activation de moindre ampleur au niveau des régions préfrontales liées à la mémoire de

travail lors d'une tâche peu exigeante, mais qu'il est associé à un recrutement accru du noyau caudé, une région alternative, lors d'une tâche plus exigeante. Les différences d'activation caractérisant les personnes plus scolarisées sont donc cohérentes avec la présence d'une meilleure efficacité en condition simple et d'une plus grande flexibilité des activations lorsque la tâche demande de mettre en œuvre des processus plus complexes. Par ailleurs, l'analyse de modulation indique que ces activations sont toutes deux associées à un meilleur fonctionnement de la mémoire de travail qu'escompté en fonction de l'âge, confirmant leur contribution à la meilleure résilience cognitive.

L'objectif de la quatrième étude était, dans un premier temps, d'examiner l'association entre l'engagement dans un style de vie stimulant au long cours et le meilleur maintien de l'intégrité de la substance blanche puis, dans un second temps, de vérifier si ce maintien contribuait à un meilleur fonctionnement de la mémoire de travail. Quarante et un participants âgés de 65 à 88 ans ont donc été recrutés afin de prendre part à un examen par IRM dans le but de recueillir des mesures de lésions de la substance blanche, ainsi que d'exécuter une tâche de mémoire de travail de type n-back. Le niveau d'engagement dans des activités stimulantes a été estimé à l'aide d'un score composite regroupant divers *proxies* de réserve communément utilisés dans les études portant sur la résilience cognitive. Les résultats de l'étude montrent dans un premier temps qu'un style de vie plus stimulant est associé à un plus faible volume de lésions de la substance blanche que ce qui est prédit par l'âge. Dans un second temps, les résultats indiquent que ce moindre volume de lésions de la substance blanche est en retour associé à de meilleures performances en mémoire de travail que ce qui est attendu pour l'âge.

Au fil des prochaines sections, les principales conclusions et implications qui peuvent être tirées des résultats des études incluses dans la présente thèse – quant aux mécanismes de la résilience ainsi qu'aux considérations à prendre en compte dans le cadre de leur étude – seront discutées et intégrées à la littérature antérieure, et ce, avant de faire ressortir les principales limites de ces études pour finalement susciter la réflexion sur les avenues de recherche à explorer.

## **6.2. Implications concernant les mécanismes neurofonctionnels impliqués dans la résilience**

### **6.2.1. Flexibilité neuronale**

Le premier constat découlant des études comprises dans cette thèse est qu'une scolarité plus importante est associée à des différences interindividuelles en matière de flexibilité des activations liées à la tâche. Ce patron est rapporté par les deux études que nous avons réalisées. L'étude 2 qui porte sur 32 participants âgés de 60 à 84 montre que les personnes ayant effectué un plus grand nombre d'années de scolarité activent davantage les gyri frontaux supérieur moyen et médian gauches (BA 9) lors d'une tâche de mémoire de travail. Notons que cette différence d'activation survient dans une région normalement impliquée en mémoire de travail (Barbey, Koenigs et Grafman, 2013). De son côté, l'étude 3, qui porte sur 41 nouveaux participants âgés de 65 à 88, observe qu'un plus grand nombre d'années de scolarité est associé à une activation plus importante du corps du noyau caudé droit lors d'une tâche de mémoire de travail. Notons que, cette fois-ci, l'activation survient dans une région alternative, c'est-à-dire qui n'est habituellement pas recrutée par cette tâche (Owen et al., 2005). Ce dernier résultat est particulièrement intéressant puisque le noyau caudé pourrait médier les différences d'activation liées à l'exigence de la tâche au niveau du cortex préfrontal, en plus d'être associé à une meilleure capacité et à un meilleur maintien de l'information en mémoire de travail (Landau, Lal, O'Neil, Baker et Jagust, 2009). Par ailleurs, la contribution de cette région aux fonctions exécutives a été montrée dans le passé, et ce, particulièrement lorsqu'il y a un niveau d'incertitude important ou la nécessité d'une manipulation complexe de l'information (Provost, Hanganu et Monchi, 2015).

Les résultats de ces études suggèrent donc qu'un niveau de scolarité plus élevé pourrait favoriser le recours plus flexible à des processus cognitifs accrus ou nouveaux et favoriserait un recrutement cérébral supplémentaire lors de la réalisation de certaines tâches cognitives. Ce recrutement supplémentaire aurait donc le potentiel de se produire à l'intérieur même du réseau primaire lié à la tâche ou encore au niveau de régions alternatives habituellement non sollicitées par la tâche, mais qui y sont néanmoins associées. Ces résultats sont en partie cohérents avec ceux d'autres études ayant également rapporté la présence d'augmentations des activations liées

à des tâches de mémoire épisodique ou de mémoire de travail (Haut et al., 2005; Scarmeas et al., 2003; Springer et al., 2005).

Un autre résultat important issu de ce travail concerne les conditions associées à la présence de ce recrutement cérébral supplémentaire. De fait, ces activations plus importantes se sont produites dans un contexte où la tâche sollicitait davantage les ressources des participants, soit parce que ces activations concernaient les participants les plus âgés inclus dans l'étude (> 67 ans; étude 2) ou encore parce qu'elles se produisaient lors d'une condition plus exigeante sur le plan du nombre de mises à jour (2-back; étude 3).

### **6.2.2. Efficacité neuronale**

Le second constat auquel les études réalisées dans le cadre de cette thèse permettent d'arriver est qu'un nombre d'années de scolarité plus élevé peut être associé à une moindre activation qui pourrait refléter une plus grande efficacité neuronale. De fait, l'étude 3 montre qu'un nombre d'années de scolarité plus élevé est associé à une activation moindre du gyrus frontal supérieur médian gauche (BA8) lors d'une tâche de mémoire de travail, bien que ce résultat soit à interpréter avec prudence puisqu'il ne résiste pas à la correction pour comparaisons multiples. Un tel résultat est toutefois cohérent avec l'étude de Bartres-Faz et al. (2009) qui rapporte que des aînés ayant eu un style de vie plus stimulant activent moins la région préfrontale gauche lors d'une tâche de mémoire de travail. Par ailleurs, l'hypothèse voulant que cette différence d'activation reflète une meilleure efficacité neuronale est soutenue par le fait que les participants activant moins cette région montrent un niveau de performance à la tâche de mémoire de travail qui est équivalent à celui des participants qui l'activent davantage. Les personnes âgées plus scolarisées nécessiteraient donc un recrutement moins important de cette région afin de maintenir un niveau de performance équivalent à celui de gens moins scolarisés.

### **6.2.3. L'importance du niveau relatif d'exigence de la tâche**

Un objectif secondaire de cette thèse était d'établir si le type de mécanismes fonctionnels mis en place pouvait dépendre du niveau d'exigence relatif de la tâche. Bien que cette hypothèse

ait été évoquée par certains auteurs dans le but d'expliquer la divergence des résultats quant à la direction des différences d'activation associées aux facteurs liés au style de vie, aucune étude ne l'avait spécifiquement testée. Les résultats des études 2 et 3 permettent d'étayer en partie cette position. En effet, ces derniers suggèrent que les mécanismes d'efficacité seraient davantage impliqués lorsque le niveau de difficulté de tâche serait relativement facile (étude 3), alors que la mise en place des mécanismes de flexibilité ne se produirait que lorsque l'exigence de la tâche excèderait les ressources disponibles dans les régions primaires (étude 3) ou à un âge plus avancé, alors que l'impact délétère du vieillissement sur le cerveau se ferait de plus en plus ressentir (étude 2). Même si les résultats sont globalement cohérents entre l'étude 2 et 3 et s'il est difficile de comparer directement ces études vu qu'elles portent sur des échantillons différents et utilisent des tâches légèrement différentes, il est important de reconnaître certains éléments de dissemblance. Notamment, l'activation accrue en fonction de la scolarité n'est pas observée dans les mêmes conditions pour les deux études. Le fait qu'une plus grande activation fut retrouvée lors d'une condition peu exigeante dans l'étude 2 alors qu'une plus petite activation était retrouvée lors de l'étude 3 peut paraître contradictoire à première vue. Cela dit, il est important de noter que cette plus grande activation n'était présente que chez les participants les plus âgés, suggérant que la condition la plus facile ait pu être suffisamment exigeante pour solliciter les processus de flexibilité chez ces derniers. Par ailleurs, le fait de trouver une augmentation des activations dans le réseau primaire (BA9) vs dans une région alternative (noyau caudé) peut également être réconcilié par le fait que le système tenterait d'abord de recruter davantage le réseau primaire, mais que le recrutement de régions alternatives deviendrait nécessaire face à une demande qui outrepasserait les capacités du réseau primaire.

