

Université de Montréal

Les anti-saccades prédisent le fonctionnement cognitif dans le vieillissement normal et la
maladie de Parkinson

par Julie Ouerfelli-Éthier

École d'optométrie, Faculté des études supérieures et postdoctorales

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures et postdoctorales en vue de l'obtention
du grade de Maîtrise ès sciences en sciences de la vision option Sciences fondamentales,
appliquées et cliniques

Juillet 2018

Copyright, Julie Ouerfelli-Éthier, 2018

Résumé

Le contrôle cognitif intègre des habiletés d'inhibition et d'alternance des tâches et est mesurable par une tâche de mouvements oculaires nécessitant ces habiletés, soit la tâche pro/anti-saccades intercalées. Un déclin du contrôle cognitif s'attribue au vieillissement, à des maladies neurologiques comme la maladie de Parkinson (MP) et à un déclin dans d'autres sphères cognitives. Cependant, la relation entre le contrôle cognitif et d'autres processus cognitifs demeure méconnue. Nous avons étudié si la performance aux anti-saccades prédisait la performance à d'autres tâches cognitives. 34 jeunes adultes, 22 adultes âgés et 20 patients avec la MP ont effectué des tâches de pro/anti-saccades intercalées, de prise de décision, de mémoire visuelle et deux types de recherche visuelle (pop-out et sérielle). Nous avons montré que la performance aux anti-saccades expliquait 46% des habiletés de prise de décision et 35% des habiletés de mémoire visuelle. Nous avons également relevé que la performance aux anti-saccades prédisait les temps de recherche visuelle pop-out et sérielle, mais davantage chez les patients avec la MP comparativement aux adultes âgés. Nos résultats suggèrent que la performance aux anti-saccades est un bon prédicteur d'habiletés cognitives chez les adultes âgés et les patients avec la MP. Nous proposons l'utilisation de la tâche pro/anti-saccades intercalées comme une mesure complémentaire du contrôle cognitif chez les populations vieillissante et atteinte de la MP.

Mots-clés : contrôle cognitif, inhibition, alternance des tâches, maladie de Parkinson, vieillissement, anti-saccade, mouvement oculaire, fonction cognitive, voie striato-frontale, régression multiple

Abstract

Cognitive control combines inhibition and task-switching abilities and can be measured with an eye-movement tasks such as the interleaved pro/anti-saccade task as it relies on such abilities. Decline in cognitive control was attributed to aging, neurological illnesses such as Parkinson's disease (PD) and decline in other cognitive abilities. However, little is known about the relationship between cognitive control and other cognitive processes. Here we investigated whether anti-saccade performance can predict performance on unrelated cognitive tasks. 34 younger adults, 22 older adults, and 20 PD patients performed an interleaved pro/anti-saccade, a visual spatial memory, a decision-making and two types of visual search (pop-out and serial) tasks. We showed that anti-saccade performance explained 46% of decision-making performance, and 35% of visual memory performance. We also revealed that anti-saccade performance predicted pop-out and serial search times to a larger extent in PD patients compared to older adults. Our results suggest that anti-saccade performance is a good predictor of other cognitive abilities in both older adults and PD patients. We propose the use of the interleaved pro/anti-saccade task as a complimentary measure of cognitive control in aging and PD populations.

Keywords: cognitive control, inhibition, task-switching, Parkinson's disease, aging, anti-saccade, eye movement, cognitive function, striato-frontal pathways, multiple regression

Table des matières

RÉSUMÉ.....	I
ABSTRACT	II
LISTE DES TABLEAUX	IV
LISTE DES FIGURES.....	V
LISTE DES ABRÉVIATIONS	VI
REMERCIEMENTS.....	VIII
1. INTRODUCTION.....	1
1.1. APERÇU GÉNÉRAL	1
1.1. LE CONTRÔLE COGNITIF	3
1.1.1. Définition et concepts.....	3
1.1.2. Tâches mesurant le contrôle cognitif.....	4
1.1.2.1. La tâche de Stroop	4
1.1.2.2. Le test du Wisconsin Card Sorting.....	7
1.1.2.3. La tâche de pro/anti-saccades intercalées	8
1.1.3. Relations entre fonctions cognitives et contrôle cognitif.....	11
1.1.3.1. La mémoire	12
1.1.3.2. La prise de décision	13
1.1.3.3. Le traitement de l'information et l'attention	14
1.1.3.4. Relations fonctionnelles dans le contrôle cognitif.....	15
1.2. LES SACCADÉS ET LE CONTRÔLE COGNITIF	16
1.2.1. Le rôle du cortex frontal dans l'initiation de saccades	17
1.2.1.1. Le champ oculomoteur frontal.....	17
1.2.1.2. Le champ oculomoteur supplémentaire.....	20
1.2.1.3. Le cortex préfrontal dorsolatéral.....	21
1.2.1.4. Des structures sous-corticales vers le cortex frontal.....	23
1.2.2. Substrats neuronaux : une architecture unique	24
1.2.3. Chevauchement dans les méthodes de mesures	26
1.3. LA MALADIE DE PARKINSON (MP)	28
1.3.1. Causes et principaux symptômes moteurs	28
1.3.2. Troubles cognitifs.....	30
1.3.3. Le circuit striato-frontal.....	33
1.4. CHOIX MÉTHODOLOGIQUES	35
1.4.1. Les tâches cognitives.....	35
1.4.1.1. La tâche de mémoire visuospatiale.....	36
1.4.1.2. La tâche de prise de décision	37
1.4.1.3. Les tâches de recherche visuelle	38
1.4.2. Le Montreal Cognitive Assessment (MoCA) et le Mini-Mental State Examination (MMSE).....	38
2. OBJECTIFS DE RECHERCHE	40
3. ARTICLE.....	42
3.1. ABSTRACT.....	43
3.2. INTRODUCTION	44
3.3. METHODS.....	47
3.3.1. Participants	47
3.3.2. Materials and procedures.....	48
3.3.3. Data analysis.....	51
3.4. RESULTS.....	54
3.4.1. Interleaved pro/anti-saccade task: error rates (ERs), saccade reaction times (SRTs).....	54

3.4.2. Decision-making task: Decision time (DT).....	55
3.4.3. Visual spatial memory task: Percentage correct.....	55
3.4.4. Visual search tasks: Error rates (ERs), and search time (ST)	55
3.4.5. Regression analysis.....	56
3.5. DISCUSSION.....	60
3.6. ACKNOWLEDGEMENTS.....	66
3.7. TABLES	67
3.8. FIGURES	72
4. DISCUSSION.....	77
4.1. RÉSUMÉ DES RÉSULTATS	77
4.2. APPLICATIONS DE L'ÉTUDE.....	79
4.2.1. Le circuit striato-frontal.....	79
4.2.2. Un outil d'évaluation cognitive.....	82
4.3. LIMITES	84
4.3.1. Les tâches cognitives.....	84
4.3.2. La médication chez les patients atteints de la maladie de Parkinson	85
4.3.3. L'effet plafond chez les jeunes adultes	86
4.3.4. La puissance statistique.....	87
4.4. SYNTHÈSE GLOBALE	87
4.5. DIRECTIONS FUTURES	89
4.5.1. Entraînement cognitif.....	89
4.5.2. L'effet de la dopamine dans le contrôle cognitif et les mouvements saccadiques.....	90
4.5.3. Les jeunes adultes et les différences interindividuelles dans le fonctionnement cognitif.....	92
5. CONCLUSION	93
6. RÉFÉRENCES.....	94
APPENDICE 1.....	123

Liste des tableaux

ARTICLE

TABLE 3.1. PATIENT DEMOGRAPHICS AND CLINICAL MEASURES	67
TABLE 3.2. MoCA AND MMSE SCORE DIFFERENCES BETWEEN OLDER AND PD COHORTS	68
TABLE 3.3. STANDARD MULTIPLE LINEAR REGRESSION OF ANTI-SACCADE MEASURES ON COGNITIVE TASK PERFORMANCE FOR OLDER POPULATIONS	69

ARTICLE: SUPPLEMENTARY MATERIAL

TABLE S3.1. STANDARD MULTIPLE LINEAR REGRESSION OF ANTI-SACCADE MEASURES ON COGNITIVE TASK PERFORMANCE FOR YOUNGER ADULTS	71
--	----

Liste des figures

INTRODUCTION

FIGURE 1.1. LES DIFFÉRENTES CONDITIONS DE LA TÂCHE DE STROOP	5
FIGURE 1.2. LES DIFFÉRENTES RÈGLES ASSOCIATIVES DANS LE TEST DU WISCONSIN CARD SORTING.....	7
FIGURE 1.3. LA TÂCHE DE PRO/ANTI-SACCADES INTERCALÉES.	10

ARTICLE

FIGURE 3.1. SCHEMA OF THE EXPERIMENTAL SEQUENCE AND TIMINGS OF THE COGNITIVE TASKS	73
FIGURE 3.2. PERFORMANCE ACROSS GROUPS IN THE SACCADE AND COGNITIVE TASKS.	74
FIGURE 3.3. HEAT MAPS OF CORRELATIONS AMONG ALL TASKS FOR EACH GROUP.	76

Liste des abréviations

DT: Decision time

ER: Error rate

GABA : Acide γ -aminobutyrique

L-dopa : Levodopa

MMSE: Mini-Mental State Examination

MoCA: Montreal cognitive assessment

MP : Maladie de Parkinson

PD: Parkinson's disease

SRT: Saccade reaction time

ST: Search time

À mon grand-père

Remerciements

Merci aux membres de mon jury d'avoir lu et commenté mon mémoire : Dr Jean-François Bouchard, Dre Aarlenne Khan et Dr Gregory West.

Je tiens à remercier Dre Aarlenne Khan et les membres du laboratoire de la vision, de l'attention et de l'action : Paul Léné, Laura Mikula, Anton Malienko, Anne-Sophie Laurin, Maxime Bleau, Dre Vanessa Harrar, Julie Desgroseilliers, et brièvement Maya Labrèche. Sans vos sacrifices de parents et de grands-parents à la science, mon recrutement de participants aurait été franchement plus difficile.

To Aarlenne: I can't imagine what you were thinking the first time I arrived in your office, sweaty and nervous, but mostly nervous about the whole "Let's do this interview in English" deal. Thank you for giving me a shot then. Otherwise, I wouldn't be here, writing this mémoire, something I'm oh-so-proud of. Thank you for pushing me and taking the time to teach me so many things about being a good scientist.

Un remerciement particulier à Anton : Pour toutes les fois où tu m'as laissé barbouiller dans ton cahier au point où j'y ai rajouté mon nom, *no shame* winky-face. Merci pour les « *good talks* », les « *boy talks* », les « *girl talks* » et toutes les autres sortes de conversations qu'on a eues. Faire ma maîtrise sans ta dépendance au café qui jumelait la mienne au thé ou sans nos dîners Rick & Morty/Brooklyn 99, je ne crois pas que j'aurais eu autant de plaisir et de crises de folie avec des faces which you can never unsee. Спасибо. Yes, this is one of the few Russian words, I remember. Cherish it.

À Paul : A bet is a bet : fais ta vaisselle, maudit. Merci pour le reste aussi, soit l'exercice de mes poumons pour te dire de faire ta vaisselle. ;)

À Dre Vanessa Harrar : I don't think I can ever express my gratitude for your patience and your infinite wisdom in all things related to stats. You are the best cheerleader one can ever hope to have when writing an article and you are without a doubt a wonderful teacher and mentor. Thank you for everything!

À Julie D. : Je n'arrive pas à croire que nous sommes rendues à un point où je peux parler de notre projet au passé. Ton aide pour l'organisation et ton soutien pour mes expérimentations m'ont été plus que précieux. Merci pour ta diligence et ton gâteau végane qui, franchement, était excellent.

Merci aux membres de l'association des études supérieures de l'École d'optométrie, Diane Sayah, Marie-Céline Lorenzini et Jacqueline Higgins, d'avoir été compréhensives quand je disparaissais durant certaines semaines parce que je testais des participants ou je rédigeais. Vous êtes des guerrières, les filles. Je suis plus que chanceuse d'être entourées de vous.