#### **6.2.4. Lien entre flexibilité et efficacité**

Le recrutement flexible de certaines régions en réponse à une exigence accrue est en partie cohérent avec le modèle CRUNCH (compensation-related utilization of neural circuits hypothesis; Reuter et Cappell, 2008). Ce dernier propose en effet que le recrutement de ressources additionnelles serait requis pour pallier la diminution de l'efficacité des processus cérébraux liée au vieillissement. Certaines personnes seraient par ailleurs en mesure de recruter



des régions alternatives ou compensatoires lorsque le réseau primaire atteindrait la limite de ses capacités, ce qui leur permettrait de conserver de meilleures performances cognitives en dépit d'un âge avancé. Les résultats actuels étendent donc cette proposition en montrant que l'engagement dans des activités cognitivement stimulantes au cours de la vie, ou la scolarité, pourrait contribuer à augmenter ce potentiel compensatoire chez les personnes âgées.

Nos résultats permettent ainsi de réconcilier quelques incohérences retrouvées dans la littérature actuelle, certaines études rapportant la présence de patrons d'activation associés à un style de vie plus stimulant qui seraient cohérents soit avec une meilleure efficacité, une plus grande flexibilité ou encore avec une combinaison des deux mécanismes (Anthony et Lin, 2017). Les études antérieures ont évalué les activations au travers de diverses tâches, et bien qu'il soit impossible de mesurer précisément leur niveau d'exigence, la plupart de celles qui ont montré la présence d'une meilleure efficacité des activations reposaient sur des tâches de relativement faible demande ou encore sur des échantillons de participants plus jeunes (e.g., Bartres-Faz et al., 2009; Bosch et al., 2010) que les études ayant rapporté des patrons d'activation compatibles avec une meilleure flexibilité (e.g., Scarmeas et al., 2003). Il est donc probable que les différences de demande d'une tâche à l'autre expliquent en partie ces incohérences et que les deux mécanismes soient à même de coexister chez une même personne.

### **6.2.5. Utilisation de la modération pour démontrer l'effet de résilience**

Afin de confirmer que les différences cérébrales fonctionnelles retrouvées en association avec la scolarité (efficacité et flexibilité des activations) contribuent effectivement à une meilleure résilience contre les effets du vieillissement sur la mémoire de travail, il paraissait impératif de montrer que ces différences étaient associées à des bienfaits sur son fonctionnement, ce qui n'avait pas été fait auparavant. Pour ce faire, nous avons testé si les différences d'activation associées à la scolarité modéraient la relation négative entre l'âge et la performance lors de la tâche de mémoire de travail.

Les résultats de l'étude 3 confirment la présence d'un tel effet autant pour la plus grande activation du noyau caudé droit que pour la moindre activation du gyrus frontal supérieur médian gauche (BA8). De façon globale, un âge avancé était associé à une réduction de la

performance en mémoire de travail. Néanmoins, cet effet n'était présent que chez les personnes âgées montrant un niveau d'activation inférieur du noyau caudé droit. Puisque le recrutement additionnel du noyau caudé était bénéfique pour la performance, cela confirme notre interprétation d'une meilleure flexibilité neuronale (vs une dédifférenciation des activations par exemple) en plus d'indiquer que cette meilleure flexibilité serait un vecteur de compensation réussie face aux effets de l'âge sur la cognition (Cabeza et al., 2018). De façon similaire, on retrouvait un tel effet négatif de l'âge sur la performance en mémoire de travail seulement chez les participants qui présentaient une activation supérieure du gyrus frontal supérieur médian gauche. Bref, bien que les mécanismes diffèrent en fonction du degré d'exigence de la tâche, tous deux sont compatibles avec un effet de résilience véritable puisque leur présence atténue les effets délétères de l'âge sur la cognition.

### **6.3. Implications concernant les mécanismes de maintenance cérébrale impliqués dans la résilience**

#### **6.3.1. Effet du style de vie sur la santé du cerveau**

Un autre constat majeur découlant des résultats des études menées au cours de cette thèse est la présence d'effet d'un style de vie plus stimulant sur la santé du cerveau. En premier lieu, les résultats de l'étude 2 montrent que le nombre d'années de scolarité est positivement corrélé avec le volume régional de la substance grise au niveau des lobes frontaux et pariétaux droits. L'effet de la scolarité pourrait donc s'inscrire en cohésion avec le modèle de la réserve cérébrale, qui postule que la meilleure résilience face au déclin cognitif lié à l'âge serait due à la présence de plus grands volumes cérébraux qui permettraient d'augmenter le seuil avant lequel les effets cliniques de la pathologie ou du vieillissement se feraient ressentir (Stern, 2002, 2009; Stern, Arenaza-Urquijo, et al., 2018). Bien qu'à interpréter avec prudence puisqu'ils ne résistent pas à la correction pour comparaisons multiples, ces résultats tendent à confirmer ceux d'autres études qui ont montré qu'un style de vie plus stimulant était associé à de plus grands volumes de la substance grise, notamment dans les régions frontales et pariétales (p. ex., Bartres-Faz et al., 2009; Foubert-Samier et al., 2012). Il n'est par ailleurs pas surprenant d'observer de tels changements en association avec un niveau plus élevé de scolarité au sein de ces régions

spécifiques. De fait, ces dernières sont entre autres impliquées dans la mémoire épisodique et les fonctions exécutives, des fonctions hautement sollicitées lors des apprentissages, en plus d'être particulièrement malléables au cours de la période de maturation du cerveau à l'enfance et à l'adolescence (Sowell et al., 2003), soit au moment où la majorité de la scolarité se déroule.

En second lieu, les résultats de l'étude 2 montrent la présence d'une interaction entre le nombre d'années de scolarité et l'âge pour prédire le volume de la substance grise des gyri frontal moyen gauche et cingulaire médian droit. Les résultats indiquent que l'effet de l'âge sur ces régions est présent chez ceux avec une basse scolarité, mais pas chez ceux avec une haute scolarité. Ainsi, alors que les personnes moins scolarisées souffrent d'une perte de volume avec l'âge, les personnes hautement scolarisées ne montrent aucune perte de volume avec l'âge dans ces régions. La présence d'une interaction et le type de patron observé suggèrent donc que la scolarité protège de la perte de volume associée à l'âge dans ces régions. Cela vient appuyer l'hypothèse de la maintenance cérébrale, qui postule une préservation chez certaines personnes de l'intégrité neurochimique, structurelle et fonctionnelle du cerveau en dépit de l'âge (Cabeza et al., 2018; Nyberg et al., 2012; Stern, Arenaza-Urquijo, et al., 2018) en plus d'indiquer que cette préservation pourrait être associée à une plus grande scolarité. Cela dit, il n'est pas possible sur la seule base de ces résultats de confirmer avec certitude cette hypothèse, puisqu'il demeure que les résultats de l'étude 2 montrent un effet global de la scolarité sur le volume cérébral de plusieurs régions, et ce sans qu'aucune interaction ne soit trouvée avec l'âge. Cela pourrait par conséquent indiquer un effet confondant de la réserve cérébrale plutôt qu'un effet de maintenance.