Merci à mon copain, Romain Fournet, qui m'a dit maintes et maintes fois : « Matlab fait ce que tu lui dis de faire. » J'ai apprécié pouvoir te le répéter quand c'était ton code qui ne compilait pas. Maintenant que je t'ai rappelé le « sass » qui t'a fait tomber amoureux de moi, je peux être mignonne : merci d'être là pour moi, d'être aussi inébranlable et zen quand Matlab, la vie ou mon four me poussent à bout de nerfs. Tu es mon homme préféré même si tu ne dis pas « chocolatine » (*shudders*), même si quand tu dis que tu m'aimes, tu me dis des trucs obscurs comme : « Je t'aime comme sept aujourd'hui ». Sans ton soutien et ta patience, je n'aurais jamais pu finir mon mémoire avec un semblant de santé mentale.

Merci à Céline El-Soueidi, parce que *el hayet* and other Arabic words which should be censored. We both embarked on a weird journey when we applied for a master's. The biggest irony remains that we are still joking about being too busy and never seeing each other, while

simultaneously supporting each other through this whole ordeal. *Aychek alik* and other weird Arabic words from the Tunisian dialect for being my life-saver, my friend, my confidant.

Merci à mon frère, L'Autre Maître Ouerfelli-Éthier, d'avoir lu et commenté mon mémoire dans ces premiers stades.

À mes parents: Je sais que vous ne comprenez pas toujours ce que je fais, ni pourquoi et possiblement encore moins ce que je fais « encore à l'école », mais je veux que vous sachiez que je suis curieuse et dans le domaine de la science, parce que vous m'avez laissé faire mes expérimentations enfantines avec mon microscope et les milles et un produits que je trouvais dans la salle de bain et la cuisine (désolée maman!). Bref, merci de votre soutien précoce.

1. Introduction

1.1. Aperçu général

Le contrôle cognitif se définit comme l'habileté de répondre de façon flexible aux demandes de l'environnement, permettant ainsi d'alterner entre comportement automatique et comportement volontaire (p. ex. Allport, Styles et Hsieh, 1994; Altman et Gray, 2008; Hutton, 2008). De plus, l'initiation d'un comportement volontaire requiert d'inhiber un comportement automatique inadapté dans un contexte donné. Le contrôle cognitif englobe, par conséquent, deux composantes principales : l'alternance de tâches et des habiletés d'inhibition. De même, une tâche de saccades requérant ces deux composantes cognitives mesurerait les habiletés de contrôle de cognitif, par exemple, la tâche de pro/anti-saccades intercalées (Cameron, Watanabe, Pari et Munoz, 2010; Hutton, 2008). Intercaler des pro- et des anti-saccades mène à une alternance entre un comportement automatique et un comportement volontaire reliée aux demandes de la tâche. En effet, une telle tâche engendre un comportement automatique durant les pro-saccades, où un nouveau stimulus visuel attire le regard, alors que durant les anti-saccades, une pro-saccade est inhibée au profit d'un mouvement volontaire vers une région du champ visuel ne contenant pas de stimulus visuel (Hallet, 1978).

Par ailleurs, l'étude exhaustive des anti-saccades a révélé une étroite relation entre les saccades et la cognition expliquée, essentiellement, par le recrutement de circuits neuronaux conjoints à ces deux instances (p. ex. Pierrot-Deseiligny et coll., 2004). Ce chevauchement au niveau cérébral se situe, entre autres, dans le lobe frontal, une région importante dans les fonctions cognitives (Friedman et Goldman-Rakic, 1994). Par conséquent, le contrôle cognitif est considéré comme sous-jacent à plusieurs habiletés cognitives, par exemple, dans la maladie de Parkinson (MP; Cameron et coll., 2010; van Stockum, MacAskill, Anderson et Dalrymple,

2008). Un déclin du contrôle cognitif survient également dans le vieillissement normal (Anguera et coll., 2013; Paxton, Barch, Racine et Baver, 2008) et, tout comme dans la MP, il s'accompagne d'un déclin dans d'autres sphères cognitives (Hellmuth et coll., 2011; Mirsky et coll., 2011). Toutefois, l'instance à laquelle la tâche de pro/anti-saccades intercalées mesure des fonctions cognitives comme la mémoire visuospatiale, la prise de décision et le traitement d'informations visuelles demeure peu explorée et méconnue. L'interrelation entre les mouvements oculaires et les processus cognitifs est l'élément central du présent travail de recherche. De ce fait, nous déterminerons si la tâche de pro/anti-saccades est suffisamment sensible au contrôle cognitif pour prédire la performance à des tâches cognitives dans trois populations : des jeunes adultes, des adultes âgés et des patients atteints de la MP.

Ainsi, le présent mémoire comptera cinq sections : une introduction, les objectifs de recherche, un article, une discussion et une conclusion. Dans les lignes qui suivront, le contrôle cognitif dans le cadre d'une tâche de mouvements oculaires sera introduit en adressant la juxtaposition des voies neuronales striato-frontales impliquées à la fois dans le contrôle des mouvements oculaires et des processus cognitifs dans la MP (Casey et coll., 1997; Frank, Loughry et O'Reilly, 2001). Ensuite, nous présenterons la méthodologie choisie de laquelle découlent nos hypothèses et nos objectifs de recherche. Nous inclurons, ensuite, l'article qui traitera de la relation entre les anti-saccades et les fonctions cognitives dans le vieillissement normal et la MP. Finalement, nous discuterons des principaux résultats, des applications cliniques, des limites du présent projet de recherche et des avenues envisagées dans le cadre de recherches futures.

1.1. Le contrôle cognitif

1.1.1. Définition et concepts

Le contrôle cognitif englobe l'intégrité des processus cognitifs par lesquels un individu répond de façon flexible aux demandes changeantes de l'environnement ou d'une tâche donnée (Cohen, Dunbar et McClelland, 1990; Posner et Snyder, 1965; Stroop, 1935). Cette conceptualisation relève, par conséquent, d'une adaptation constante et continue aux demandes environnementales. Toute adaptation sous-tend alors la capacité d'alterner entre différentes adaptations comportementales (c.-à-d., automatiques ou volontaires) en intégrant les changements contextuels (Cohen et Servan-Schreiber, 1992; Gratton, Coles et Donchin, 1992). De même, l'alternance entre différents comportements stipule qu'un comportement précédent est inhibé au profit d'un comportement plus adapté à un nouveau contexte (Norman et Shallice, 1986; Shiffrin et Schneider, 1977). Se rattachant au contrôle cognitif émergent alors des sous-composantes clés à son exercice efficace : des capacités d'alternance des tâches et d'inhibition.