Afin de tester plus avant le modèle de la maintenance, nous avons donc tenté, avec l'étude 4, d'isoler un marqueur cérébral qui serait exclusivement sensible à la « pathologie » et non aux effets de réserve cérébrale. Nous nous sommes conséquemment intéressés à l'impact d'un style de vie stimulant sur le volume des lésions de la substance blanche. Les résultats de cette étude indiquent qu'un style de vie plus stimulant (représenté notamment par un plus haut niveau d'activités physiques, sociales et cognitivement stimulantes au fil de la vie) est associé à un volume de lésions de la substance blanche moins important que ce qui serait normalement prédit selon l'âge de la personne. Ces résultats confirment donc ceux de quelques études antérieures menées également chez des personnes âgées cognitivement saines (Luk et al., 2011;

Teipel et al., 2009; Wirth et al., 2014). Il est à noter que quelques études ont toutefois montré un effet inverse et contre-intuitif observant qu'un style de vie plus stimulant était associé à une moindre intégrité de la substance blanche (Arenaza-Urquijo et al., 2011; Gold et al., 2013; Vaque-Alcazar et al., 2017). La divergence de ces résultats est difficilement explicable sur la seule base des études actuelles. Cela pourrait par exemple être dû à la façon dont les *proxies* de réserve ont été mesurés ou encore aux caractéristiques propres à l'échantillon recruté. En effet, dans l'étude de Vaque-Alcazar et al. (2017), l'hypertension tendait à être plus fréquente chez les gens plus scolarisés, ce qui pourrait contribuer à expliquer qu'une plus faible intégrité de la substance blanche était présente chez ces derniers, les facteurs de risque vasculaires étant associés à une diminution accrue de l'intégrité de la substance blanche. Dans notre étude, nous avons cela dit mesuré si le style de vie était associé à de nombreuses variables, incluant les facteurs de risque vasculaires, et avons trouvé que ce n'était pas le cas. Cela suggère donc que l'effet retrouvé n'était pas biaisé par de tels facteurs confondants. De manière alternative, il est également possible que ce résultat reflète plutôt un effet de réserve puisque ces études portaient seulement sur des personnes âgées cognitivement saines. Il est donc envisageable que les personnes moins scolarisées ayant des niveaux de lésions tout aussi importants que les personnes plus scolarisées aient été exclues de ces études en raison de problèmes cognitifs associés – ce qui n'aurait possiblement pas été le cas des personnes plus scolarisées, ces dernières présentant moins de symptômes cliniques en raison d'un effet de réserve.

### **6.3.2. Utilisation de la modération pour démontrer l'effet de résilience**

Encore une fois, il paraissait primordial de confirmer que les différences cérébrales structurelles associées à un style de vie stimulant sont à même de contribuer à une certaine atténuation des effets du vieillissement sur la cognition afin de confirmer leur implication sur le plan de la résilience cognitive. Nous avons donc à nouveau utilisé des modèles de modération afin de vérifier la présence d'un impact différencié de l'âge sur la mémoire de travail en fonction du volume de lésions de la substance blanche. Les résultats de l'étude 4 confirment effectivement cette hypothèse puisqu'ils montrent qu'un volume moindre de lésions de la substance blanche est associé à une meilleure performance qu'attendu en fonction de l'âge. Ce

résultat est également cohérent avec ceux des études ayant montré que les lésions de la substance blanche sont associées à l'âge et aux fonctions exécutives. Cela supporte donc l'interprétation selon laquelle un meilleur maintien de l'intégrité de la substance blanche associé au style de vie contribuerait à la préservation du fonctionnement de la mémoire de travail au cours du vieillissement. L'implication spécifique du maintien de l'intégrité de la substance blanche en regard de la préservation du fonctionnement cognitif est par ailleurs renforcée par l'absence d'effet de modération du volume intracrânien, un indicateur de la réserve cérébrale considéré comme étant valide puisque reflétant le volume cérébral prémorbide, sur la relation entre l'âge et la mémoire de travail. En effet, il aurait été plutôt attendu selon ce dernier modèle qu'un plus grand volume cérébral prémorbide soit associé à un impact moindre de l'âge sur la performance en mémoire de travail, ce qui n'était pas le cas.

#### **6.4. Interaction structure-fonction**

L'un des aspects innovateurs de cette thèse était d'inclure à la fois des analyses structurelles et fonctionnelles en regard de la résilience cognitive. L'étude 2 permet ainsi de tester la relation que les marqueurs structurels et fonctionnels pouvaient entretenir. Une question intéressante était de vérifier si les différences cérébrales structurelles et fonctionnelles associées à la scolarité surviennent au sein des mêmes régions. Les résultats montrent que certaines régions présentant un volume plus important en fonction de la scolarité font partie du réseau activé par la mémoire de travail (gyri frontal médian droit et cingulaire moyen droit, ainsi que le lobule pariétal inférieur droit). Cela dit, les résultats indiquent que les régions davantage activées chez les plus scolarisés ne corrélaient pas avec celles qui présentent un plus grand volume de substance grise lié à la scolarité. Cela suggère que la scolarité affecterait l'activité cérébrale dans les régions qui ne sont pas sensibles à son influence d'un point de vue structurel et donc que les deux corrélats seraient indépendants l'un de l'autre. Cette interprétation est également cohérente avec le fait que la corrélation positive trouvée entre le terme d'interaction âge\*scolarité et les activations liées à la tâche de mémoire de travail dans les régions préfrontales gauches est demeurée présente après avoir covarié pour les différences individuelles sur le plan du volume régional de la substance grise au sein de cette même région.

## **6.5. Un style de vie stimulant comme vecteur d'un vieillissement « réussi »?**

Les résultats de cette thèse sont pertinents en vue de développer d'éventuelles interventions visant à augmenter le potentiel de résilience chez les personnes âgées, notamment celles qui n'ont pas été exposées à un style de vie favorable au long cours. En effet, les différences cérébrales fonctionnelles et structurelles associées aux facteurs liés au style de vie mises en évidence par cette thèse s'apparentent grandement aux différences cérébrales associées à l'entraînement de diverses fonctions motrices ou cognitives (Willis et Belleville, 2016).

Ces études montrent notamment la présence de changements structuraux après de telles interventions. On rapporte par exemple une augmentation du volume de substance grise régionale après un entraînement moteur (Boyke, Driemeyer, Gaser, Buchel et May, 2008), une augmentation de l'épaisseur corticale après un entraînement mnésique (Engvig et al., 2010), ou encore une amélioration de l'intégrité microstructurelle de la substance blanche après un entraînement cognitif visant la mémoire de travail, la mémoire épisodique ainsi que les habiletés perceptuelles (Lovden et al., 2010).

De façon similaire, les études de neuro-imagerie fonctionnelle effectuées à la suite d'entraînements cognitifs réalisés chez des personnes âgées cognitivement saines indiquent également la présence de différences d'activations cérébrales en association avec ces interventions. Par exemple, une diminution des activations, une augmentation ou encore une combinaison des deux ont été mises en évidence après des entraînements ciblant la mémoire de travail (Brehmer et al., 2011) ou la mémoire épisodique (Belleville et al., 2011; Kirchoff, Anderson, Barch et Jacoby, 2012). Le type de différences d'activation pourrait par ailleurs dépendre du type d'entraînement effectué (Belleville, Mellah, de Boysson, Demonet et Bier, 2014). Un entraînement attentionnel ciblant la répétition d'un processus cognitif déjà utilisé serait ainsi associé à une réduction des activations au sein du réseau primaire puisque ce type d'entraînement permettrait une meilleure efficacité, alors que l'apprentissage de nouvelles stratégies serait associé à une augmentation des activations ou à des activations supplémentaires puisqu'il ferait appel à des processus alternatifs ou qui ne font pas partie du registre usuel de la personne. De tels résultats s'apparentent à ceux observés dans les études portant sur la réserve