Le fait d'alterner entre deux réponses concurrentes et, subséquemment, d'inhiber un comportement automatique implique un traitement des informations disponibles (Botvinick et coll., 2001). De fait, toute réponse adaptée résulte d'une analyse du contexte et des demandes changeantes (p. ex. Cohen et coll., 1990; Cohen, Botvinick et Carter, 2000). Ainsi, l'omniprésence d'informations sensorielles contextuelles dicte la nécessité, sur le plan cérébral, de départager les informations pertinentes et non pertinentes par le biais d'un contrôle cognitif (MacDonald, Cohen, Stenger et Carter, 2000). De même, ce contrôle cognitif sur les informations pertinentes et non pertinentes s'exerce avant l'initiation d'un comportement afin d'établir une réponse flexible comprenant la saillance des stimuli environnants et les buts internes (pour une revue de la littérature, voir MacLeod, 1991). Tout comportement flexible

engendré par les demandes environnementales et internes résulte, par ce fait même, de deux types d'information entrant en compétition : les processus automatiques guidés par la saillance et les processus volontaires orientés par les buts internes (Botvinick, Braver, Barch, Carter et Cohen, 2001). Le conflit ou l'interférence provoquée entre ces informations est analysé par le cortex cingulaire dorsal alors que le cortex préfrontal dorsolatéral assure, quant à lui, le contrôle cognitif associé à une résolution comportementale basée sur les critères pertinents (Botvinick et coll., 2001; MacDonald et coll., 2000).

1.1.2. Tâches mesurant le contrôle cognitif

De par la complexité de ses mécanismes, le contrôle cognitif se mesure par de nombreuses tâches neuropsychologiques standardisées et non standardisées. Afin de compléter les concepts se rattachant au contrôle cognitif mentionnés préalablement, nous décrirons, ici-bas, trois tâches du contrôle cognitif : les tâches de Stroop et du *Wisconsin Sorting Card*, comme exemples de tâches standardisées, et la tâche de pro/anti-saccades intercalées, comme exemple de tâche non standardisée.

1.1.2.1. La tâche de Stroop

La tâche de Stroop évalue un effet d'interférence entre deux processus distincts, automatiques et volontaires, d'où sa relation avec le contrôle cognitif (Stroop, 1935). Des couleurs sont inscrites avec des encres de couleurs différentes et les individus reçoivent l'instruction de lire ou de nommer la couleur de l'encre ou d'alterner entre ces instructions (voir Figure 1.1). Dans ce second cas, les participants doivent réprimer la lecture du mot au profit de la dénomination de la couleur de l'encre ; la lecture du mot relève d'un processus davantage automatique comparativement à la dénomination de couleur, qui représenterait un processus volontaire, ce qui expliquerait la difficulté de la tâche. Alors que les processus automatiques et

volontaires se retrouvent en conflit survient un effet d'interférence. Celui-ci est dénoté par un temps de réaction plus élevé alloué à la réponse dans les cas où les participants doivent réprimer la lecture du mot (MacLeod, 1991; Stroop, 1935). Cet effet demeure réduit lorsque la couleur du mot concorde avec le mot lui-même (c.-à-d., lorsque le mot « bleu » est inscrit en bleu; voir Figure 1.1a). Or, si la couleur du mot diffère de sa dénomination, par exemple, le mot « bleu » inscrit en rouge (voir Figure 1.1b), les individus répondent significativement plus lentement. En effet, des éléments discordants augmentent le temps de réaction alloué à la réponse. En d'autres termes, durant la tâche de Stroop, les processus automatiques et volontaires rivalisent et un contrôle cognitif est exercé pour assurer une réponse adaptée aux instructions données.

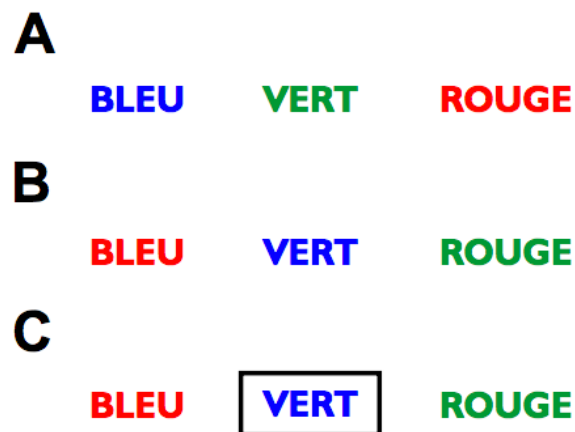


Figure 1.1. Les différentes conditions de la tâche de Stroop
La condition (A) est concordante quant à la dénomination de la couleur et la lecture du mot, alors que la condition (B) est discordante. Finalement, dans la condition discordante (C), les instructions sont d'alterner entre la dénomination de la couleur et la lecture du mot, lorsque ce dernier est encadré.

Dans une telle tâche, l'activité cérébrale dans le cortex préfrontal dorsolatéral est augmentée lors de la condition de dénomination de la couleur par rapport à la condition de la lecture du mot (Cohen, Botvinick et Carter, 2000; Liu, Bai et Zhang, 2008; Milham, Banich et

Barad, 2003). Cette augmentation de l'activité dénote le rôle de ce substrat neuronal dans l'exercice d'un contrôle cognitif par le biais du maintien des demandes de la tâche (MacDonald et coll., 2000; Shallice, 1988; Vanderhasselt, De Raedt, Baeken, Leyman et D'haenen, 2006). Une telle représentation des demandes favoriserait le traitement des informations non pertinentes et contribuerait ainsi, à la diminution du conflit dans la réponse (Cohen, Botvinick et Carter, 2000). Cet effet surviendrait notamment par l'acheminant de l'information contextuelle pertinente aux régions cérébrales postérieures (Miller et Cohen, 2001). L'effet d'interférence est de même proportionnel à l'activité neuronale : plus le temps de réaction en situation d'interférence est court, plus l'activité cérébrale est grande dans le cortex préfrontal dorsolatéral (MacDonald et coll., 2000). À cet égard, une augmentation du conflit entre processus automatiques et volontaires correspond à une augmentation de l'activité cérébrale dans cette structure, attestant d'une relation avec la force du contrôle cognitif exercé (Milham et coll., 2003; Kerns et coll., 2004).