cognitive et suggèrent donc que des entraînements cognitifs, même réalisés à un âge avancé pourraient potentiellement permettre d'améliorer l'efficacité et la flexibilité neuronale. Les résultats de ces études sont par ailleurs particulièrement intéressants puisqu'ils reposent sur des manipulations expérimentales plutôt que sur des associations statistiques et peuvent ainsi contribuer à inférer la direction de la causalité entre les facteurs liés au style de vie et les différences structurelles et fonctionnelles qui leur sont associées. Il serait conséquemment raisonnable de croire que la stimulation cognitive soutenue découlant d'une scolarité importante, ou encore de l'engagement dans un style de vie stimulant au long cours, contribuerait à la mise en place des différences cérébrales structurelles et fonctionnelles identifiées dans la présente thèse plutôt que l'inverse. Ces résultats sont par ailleurs cohérents avec ceux des études animales qui ont démontré les bienfaits d'un environnement enrichi sur les processus associés à la plasticité neuronale ainsi que sur le comportement (p. ex., McAllister, Katz et Lo, 1999; Nithianantharajah et Hannan, 2009). Encore une fois, cette perspective est encourageante pour le développement d'interventions tardives puisque ces dernières pourraient être utilisées dans le but de favoriser la mise en place de mécanismes de résilience chez les individus présentant une faible scolarité ou un faible niveau d'engagement dans des activités stimulantes (Belleville et al., 2019).

## **6.6. Limites**

En dépit de plusieurs aspects novateurs, certaines limites de cette thèse doivent être adressées et prises en compte lors de l'interprétation des résultats et lors du développement de nouvelles études portant sur les mécanismes sous-tendant une meilleure résilience cognitive dans le vieillissement. Premièrement, l'ensemble des études réalisées reposent sur un modèle expérimental transversal. Ainsi, il n'est pas possible d'établir un lien de causalité entre les facteurs liés au style de vie utilisés (scolarité ou score composite) et les différences cérébrales structurelles ou fonctionnelles qui leur sont associées. Il n'est pas exclu que les différences cérébrales retrouvées aient été présentes à la base et aient permis aux participants d'obtenir un plus haut niveau de scolarité ou encore de favoriser leur engagement dans un style de vie stimulant. Malgré tout, cette interprétation est à notre avis peu probable au regard des études

animales et des études portant sur les effets cérébraux d'interventions discutées dans la dernière section. Dans un même ordre d'idées, l'utilisation d'un modèle transversal ne permet que de montrer la présence de différences associées à l'âge et non d'effets du vieillissement à proprement parler. Il n'est donc pas exclu que les différences d'âge retrouvées puissent en partie être expliquées par des effets de cohorte plutôt que des variations intra-individuelles (Stern, 2017; Stern, Arenaza-Urquijo, et al., 2018). Enfin, sans exclure la contribution des études transversales, certains chercheurs ont argumenté qu'il pouvait être particulièrement difficile de distinguer entre les modèles de la réserve cérébrale et de la maintenance uniquement sur la base d'études transversales, puisque de nombreuses structures sont à la fois sujettes à un effet de réserve (p. ex., plus grand volume cérébral initial) et à un effet de la « pathologie » (p. ex., atrophie de la substance grise liée à l'âge) (Cabeza et al., 2018). Les résultats structurels tentant de départager entre ces deux modèles sont donc à interpréter avec nuance, bien que nous nous soyons concentrés principalement sur l'intégrité de la substance blanche, un marqueur qui serait indépendant des effets de la réserve cérébrale.

Deuxièmement, la scolarité renvoie à une expérience vaste et complexe, et ses effets sur le cerveau pourraient dépendre de plusieurs facteurs confondants. Les différences associées à la scolarité pourraient donc dépendre autant d'habiletés cognitives ou métacognitives apprises pendant la scolarisation que de variables externes connues pour corrélérer avec le niveau de scolarité, telles que la qualité de l'environnement en bas âge, le statut socio-économique ou encore le style de vie (p. ex., habitudes nutritionnelles, santé physique, activités sociales et de loisir, activités cognitivement stimulantes, etc.). Le même problème survient avec l'utilisation d'un score composite combinant plusieurs facteurs liés au style de vie qui empêche d'établir quelles sous-composantes contribuent spécifiquement aux effets observés. Bien que cette thèse ne cherchait pas à dénouer l'impact respectif de ces différents facteurs, il apparaît important de mieux comprendre quels sont les déterminants exacts associés à l'éducation, de même qu'à un style de vie plus stimulant, qui favorisent la mise en place des différences cérébrales objectivées.

Troisièmement, bien que nous ayons manipulé le degré d'exigence de la tâche utilisée lors des études IRMf (études 2 et 3) dans le but d'évaluer la variabilité des patrons d'activation en fonction de la demande, seuls deux niveaux de difficulté ont été inclus. Il est conséquemment envisageable que cela ait pu limiter la capacité à répertorier l'ensemble des effets que



l'augmentation de la demande pourrait avoir sur les activations cérébrales, d'autant plus que certains auteurs ont évoqué la possibilité que la relation entre la demande d'une tâche et les activations cérébrales associées soit caractérisée par une fonction non linéaire (Reuter et Cappell, 2008). En effet, certains modèles ont proposé l'existence d'une fonction en forme de « U » inversé entre les activations cérébrales et l'exigence de la tâche. Selon le modèle CRUNCH, les personnes âgées engageraient davantage de circuits neuronaux que les jeunes adultes afin de rencontrer les exigences de la tâche, mais au fur et à mesure que la demande augmenterait les personnes âgées atteindraient la limite de leurs ressources disponibles. Il ne leur serait alors plus possible de recruter des circuits neuronaux additionnels et il s'en suivrait une chute des activations liées à la tâche (Reuter et Cappell, 2008). Les personnes âgées seraient ainsi plus à même de montrer des suractivations que les jeunes adultes, et ce même à des niveaux de demande inférieurs, ainsi que des sous-activations à des niveaux de demande supérieurs (Cappell, Gmeindl et Reuter-Lorenz, 2010).

Une autre lacune de cette thèse concerne plus particulièrement l'étude 2, du fait que nous n'avons alors pas mesuré les bienfaits sur la cognition associés aux différences cérébrales identifiées comme potentiels corrélats de la résilience. Ainsi, l'interprétation selon laquelle les différences cérébrales répertoriées en lien avec la scolarité au cours de cette étude représentent effectivement les corrélats cérébraux associés à une meilleure résilience cognitive au cours du vieillissement devrait être considérée avec prudence.

Enfin, il est possible que la taille relativement petite des échantillons de participants inclus ait pu affecter la capacité à détecter des effets significatifs lors de la correction pour de multiples comparaisons (p. ex., entre la scolarité et la volumétrie dans l'étude 2, ou encore entre la scolarité et l'activation de la région frontale supérieure médiane gauche dans l'étude 3). Des études incluant des échantillons de plus grande taille gagneraient ainsi à être poursuivies dans l'optique de confirmer et d'étendre les présents résultats.

## **6.7. Conclusions et avenues de recherche futures**

En résumé, les résultats de la présente thèse suggèrent la contribution de différences cérébrales à la fois fonctionnelles et structurelles en regard de la capacité de résilience que

certaines personnes démontrent face aux effets délétères du vieillissement normal sur le fonctionnement de la mémoire de travail. Les études montrent par ailleurs que leur mise en place reposerait sur la présence de certains facteurs associés à un style de vie stimulant, tels qu'un nombre d'années de scolarité élevé ou encore la participation à des activités stimulantes au long cours (p. ex., activités occupationnelles, physiques, sociales et de loisir).