Par ailleurs, les populations cliniques avec un contrôle cognitif diminué montrent des déficits lors de la performance à une tâche de Stroop. Par exemple, pour les patients atteints de la schizophrénie, les déficits dans l'inhibition de la réponse automatique concordent avec une activité de base dans le cortex préfrontal dorsolatéral plutôt qu'à l'augmentation de l'activité attendue dans cette région (Barch et coll., 2001). Cette absence d'activation préférentielle entraînerait un déficit dans l'habileté d'intégrer et de former des représentations internes des demandes contextuelles dans l'optique d'une réponse adaptée (MacDonald et Carter, 2003). La maladie de Parkinson (MP) compte également des déficits dans le contrôle cognitif et, par conséquent, dans la tâche de Stroop (Brown et Marsden, 1991).

1.1.2.2. Le test du Wisconsin Card Sorting

Le test du *Wisconsin Card Sorting* évalue les habiletés d'alternance des tâches et ainsi, la flexibilité cognitive (Berg, 1948; Grant et Berg, 1948). Se rattachant à la conceptualisation du contrôle cognitif, le test cible la capacité d'adaptation à des instructions changeantes. Durant la tâche, les participants placent un total de 48 cartes vis-à-vis quatre cartes considérées comme des stimuli de base. Ils établissent alors des associations avec leurs cartes et les stimuli de base dégageant des règles selon le nombre, la forme et la couleur (voir Figure 1.2). Suivant six bonnes réponses consécutives, les règles pour chacun des stimuli de base sont modifiées (Nelson, 1976). Les participants adaptent alors leur réponse en fonction de nouvelles règles et inhibent, par ce fait même, leurs réponses antérieures (Konishi et coll., 1999). En d'autres mots, le test sollicite le contrôle cognitif par ses sous-composantes d'alternance des tâches et d'inhibition durant les changements de règles (Monchi, Petrides, Petre, Worsley et Dagher, 2001).

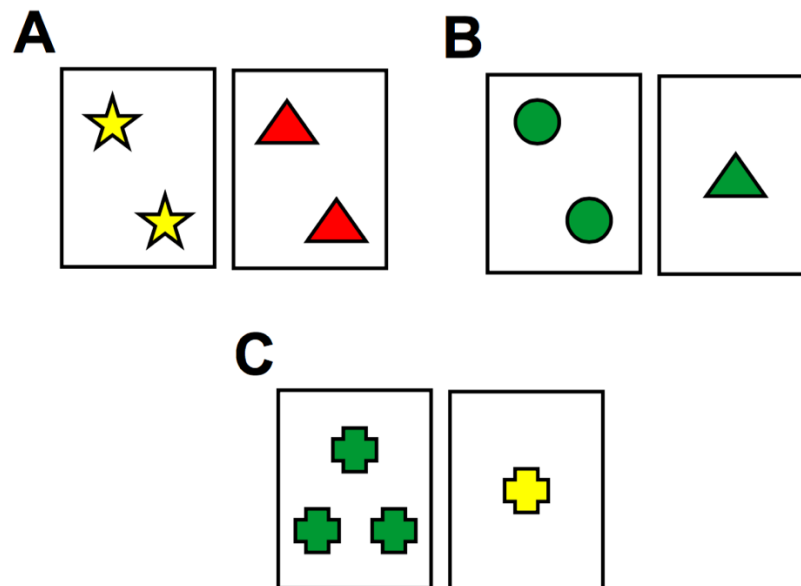


Figure 1.2. Les différentes règles associatives dans le test du Wisconsin Card Sorting. Dans le tableau (A), la règle associative est le nombre de formes sur les cartes alors que dans le tableau (B) et (C), elles sont respectivement la couleur des formes et leur forme.

Tout comme pour la tâche de Stroop, le test du *Wisconsin Card Sorting* recruterait le cortex frontal, notamment le cortex préfrontal dorsolatéral (Berman et coll., 1995; Milner, 1963). Les patients avec une lésion de ce substrat neuronal obtiennent un plus haut taux de persévération, soit une tendance à persister dans une réponse non adaptée suite à un changement de règle associative (Milner, 1993; Nelson, 1976, Stuss et coll., 2000; Sullivan et coll., 1993). Pour cette raison, cette tâche fut souvent décrite comme sensible à la dérégulation des lobes frontaux suite à une lésion (p. ex. Drewe, 1974; Milner, 1993; Nelson, 1976). De surcroît, des populations cliniques présentant un contrôle cognitif réduit, comme la schizophrénie (Green, Satz, Ganzell et Vaclav, 1992; Sullivan et coll., 1993) ou la MP (Gotham, Brown et Marsden, 1988; Lees et Smith, 1983; Paolo et coll., 1996) présentent de plus hauts taux de persévération.

1.1.2.3. La tâche de pro/anti-saccades intercalées

Outre les tests standardisés tels que la tâche de Stroop et le Wisconsin Card Sorting, des mesures non standardisées du contrôle cognitif sont réalisables par le système oculomoteur (Everling et Fischer, 1998; Hutton, 2008; Munoz et Everling, 2004). En effet, certaines tâches de saccades sollicitent des capacités d'alternances de tâches et d'inhibition relativement à des processus automatiques et volontaires. Par exemple, durant la tâche de pro/anti-saccades intercalées, les participants alternent entre deux mouvements oculaires découlant de processus automatiques (c.-à-d., pro-saccades) et de processus volontaires (c.-à-d., anti-saccades) selon un indice visuel changeant. De plus, durant les essais requérant le recours à des processus volontaires, les participants inhibent une réponse automatique (Hallet, 1978).

De manière plus détaillée, les pro-saccades se définissent comme des saccades automatiques, orientées vers un stimulus apparu dans le champ visuel périphérique (voir Figure 1.3.a), par exemple, une bicyclette qui passerait près d'un observateur dans un parc. Ces

saccades dirigées relèvent donc principalement d'un automatisme où un stimulus saillant situé en périphérie du champ visuel engendre un déplacement de l'attention vers celui-ci suivi d'une saccade (Posner, 1980). Durant une tâche de pro-saccades, ces mouvements seraient volontaires puisque résultant alors d'un but interne : un observateur est instruit de fixer un point au centre de l'écran et d'effectuer une saccade vers une cible dès son apparition. La latence avant une pro-saccade demeure généralement courte et la saccade en elle-même est rapide compte de l'automatisme sous-tendant son mécanisme d'initiation (Evdokimidis et coll., 2002; Hallet, 1978).