Plus spécifiquement, nous avons été en mesure de montrer qu'une scolarité plus importante était associée à la fois à des activations cérébrales plus efficaces et plus flexibles lors d'une tâche de mémoire de travail, mais que la prévalence de l'un ou l'autre de ces mécanismes dépendait du niveau d'exigence relative de la tâche. En effet, les mécanismes d'efficacité ont été retrouvés dans des conditions plus simples alors que les mécanismes de flexibilité ont été retrouvés dans des conditions où les ressources cérébrales se voyaient davantage mises à l'épreuve, c'est-à-dire dans des conditions plus exigeantes qui amènent un dépassement des ressources primaires ou chez des personnes plus âgées chez qui le déclin cognitif lié à l'âge serait plus présent. En outre, les résultats indiquent que des facteurs liés au style de vie pourraient aussi favoriser une meilleure maintenance cérébrale. De fait, une plus grande scolarité serait associée à un plus grand volume de la substance grise au niveau de certaines régions frontales et pariétales impliquées dans la mémoire de travail, et à un moindre effet de l'âge sur le volume de certaines régions. De manière complémentaire, cette thèse a permis de mettre en lumière la présence d'une meilleure préservation de l'intégrité de la substance blanche chez les personnes âgées qui ont adopté un style de vie cognitivement stimulant tout au long de leur vie.

Au-delà de l'identification de différences cérébrales associées aux facteurs liés au style de vie, l'une des forces majeures des travaux réalisés est d'avoir su montrer que ces différences structurelles et fonctionnelles sont bénéfiques d'un point de vue clinique, puisque nous avons montré qu'elles permettaient d'atténuer l'impact négatif de l'âge sur le fonctionnement de la mémoire de travail, une fonction essentielle à de nombreux autres processus cognitifs, ainsi qu'à la réalisation d'un bon nombre d'activités quotidiennes. Dans l'ensemble, ces résultats étendent ceux des études portant sur la résilience face aux maladies neurodégénératives (p. ex., maladie d'Alzheimer) et suggèrent que des facteurs externes modifiables peuvent aussi intervenir afin de préserver l'intégrité de la structure du cerveau et de faciliter la mise en place de mécanismes

favorisant le maintien d'un bon niveau de fonctionnement cognitif au cours du vieillissement normal.

Cela dit, de plus amples études seront de mise afin de répliquer et d'étendre ces résultats. Ces dernières devront idéalement inclure de plus vastes échantillons, une plus grande étendue de niveaux d'exigence dans les tâches utilisées, ainsi que des mesures longitudinales. Par ailleurs, l'approche modérationnelle utilisée dans cette thèse s'est avérée grandement utile afin d'opérationnaliser les différents modèles théoriques proposés et de valider la contribution des différences cérébrales associées aux styles de vie stimulants quant à la meilleure résilience cognitive au cours du vieillissement.

Ainsi, la présente thèse s'inscrit dans un effort afin de comprendre les mécanismes permettant à certaines personnes de résister mieux que d'autres au déclin cognitif lié à l'âge dans le but ultime de favoriser un vieillissement en meilleure santé cognitive et de freiner le développement de certaines maladies dégénératives liées à l'âge dans le contexte d'une population vieillissante à l'échelle mondiale. Les résultats offrent ainsi un certain appui aux trois principaux modèles de résilience actuellement proposés dans le domaine du vieillissement cognitif, et en particulier à celui de la réserve cognitive et de la maintenance cérébrale. Ces résultats démontrent donc l'importance de poursuivre les travaux réalisés dans ce domaine et la pertinence d'entreprendre des projets cherchant à développer des interventions à visée clinique sur la base des connaissances actuelles. À cet effet, notons que les mécanismes de résilience retracés dans cette thèse s'apparentent aux différences cérébrales retrouvées après la réalisation d'interventions cognitives. La mise en place de ces mécanismes pourrait donc dépendre de processus neurobiologiques communs tels que la plasticité cérébrale. Ces résultats ouvrent ainsi des perspectives intéressantes puisqu'ils suggèrent que la mise en place d'activités stimulantes ou d'entraînements cognitifs pourrait être envisagée afin de favoriser la résilience cognitive à un âge avancé, voire même chez des personnes moins éduquées ou ayant auparavant été moins exposées à un style de vie stimulant.



## Bibliographie pour le contexte théorique et la discussion générale

- Allen, J. S., Bruss, J., Brown, C. K. et Damasio, H. (2005). Normal neuroanatomical variation due to age: the major lobes and a parcellation of the temporal region. *Neurobiology of Aging*, 26(9), 1245-1260; discussion 1279-1282. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.023
- Annarapu, R. N., Kathi, S. et Vadla, V. K. (2019). Non-invasive imaging modalities to study neurodegenerative diseases of aging brain. *J Chem Neuroanat*, 95, 54-69. doi: 10.1016/j.jchemneu.2018.02.006
- Anthony, M. et Lin, F. (2017). A Systematic Review for Functional Neuroimaging Studies of Cognitive Reserve Across the Cognitive Aging Spectrum. *Arch Clin Neuropsychol*. doi: 10.1093/arclin/acx125
- Arenaza-Urquijo, E. M., Bosch, B., Sala-Llonch, R., Sole-Padullés, C., Junque, C., Fernández-Espejo, D., . . . Bartres-Faz, D. (2011). Specific anatomic associations between white matter integrity and cognitive reserve in normal and cognitively impaired elders. *Am J Geriatr Psychiatry*, 19(1), 33-42. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181e448e1
- Arenaza-Urquijo, E. M., Landeau, B., La Joie, R., Mevel, K., Mezenge, F., Perrotin, A., . . . Chetelat, G. (2013). Relationships between years of education and gray matter volume, metabolism and functional connectivity in healthy elders. *Neuroimage*, 83, 450-457. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.06.053
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci*, 4(10), 829-839. doi: 10.1038/nrn1201
- Baker, L. M., Laidlaw, D. H., Cabeen, R., Akbudak, E., Conturo, T. E., Correia, S., . . . Paul, R. H. (2017). Cognitive reserve moderates the relationship between neuropsychological performance and white matter fiber bundle length in healthy older adults. *Brain Imaging Behav*, 11(3), 632-639. doi: 10.1007/s11682-016-9540-7
- Barbey, A. K., Koenigs, M. et Grafman, J. (2013). Dorsolateral prefrontal contributions to human working memory. *Cortex*, 49(5), 1195-1205. doi: 10.1016/j.cortex.2012.05.022
- Barnes, D. E. et Yaffe, K. (2011). The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*, 10(9), 819-828. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70072-2
- Bartres-Faz, D. et Arenaza-Urquijo, E. M. (2011). Structural and functional imaging correlates of cognitive and brain reserve hypotheses in healthy and pathological aging. *Brain Topography*, 24(3-4), 340-357. doi: 10.1007/s10548-011-0195-9

- Bartres-Faz, D., Sole-Padulles, C., Junque, C., Rami, L., Bosch, B., Bargallo, N., . . . Molinuevo, J. L. (2009). Interactions of cognitive reserve with regional brain anatomy and brain function during a working memory task in healthy elders. *Biological Psychology*, *80*(2), 256-259.
- Belleville, S., Clement, F., Mellah, S., Gilbert, B., Fontaine, F. et Gauthier, S. (2011). Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease. *Brain*, *134*(Pt 6), 1623-1634. doi: 10.1093/brain/awr037
- Belleville, S., Mellah, S., de Boysson, C., Demonet, J. F. et Bier, B. (2014). The pattern and Loci of training-induced brain changes in healthy older adults are predicted by the nature of the intervention. *PLoS One*, *9*(8), e102710. doi: 10.1371/journal.pone.0102710
- Belleville, S., Moussard, A., Ansaldo, A. I., Belchior, P., Bherer, L., Bier, N., . . . Anderson, N. D. (2019). Rationale and protocol of the ENGAGE study: a double-blind randomized controlled preference trial using a comprehensive cohort design to measure the effect of a cognitive and leisure-based intervention in older adults with a memory complaint. *Trials*, *20*(1), 282. doi: 10.1186/s13063-019-3250-6
- Benson, G., Hildebrandt, A., Lange, C., Schwarz, C., Kobe, T., Sommer, W., . . . Wirth, M. (2018). Functional connectivity in cognitive control networks mitigates the impact of white matter lesions in the elderly. *Alzheimers Res Ther*, *10*(1), 109. doi: 10.1186/s13195-018-0434-3
- Birdsill, A. C., Kosciak, R. L., Jonaitis, E. M., Johnson, S. C., Okonkwo, O. C., Hermann, B. P., . . . Bendlin, B. B. (2014). Regional white matter hyperintensities: aging, Alzheimer's disease risk, and cognitive function. *Neurobiology of Aging*, *35*(4), 769-776. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.10.072
- Bosch, B., Bartres-Faz, D., Rami, L., Arenaza-Urquijo, E. M., Fernandez-Espejo, D., Junque, C., . . . Molinuevo, J. L. (2010). Cognitive reserve modulates task-induced activations and deactivations in healthy elders, amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex*, *46*(4), 451-461.
- Boyke, J., Driemeyer, J., Gaser, C., Buchel, C. et May, A. (2008). Training-induced brain structure changes in the elderly. *J Neurosci*, *28*(28), 7031-7035. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0742-08.2008
- Braver, T. S., Cohen, J. D., Nystrom, L. E., Jonides, J., Smith, E. E. et Noll, D. C. (1997). A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*, *5*(1), 49-62. doi: 10.1006/nimg.1996.0247

- Brehmer, Y., Rieckmann, A., Bellander, M., Westerberg, H., Fischer, H. et Backman, L. (2011). Neural correlates of training-related working-memory gains in old age. *Neuroimage*, 58(4), 1110-1120. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.06.079
- Brickman, A. M., Schupf, N., Manly, J. J., Luchsinger, J. A., Andrews, H., Tang, M. X., . . . Brown, T. R. (2008). Brain morphology in older African Americans, Caribbean Hispanics, and whites from northern Manhattan. *Archives of Neurology*, 65(8), 1053-1061. doi: 10.1001/archneur.65.8.1053
- Cabeza, R., Albert, M., Belleville, S., Craik, F. I. M., Duarte, A., Grady, C. L., . . . Rajah, M. N. (2018). Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nat Rev Neurosci*, 19(11), 701-710. doi: 10.1038/s41583-018-0068-2
- Cabeza, R. et Dennis, N. A. (2012). Frontal lobes and aging: Deterioration and compensation. Dans D. T. Stuss & R. T. Knight (dir.), *Principles of Frontal Lobe Function* (2<sup>e</sup> éd.). New York: Oxford University Press.
- Cappell, K. A., Gmeindl, L. et 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
- Charlton, R. A., Schiavone, F., Barrick, T. R., Morris, R. G. et Markus, H. S. (2010). Diffusion tensor imaging detects age related white matter change over a 2 year follow-up which is associated with working memory decline. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81(1), 13-19. doi: 10.1136/jnnp.2008.167288
- Christensen, H., Mackinnon, A., Jorm, A. F., Henderson, A. S., Scott, L. R. et Korten, A. E. (1994). Age differences and interindividual variation in cognition in community-dwelling elderly. *Psychol Aging*, 9(3), 381-390.
- Crivello, F., Tzourio-Mazoyer, N., Tzourio, C. et Mazoyer, B. (2014). Longitudinal assessment of global and regional rate of grey matter atrophy in 1,172 healthy older adults: modulation by sex and age. *PLoS One*, 9(12), e114478. doi: 10.1371/journal.pone.0114478
- Engle, R. W. (2002). Working memory capacity as executive attention. *Current Directions in Psychological Science*, 11(1), 19-23. doi: 10.1111/1467-8721.00160
- Engvig, A., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Moberget, T., Sundseth, O., Larsen, V. A. et Walhovd, K. B. (2010). Effects of memory training on cortical thickness in the elderly. *Neuroimage*, 52(4), 1667-1676. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.05.041

- Farias, S. T., Mungas, D., Reed, B., Carmichael, O., Beckett, L., Harvey, D., . . . Decarli, C. (2012). Maximal brain size remains an important predictor of cognition in old age, independent of current brain pathology. *Neurobiology of Aging*, *33*(8), 1758-1768. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.03.017
- Foubert-Samier, A., Catheline, G., Amieva, H., Dilharreguy, B., Helmer, C., Allard, M. et Dartigues, J. F. (2012). Education, occupation, leisure activities, and brain reserve: a population-based study. *Neurobiology of Aging*, *33*(2), 423 e415-425.
- Franzmeier, N., Duering, M., Weiner, M., Dichgans, M., Ewers, M. et Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2017). Left frontal cortex connectivity underlies cognitive reserve in prodromal Alzheimer disease. *Neurology*, *88*(11), 1054-1061. doi: 10.1212/WNL.0000000000003711
- Glover, G. H. (2011). Overview of functional magnetic resonance imaging. *Neurosurg Clin N Am*, *22*(2), 133-139, vii. doi: 10.1016/j.nec.2010.11.001
- Gold, B. T., Johnson, N. F. et Powell, D. K. (2013). Lifelong bilingualism contributes to cognitive reserve against white matter integrity declines in aging. *Neuropsychologia*, *51*(13), 2841-2846. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2013.09.037
- Gorbach, T., Pudas, S., Lundquist, A., Oradd, G., Josefsson, M., Salami, A., . . . Nyberg, L. (2017). Longitudinal association between hippocampus atrophy and episodic-memory decline. *Neurobiology of Aging*, *51*, 167-176. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.12.002
- Grajauskas, L. A., Siu, W., Medvedev, G., Guo, H., D'Arcy, R. C. N. et Song, X. (2019). MRI-based evaluation of structural degeneration in the ageing brain: Pathophysiology and assessment. *Ageing Res Rev*, *49*, 67-82. doi: 10.1016/j.arr.2018.11.004
- Gunning-Dixon, F. M. et Raz, N. (2000). The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: a quantitative review. *Neuropsychology*, *14*(2), 224-232.
- Hachinski, V. C., Potter, P. et Merskey, H. (1987). Leuko-araiosis. *Archives of Neurology*, *44*(1), 21-23.
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C. et Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med*, *29*(4), 737-752. doi: 10.1016/j.cger.2013.07.002
- Haut, M. W., Kuwabara, H., Moran, M. T., Leach, S., Arias, R. et Knight, D. (2005). The effect of education on age-related functional activation during working memory. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *12*, 216-229. doi: 10.1080/13825580590969325



- Head, D., Buckner, R. L., Shimony, J. S., Williams, L. E., Akbudak, E., Conturo, T. E., . . . Snyder, A. Z. (2004). Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: evidence from diffusion tensor imaging. *Cerebral Cortex*, *14*(4), 410-423.
- Hedden, T., Mormino, E. C., Amariglio, R. E., Younger, A. P., Schultz, A. P., Becker, J. A., . . . Rentz, D. M. (2012). Cognitive profile of amyloid burden and white matter hyperintensities in cognitively normal older adults. *J Neurosci*, *32*(46), 16233-16242. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2462-12.2012
- Hopkins, R. O., Beck, C. J., Burnett, D. L., Weaver, L. K., Victoroff, J. et Bigler, E. D. (2006). Prevalence of white matter hyperintensities in a young healthy population. *J Neuroimaging*, *16*(3), 243-251. doi: 10.1111/j.1552-6569.2006.00047.x
- Hultsch, D. F., Hertzog, C., Small, B. J. et Dixon, R. A. (1999). Use it or lose it: engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging? *Psychol Aging*, *14*(2), 245-263.
- Jonides, J., Schumacher, E. H., Smith, E. E., Lauber, E. J., Awh, E., Minoshima, S. et Koeppel, R. A. (1997). Verbal Working Memory Load Affects Regional Brain Activation as Measured by PET. *J Cogn Neurosci*, *9*(4), 462-475. doi: 10.1162/jocn.1997.9.4.462
- Kaplan, R. F., Cohen, R. A., Moscufo, N., Guttmann, C., Chasman, J., Buttaro, M., . . . Wolfson, L. (2009). Demographic and biological influences on cognitive reserve. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology: Official Journal of the International Neuropsychological Society*, *31*(7), 868-876. doi: 10.1080/13803390802635174
- Katzman, R. (1993). Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*, *43*(1), 13-20.
- Katzman, R., Terry, R., DeTeresa, R., Brown, T., Davies, P., Fuld, P., . . . Peck, A. (1988). Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol*, *23*(2), 138-144. doi: 10.1002/ana.410230206
- Kennedy, K. et Raz, N. (2015). Normal Aging of the Brain. Dans A. W. Toga (dir.), *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference* (Vol. 3, p. 603-617): Academic Press: Elsevier.
- Kirasic, K. C., Allen, G. L., Dobson, S. H. et Binder, K. S. (1996). Aging, cognitive resources, and declarative learning. *Psychol Aging*, *11*(4), 658-670.
- Kirchhoff, B. A., Anderson, B. A., Barch, D. M. et Jacoby, L. L. (2012). Cognitive and neural effects of semantic encoding strategy training in older adults. *Cerebral Cortex*, *22*(4), 788-799. doi: 10.1093/cercor/bhr129