À l'opposé, les anti-saccades sont des mouvements volontaires qui orientent le regard vers la position miroir d'un stimulus apparu dans une scène visuelle (voir Figure 1.3b). Une cible exogène entre alors en conflit avec les instructions de la tâche (Massen, 2004). Par exemple, si un stimulus apparaît dans l'hémichamp droit d'un individu, une anti-saccade serait un mouvement oculaire éloigné du stimulus, soit vers l'hémichamp gauche. Dans un contexte expérimental, une telle tâche requiert que l'observateur fixe un point au centre de l'écran. Puis, à l'apparition d'une cible, il est enjoint à effectuer une saccade 90° ou 180° à l'opposé de ladite cible (voir Figure 1.3.). Dans le cas où l'observateur effectue une saccade vers la cible, cette erreur se définit comme une pro-saccade erronée ou une erreur directionnelle. Effectuer une anti-saccade requiert ainsi 1) l'habileté d'inhiber une saccade automatique vers un objet saillant et 2) la génération d'une saccade vers une région controlatérale qui ne contient pas de cible, soit l'inversion du vecteur de la saccade automatique (Domagalik, Beldzik, Farowicz, Oginska et Marek, 2012; Hallet, 1978). En conséquence, la latence avant une anti-saccade est typiquement plus élevée qu'une pro-saccade puisque nécessitant davantage de ressources à la préparation de la saccade (Evdokimidis et coll., 2002; Hallet, 1978). Par ailleurs, les anti-saccades sont

influencées par les saccades déclenchées précédemment : une pro-saccade erronée provoque un effet de ralentissement sur la saccade de l'essai suivant (Botvinick et coll., 2001; Hodgson, Golding, Molyva, Rosenthal et Kennard, 2004; Tatler et Hutton, 2007).

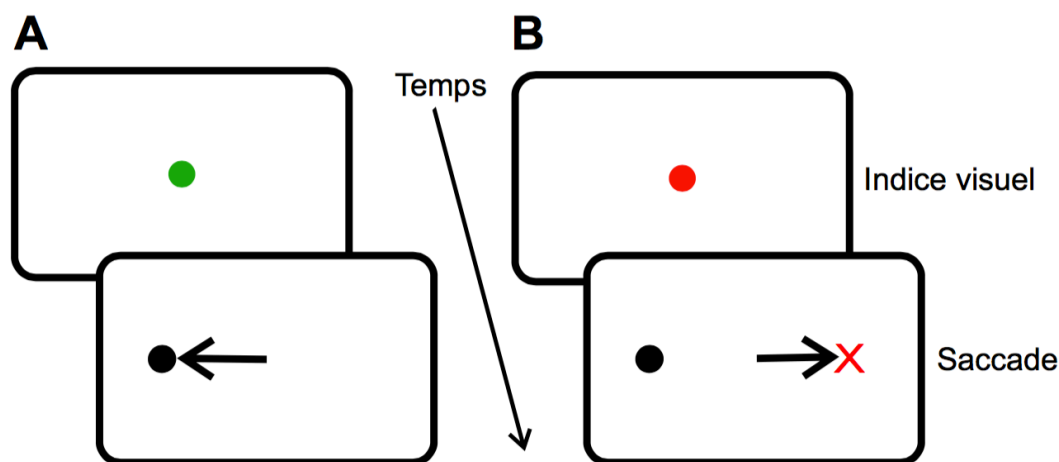


Figure 1.3. La tâche de pro/anti-saccades intercalées.

La tâche consiste à effectuer un mouvement oculaire selon un indice visuel. Quand l'indice est vert (A), les participants effectuent une pro-saccade vers une cible apparaissant sur l'écran. Dans le cas des essais d'anti-saccades, l'indice visuel est rouge (B) et les participants amorcent une saccade à l'opposé de la cible apparue, soit à 90°. Les flèches indiquent la direction de la saccade alors que le X rouge dans la condition anti-saccade, marque la position prévue de la fin de la saccade.

Dans les populations sans pathologie, la courbe développementale de la performance à une tâche d'anti-saccades montre un haut taux d'erreurs directionnelles durant l'enfance (Fischer, Biscaldi et Gezeck, 1997), suivi d'une diminution concordante avec la maturation du cortex cérébral durant l'âge adulte (Klein et Foerster, 2001). Finalement, le taux d'erreur augmente à nouveau en âge avancé (Munoz, Broughton, Goldring et Armstrong, 1998). Compte tenu des mécanismes d'inhibition associés au fonctionnement du cortex frontal et enclenchés lors d'une tâche d'anti-saccades, celle-ci constitue un paradigme robuste dans l'étude du fonctionnement cognitif dans plusieurs populations cliniques. Par exemple, les patients avec des

lésions cérébrales (p. ex. Pierrot-Deseilligny et coll., 2003), avec la MP (p. ex. Amador et coll., 2006; Antoniadou, Hu et Kennard, 2012; Chan et coll., 2004; van Stockum et coll., 2008) et la schizophrénie (p. ex. Fukushima, Fukushima, Morita et Yamashita, 1990; Reuter, Jäger, Bottlender et Kathmann, 2007), présentent, de plus, des taux d'erreurs directionnelles jumelées à des troubles cognitifs.

L'utilisation de tâches de saccades dans les populations non cliniques et cliniques s'explique par la simplicité d'implémentation, la précision et les caractéristiques non-invasives se rattachant à de tels paradigmes. Par ailleurs, les paramètres saccadiques et les processus neuronaux sous-jacents au contrôle, à la planification et à l'initiation des saccades furent largement étudiés (p. ex. Munoz, Dorris, Paré et Everling, 2000; Domagali et coll., 2012). De même, l'étude des saccades automatiques et des saccades volontaires indiquerait des déficits dans le contrôle oculomoteur (p. ex. Hutton et Ettinger, 2006; Munoz et Everling, 2004), une dérégulation de mécanismes d'inhibition (p. ex. Amador et coll., 2006; Chan et coll., 2005; van Stockum et coll., 2008) ou une perturbation des fonctions cognitives (p. ex. Mirsky et coll., 2011).