- Landau, S. M., Lal, R., O'Neil, J. P., Baker, S. et Jagust, W. J. (2009). Striatal dopamine and working memory. *Cerebral Cortex*, *19*(2), 445-454. doi: 10.1093/cercor/bhn095
- Landau, S. M., Marks, S. M., Mormino, E. C., Rabinovici, G. D., Oh, H., O'Neil, J. P., . . . Jagust, W. J. (2012). Association of lifetime cognitive engagement and low beta-amyloid deposition. *Archives of Neurology*, *69*(5), 623-629. doi: 10.1001/archneurol.2011.2748
- Launer, L. J. (2004). Epidemiology of white matter lesions. *Top Magn Reson Imaging*, *15*(6), 365-367.
- Liu, Y., Julkunen, V., Paajanen, T., Westman, E., Wahlund, L. O., Aitken, A., . . . AddNeuroMed, C. (2012). Education increases reserve against Alzheimer's disease--evidence from structural MRI analysis. *Neuroradiology*, *54*(9), 929-938. doi: 10.1007/s00234-012-1005-0
- Lovden, M., Bodammer, N. C., Kuhn, S., Kaufmann, J., Schutze, H., Tempelmann, C., . . . Lindenberger, U. (2010). Experience-dependent plasticity of white-matter microstructure extends into old age. *Neuropsychologia*, *48*(13), 3878-3883. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.08.026
- Luk, G., Bialystok, E., Craik, F. I. et Grady, C. L. (2011). Lifelong bilingualism maintains white matter integrity in older adults. *J Neurosci*, *31*(46), 16808-16813. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4563-11.2011
- Marioni, R. E., van den Hout, A., Valenzuela, M. J., Brayne, C., Matthews, F. E., Function, M. R. C. C. et Ageing, S. (2012). Active cognitive lifestyle associates with cognitive recovery and a reduced risk of cognitive decline. *Journal of Alzheimer's Disease*, *28*(1), 223-230. doi: 10.3233/JAD-2011-110377
- McAllister, A. K., Katz, L. C. et Lo, D. C. (1999). Neurotrophins and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci*, *22*, 295-318. doi: 10.1146/annurev.neuro.22.1.295
- Minamoto, T., Yaoi, K., Osaka, M. et Osaka, N. (2015). The rostral prefrontal cortex underlies individual differences in working memory capacity: An approach from the hierarchical model of the cognitive control. *Cortex*, *71*, 277-290. doi: 10.1016/j.cortex.2015.07.025
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A. et Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cogn Psychol*, *41*(1), 49-100. doi: 10.1006/cogp.1999.0734

- Mori, E., Hirono, N., Yamashita, H., Imamura, T., Ikejiri, Y., Ikeda, M., . . . Yoneda, Y. (1997). Premorbid brain size as a determinant of reserve capacity against intellectual decline in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, *154*(1), 18-24. doi: 10.1176/ajp.154.1.18
- Nithianantharajah, J. et Hannan, A. J. (2009). The neurobiology of brain and cognitive reserve: mental and physical activity as modulators of brain disorders. *Progress in Neurobiology*, *89*(4), 369-382.
- Norton, M. C., Dew, J., Smith, H., Fauth, E., Piercy, K. W., Breitner, J. C., . . . Cache County, I. (2012). Lifestyle behavior pattern is associated with different levels of risk for incident dementia and Alzheimer's disease: the Cache County study. *J Am Geriatr Soc*, *60*(3), 405-412. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03860.x
- Nyberg, L., Lovden, M., Riklund, K., Lindenberger, U. et Backman, L. (2012). Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn Sci*, *16*(5), 292-305. doi: 10.1016/j.tics.2012.04.005
- Olsen, R. K., Pangelinan, M. M., Bogulski, C., Chakravarty, M. M., Luk, G., Grady, C. L. et Bialystok, E. (2015). The effect of lifelong bilingualism on regional grey and white matter volume. *Brain Res*, *1612*, 128-139. doi: 10.1016/j.brainres.2015.02.034
- Oosterman, J. M., Van Harten, B., Weinstein, H. C., Scheltens, P., Sergeant, J. A. et Scherder, E. J. (2008). White matter hyperintensities and working memory: an explorative study. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, *15*(3), 384-399. doi: 10.1080/13825580701879998
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R. et Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*, *25*(1), 46-59. doi: 10.1002/hbm.20131
- Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D. et Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychol Aging*, *17*(2), 299-320.
- Persson, J., Pudas, S., Lind, J., Kauppi, K., Nilsson, L. G. et Nyberg, L. (2012). Longitudinal structure-function correlates in elderly reveal MTL dysfunction with cognitive decline. *Cerebral Cortex*, *22*(10), 2297-2304. doi: 10.1093/cercor/bhr306
- Provost, J. S., Hanganu, A. et Monchi, O. (2015). Neuroimaging studies of the striatum in cognition Part I: healthy individuals. *Front Syst Neurosci*, *9*, 140. doi: 10.3389/fnsys.2015.00140

- Raz, N. et Daugherty, A. M. (2018). Pathways to Brain Aging and Their Modifiers: Free-Radical-Induced Energetic and Neural Decline in Senescence (FRIENDS) Model - A Mini-Review. *Gerontology*, *64*(1), 49-57. doi: 10.1159/000479508
- Raz, N., Ghisletta, P., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M. et Lindenberger, U. (2010). Trajectories of brain aging in middle-aged and older adults: regional and individual differences. *Neuroimage*, *51*(2), 501-511. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.03.020
- Raz, N., Gunning, F. M., Head, D., Dupuis, J. H., McQuain, J., Briggs, S. D., . . . Acker, J. D. (1997). Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cerebral Cortex*, *7*(3), 268-282.
- Raz, N., Rodrigue, K. M. et Acker, J. D. (2003). Hypertension and the brain: vulnerability of the prefrontal regions and executive functions. *Behav Neurosci*, *117*(6), 1169-1180. doi: 10.1037/0735-7044.117.6.1169
- Raz, N., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M. et Acker, J. D. (2007). Vascular health and longitudinal changes in brain and cognition in middle-aged and older adults. *Neuropsychology*, *21*(2), 149-157. doi: 10.1037/0894-4105.21.2.149
- Reuter, P. A. et Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, *17*(3), 177-182.
- Reuter-Lorenz, P. A. et Park, D. C. (2010). Human neuroscience and the aging mind: a new look at old problems. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, *65*(4), 405-415. doi: 10.1093/geronb/gbq035
- Rzezak, P., Squarzoni, P., Duran, F. L., de Toledo Ferraz Alves, T., Tamashiro-Duran, J., Bottino, C. M., . . . Busatto, G. F. (2015). Relationship between Brain Age-Related Reduction in Gray Matter and Educational Attainment. *PLoS One*, *10*(10), e0140945. doi: 10.1371/journal.pone.0140945
- Sachdev, P., Wen, W., Chen, X. et Brodaty, H. (2007). Progression of white matter hyperintensities in elderly individuals over 3 years. *Neurology*, *68*(3), 214-222. doi: 10.1212/01.wnl.0000251302.55202.73
- Sargolzaei, S., Sargolzaei, A., Cabrerizo, M., Chen, G., Goryawala, M., Noei, S., . . . Adjouadi, M. (2015). A practical guideline for intracranial volume estimation in patients with Alzheimer's disease. *BMC Bioinformatics*, *16 Suppl 7*, S8. doi: 10.1186/1471-2105-16-S7-S8
- Satz, P. (1993). Brain Reserve Capacity on Symptom Onset After Brain Injury: A Formulation and Review of Evidence for Threshold Theory. *Neuropsychology*, *7*(3), 273-295.

- Scarmeas, N. et Stern, Y. (2003). Cognitive reserve and lifestyle. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology: Official Journal of the International Neuropsychological Society*, 25(5), 625-633. doi: 10.1076/jcen.25.5.625.14576
- Scarmeas, N., Zarahn, E., Anderson, K. E., Hilton, J., Flynn, J., Van Heertum, R. L., . . . Stern, Y. (2003). Cognitive reserve modulates functional brain responses during memory tasks: a PET study in healthy young and elderly subjects. *Neuroimage*, 19(3), 1215-1227.
- Sole-Padulles, C., Bartres-Faz, D., Junque, C., Vendrell, P., Rami, L., Clemente, I. C., . . . Molinuevo, J. L. (2009). Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 30(7), 1114-1124. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.008
- Sowell, E. R., Peterson, B. S., Thompson, P. M., Welcome, S. E., Henkenius, A. L. et Toga, A. W. (2003). Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci*, 6(3), 309-315. doi: 10.1038/nm1008
- Springer, M. V., McIntosh, A. R., Winocur, G. et Grady, C. L. (2005). The relation between brain activity during memory tasks and years of education in young and older adults. *Neuropsychology*, 19(2), 181-192. doi: 10.1037/0894-4105.19.2.181
- Statistique Canada. (2012). Profil du recensement, Recensement de 2011, produit n° 98-316-XWF au catalogue de Statistique Canada. Repéré à <http://www12.statcan.gc.ca/census-recensement/2011/dp-pd/prof/index.cfm?Lang=F>
- Statistique Canada. (2015). Proportion de 65 ans ou plus, observée (2013) et projetée (2038) selon sept scénarios, Canada, provinces et territoires. Repéré à <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/91-520-x/2014001/tbl/tbl3.5-fra.htm>
- Statistique Canada. (2017). Profil du recensement, Recensement de 2016, produit n° 98-316-X2016001 au catalogue de Statistique Canada. Repéré à <https://www12.statcan.gc.ca/census-recensement/2016/dp-pd/prof/index.cfm?Lang=F>
- Steffener, J., Barulli, D., Habeck, C., O'Shea, D., Razlighi, Q. et Stern, Y. (2014). The role of education and verbal abilities in altering the effect of age-related gray matter differences on cognition. *PLoS One*, 9(3), e91196. doi: 10.1371/journal.pone.0091196
- Steffener, J. et Stern, Y. (2012). Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1822(3), 467-473.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(3), 448-460.

- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004
- Stern, Y. (2017). An approach to studying the neural correlates of reserve. *Brain Imaging Behav*, 11(2), 410-416. doi: 10.1007/s11682-016-9566-x
- Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E. M., Bartres-Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M., Chetelat, G., . . . Conceptual Frameworks, W. (2018). Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement*. doi: 10.1016/j.jalz.2018.07.219
- Stern, Y., Gazes, Y., Razlighi, Q., Steffener, J. et Habeck, C. (2018). A task-invariant cognitive reserve network. *Neuroimage*, 178, 36-45. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.05.033
- Sylvain-Roy, S. et Belleville, S. (2015). Interindividual differences in attentional control profiles among younger and older adults. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 22(3), 259-279. doi: 10.1080/13825585.2014.926305
- Sylvain-Roy, S., Lungu, O. et Belleville, S. (2015). Normal Aging of the Attentional Control Functions That Underlie Working Memory. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 70(5), 698-708. doi: 10.1093/geronb/gbt166
- Takao, H., Hayashi, N. et Ohtomo, K. (2012). A longitudinal study of brain volume changes in normal aging. *Eur J Radiol*, 81(10), 2801-2804. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.10.011
- Teipel, S. J., Meindl, T., Wagner, M., Kohl, T., Burger, K., Reiser, M. F., . . . Hampel, H. (2009). White matter microstructure in relation to education in aging and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 17(3), 571-583. doi: 10.3233/JAD-2009-1077
- Tisserand, D. J., Bosma, H., Van Boxtel, M. P. et Jolles, J. (2001). Head size and cognitive ability in nondemented older adults are related. *Neurology*, 56(7), 969-971.
- Valenzuela, M. J. et Sachdev, P. (2006). Brain reserve and cognitive decline: a non-parametric systematic review. *Psychol Med*, 36(8), 1065-1073. doi: 10.1017/S0033291706007744
- Van der Linden, M., Hupet, M., Feyereisen, P., Schelstraete, M., Bestgen, Y., Bruyer, R., . . . Seron, X. (1999). Cognitive Mediators of Age-Related Differences in Language Comprehension and Verbal Memory Performance. *Aging Neuropsychology And Cognition*, 6, 32-55. doi: 10.1076/anec.6.1.32.791
- Van Petten, C., Plante, E., Davidson, P. S., Kuo, T. Y., Bajuscak, L. et Glisky, E. L. (2004). Memory and executive function in older adults: relationships with temporal and

prefrontal gray matter volumes and white matter hyperintensities. *Neuropsychologia*, 42(10), 1313-1335. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.02.009

Vannorsdall, T. D., Waldstein, S. R., Kraut, M., Pearlson, G. D. et Schretlen, D. J. (2009). White matter abnormalities and cognition in a community sample. *Arch Clin Neuropsychol*, 24(3), 209-217. doi: 10.1093/arclin/acp037

Vaque-Alcazar, L., Sala-Llonch, R., Valls-Pedret, C., Vidal-Pineiro, D., Fernandez-Cabello, S., Bargallo, N., . . . Bartres-Faz, D. (2017). Differential age-related gray and white matter impact mediates educational influence on elders' cognition. *Brain Imaging Behav*, 11(2), 318-332. doi: 10.1007/s11682-016-9584-8

Vemuri, P., Lesnick, T. G., Przybelski, S. A., Machulda, M., Knopman, D. S., Mielke, M. M., . . . Jack, C. R., Jr. (2014). Association of lifetime intellectual enrichment with cognitive decline in the older population. *JAMA Neurol*, 71(8), 1017-1024. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.963

Villeneuve, S. et Belleville, S. (2010). Reserve cognitive et changements neuronaux associés au vieillissement. *Psychologie et Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 8(2), 133-140.

Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Reinvang, I., Lundervold, A., Dale, A. M., Eilertsen, D. E., . . . Fischl, B. (2005). Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures. *Neurobiology of Aging*, 26(9), 1261-1270; discussion 1275-1268. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.020

Willis, S. L. et Belleville, S. (2016). Cognitive Training in Later Adulthood. Dans K. W. Schaie & S. L. Willis (dir.), *Handbook of the Psychology of Aging* (p. 219-243): Academic Press.

Wirth, M., Haase, C. M., Villeneuve, S., Vogel, J. et Jagust, W. J. (2014). Neuroprotective pathways: lifestyle activity, brain pathology, and cognition in cognitively normal older adults. *Neurobiology of Aging*, 35(8), 1873-1882. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.015