1.1.3. Relations entre fonctions cognitives et contrôle cognitif

Par-delà les mécanismes d'inhibition et d'alternance des tâches contribuant au contrôle cognitif, les différents modèles théoriques définissant ce type de contrôle incorporent des éléments d'autres processus cognitifs : la mémoire, la prise de décision, l'attention et les processus de traitement de l'information. Il s'établit alors une relation notoire entre le contrôle cognitif et ces fonctions cognitives. De par cette relation, maints chercheurs ont émis l'hypothèse que le contrôle cognitif sous-tendait le fonctionnement cognitif (Baddeley et Della Sala, 1996; Cameron et coll., 2010; Stuss et coll., 2000). Par conséquent, dans la présente

section, il sera question de déterminer le rôle de la mémoire, des habiletés de prise de décision et des mécanismes de traitement de l'information ou attentionnels dans le contrôle cognitif.

1.1.3.1. La mémoire

La mémoire désigne les multiples sous-systèmes convergeant vers le maintien et la manipulation d'informations encodées à court ou à long terme et nécessaires à l'apprentissage, au raisonnement et à la compréhension (Baddeley et Hitch, 1974). Conformément à ses fonctions dans la représentation active des informations encodées (c.-à-d., combinant leur maintien et leur manipulation), la mémoire contribue à l'inhibition d'informations non pertinentes (Anderson, 2001) et à l'analyse des indices contextuels déterminant une tâche (Engle, 2002). Par exemple, dans une population clinique atteinte de la maladie d'Alzheimer, l'alternance entre deux tâches distinctes entraîne une performance diminuée à celles-ci, un effet qui n'est pas observé lorsque les patients effectuent chaque tâche séparément (Baddeley, Bressie, Della Sala, Logie et Spinnler, 1991; Baddeley, Logie, Bressi, Della Sala et Spinnler, 1986). Ceci implique que l'origine des déficits mnésiques notés dans la maladie d'Alzheimer implique une perturbation du contrôle cognitif coordonnant la représentation de demandes contextuelles changeantes et déterminantes pour un comportement adapté (Bondi, Monsch, Butters, Salmon et Paulsen, 2007).

De surcroît, la relation entre la mémoire et le contrôle cognitif fut établie par des corrélations entre des tâches mesurant ces deux instances. En effet, une corrélation entre la performance au test du *Wisconsin Card Sorting* et la mémoire subsiste chez les enfants et préadolescents (Davidson, Amso, Anderson et Diamond, 2006), les adultes (Konishi et coll., 1999) et dans les populations cliniques (Stuss et coll., 2000). Il en est de même pour la tâche de Stroop (Kane et Engle, 2003) et pour la tâche de pro/anti-saccades intercalées (Kane, Bleckley,

Conway et Engle, 2001), considérant la nécessité de maintenir actives les instructions conflictuelles de ces tâches. Or, si le contrôle cognitif nécessite une représentation des instructions et des conséquences associées à chaque réponse comportementale, la mémoire n'est alors pas suffisante à la sélection d'une réponse adaptée : une décision quant à une réponse doit être prise.

1.1.3.2. La prise de décision

Dans une perspective de contrôle cognitif, les habiletés de prise de décision introduisent la notion de sélection d'une réponse parmi deux ou plusieurs options conflictuelles, attribuant des coûts à chacune de ces options : la sélection de la réponse adaptée sera alors déterminée en fonction des coûts qui lui sont attribués (Botvinick, 2007). Particulièrement, la sélection d'une réponse comportementale volontaire ou automatique influence grandement l'évaluation des demandes contextuelles et des conséquences liées à celle-ci (Walton, Devlin et Rushworth, 2004). Ces processus mènent ainsi à une réponse adaptée (pour une revue de la littérature voir Bechara et Van Der Linden, 2005; Payne, Bettman et Johnson, 1988), potentiellement de par leur association avec des mécanismes d'inhibition (Bechara et Van Der Linden, 2005; Christodoulou, Lewis, Ploubidis et Frangou, 2006; Noël, Bechara, Hanak, Verbanck, 2007). Par conséquent, les habiletés de prise de décision sont impliquées dans le choix d'une réponse adaptée contingente à un contexte prédéfini et participent de ce fait, à l'exercice d'un contrôle cognitif.

Effectivement, certains parallèles furent établis entre la performance au test du *Wisconsin Sorting Card* et une tâche de prise de décision dite écologique requérant l'une évaluation des risques et des récompenses associés à une réponse, l'*Iowa Gambling Task* (Bechara, Damasio, Damasio et Anderson, 1994; Yip, Sacco, George et Potenza, 2009). Cette

association s'expliquerait par le contrôle de l'impulsivité nécessaire à l'adaptation flexible durant ces deux tâches (Burgess et Shallice, 1996). Complémentairement, les capacités de raisonnement sont liées aux erreurs de persévération durant le test du *Wisconsin Card Sorting*, attestant d'une association entre les habiletés de prise de décision et d'inhibition (Salthouse, 2005). Néanmoins, ces résultats n'ont pas été reproduits dans certaines populations cliniques (Bechara et coll., 2001; Ernst et coll., 2003) et l'*Iowa Gambling Task* fut associé à une mesure du contrôle de l'impulsion plutôt qu'à une mesure des habiletés de prise de décision (Buelow et Suhr, 2009; Upton, Bishara, Ahn et Stout, 2011). Ceci suggère que les connaissances sur les mécanismes spécifiques et fonctionnels de la prise de décision dans le fonctionnement cognitif demeurent limitées. Toutefois, ces résultats mitigés s'additionnent potentiellement à un chevauchement dans la littérature entre la sélection d'une réponse et l'implémentation d'un traitement de l'information durant l'analyse de stratégies efficaces et adaptées (p. ex. Botvinick, 2007; Payne, 1976; Payne et coll., 1988).

1.1.3.3. Le traitement de l'information et l'attention

Le traitement de l'information incorporé à un contrôle attentionnel établit une séquence de traitement et filtre les informations pertinentes parmi des informations non pertinentes : l'attention délimite l'étendue du traitement de l'information (Posner et Di Girolamo, 2000; Schneider et Shiffrin, 1977). Dans la conceptualisation du contrôle cognitif, l'étendue du traitement de l'information ou de l'attention découle de l'exercice d'un contrôle cognitif (Cowan, 1988; Gazzaley et Nobre, 2012). Notamment, l'exercice d'un tel contrôle intervient par l'interaction et la modulation de processus attentionnels, inhibitoires et mnésiques (Alvarez et Emory, 2006). De même, l'association entre le contrôle cognitif et le fonctionnement cognitif

proviendrait du rôle de chacune de ces sous-composantes modulées dans toutes tâches et tous processus cognitifs (Müller, Langner, Cieslik, Rottschy et Eickhoff, 2015).

Particulièrement, la performance à la tâche de Stroop fut associée à des mécanismes attentionnels réduisant la distractibilité aux informations conflictuelles (Chen, 2003; Lowe et Mitterer, 1982) et modulant les processus d'inhibition (Neill, 1977). De même, le cortex cingulaire antérieur est désigné comme une interface neuronale appuyant de telles relations par son rôle dans le traitement de l'information (Botvinick, Cohen et Carter, 2004; Ridderinkhof, Ullsperger, Crone et Nieuwenhuis, 2004), dans les mécanismes attentionnels (Castellanos et coll., 2008; Crottaz-Herbette et Menon, 2006; Menon et Uddin, 2010) et dans le contrôle cognitif (Cole et Schneider, 2007; Johnston, Levon, Koval et Everling, 2007). Néanmoins, la relation fonctionnelle entre le contrôle cognitif et l'attention demeure controversée dans la littérature notamment quant aux mécanismes précis de leur modulation (p. ex. Riccio et coll., 1994; Somsen, 2007).

1.1.3.4. Relations fonctionnelles dans le contrôle cognitif

Relativement à la neuroanatomie, la mémoire, les habiletés de prise de décision, le traitement de l'information et l'attention nécessitent tous deux l'implication du cortex préfrontal, d'où leur implication dans le fonctionnement cognitif (p. ex. Benchenane, Tiesinga et Battaglia, 2011; Ernst et coll., 2003; Euston, Gruber et McNaughton, 2012; Fleck, Daselaar, Dobbins et Cabeza, 2006; Marklund et coll., 2007; Sheridan, Hinshaw et D'Esposito, 2007). De même, les relations établies préalablement entre les fonctions cognitives et des tests mesurant le contrôle cognitif suivent ces substrats neuronaux conjoints, mais elles demeurent ambiguës dans leur répercussion sur le fonctionnement cognitif. Par ce fait même, tester l'hypothèse selon laquelle le contrôle cognitif est sous-jacent au fonctionnement cognitif nécessite l'exploration

des relations entre les différentes constituantes du contrôle cognitif : la mémoire, la prise de décision, le traitement de l'information et l'attention.

Un déclin du contrôle cognitif survient dans le vieillissement non pathologique (Anguera et coll., 2013; Paxton, Barch, Racine et Baver, 2008) et pathologique, par exemple dans le cas de la MP (Anderson et Dalrymple, 2008; Cameron et coll., 2010; van Stockum et coll., 2008). Par ailleurs, il est connu que le déclin dans d'autres habiletés cognitives dans les populations âgées est jumelé à un déclin dans le contrôle cognitif (Hellmuth, 2011; Mirsky et coll., 2011). Dans cette optique, nous investiguerons si la performance à une tâche mesurant le contrôle cognitif telle la tâche de pro/anti-saccades intercalées prédit la performance à des tâches cognitives mesurant la mémoire, la prise de décision et le traitement de l'information chez des jeunes adultes, des adultes âgés et des patients atteints de la maladie de Parkinson. Pour ce faire, nous clarifierons, en premier lieu, la relation entre les saccades et le contrôle cognitif sur les plans neuroanatomiques et fonctionnels. En second lieu, nous examinerons les déficits cognitifs et de contrôle cognitif dans la maladie de Parkinson. En dernier lieu, nous décrirons les choix méthodologiques rattachés aux tâches cognitives employées.

1.2. Les saccades et le contrôle cognitif

Les saccades sont des mouvements oculaires extrêmement rapides (Goossens et Van Opstal, 2006; Rayner, 1998), intégrées dans un système dit saccadique recrutant maintes régions cérébrales comme les colliculi supérieurs (p. ex. Dorris, Paré et Munoz, 1997; Robinson, 1972; Walker, Fitzgibbon et Goldberg, 1995) et le cortex frontal (p. ex. Matsuda et coll., 2004; Pierrot-Deseilligny et coll., 2003; Pierrot-Deseilligny, Rivaud, Gaymard et Agid, 1991). Par ce fait même, la présente section déterminera, d'abord, le rôle du cortex frontal dans l'initiation de saccades et dans une tâche telle que les pro/anti-saccades intercalées. De plus, les substrats

neuronaux et les concepts se rattachant au contrôle cognitif seront juxtaposés à l'initiation de saccades volontaires pour relever la relation entre saccades et contrôle cognitif sous-tendant le présent travail de recherche.

1.2.1. Le rôle du cortex frontal dans l'initiation de saccades

L'étude des populations cliniques avec des tâches de saccades demeure récurrente dans la littérature depuis les vingt dernières années, indiquant principalement qu'un déficit relativement au contrôle cognitif et des lésions du cortex entraînent des performances altérées lors de l'inhibition d'anti-saccades (p. ex. pour une revue de la littérature voir Hutton et Ettinger, 2006; Pierrot-Deseilligny et coll., 2003). Spécifiquement, trois régions du cortex frontal se distinguent dans leur rôle dans l'initiation et l'inhibition de saccades : le champ oculomoteur frontal, le champ oculomoteur supplémentaire et le cortex préfrontal dorsolatéral. De plus, des régions spécifiques du cortex frontal exercent un contrôle cognitif sur des régions sous-corticales impliquées dans les mouvements oculaires, comme les colliculi supérieurs (Johnston et Everling, 2006) et les ganglions de la base (Brown, Schneider et Lidsky, 1997; Grahn, Parkinson et Owen, 2008; Middleton et Strick, 2000; Ettinger et coll., 2004; Fukushima et coll., 1988; Klein, Heinks, Andersen, Berg et Moritz, 2000). Par conséquent, des voies neuronales liant les ganglions de la base et le cortex préfrontal dorsolatéral seront également soulignées compte tenu de leur implication dans le contrôle cognitif et l'inhibition de saccades automatiques (pour une revue de la littérature, voir Hutton et Ettinger, 2006).

1.2.1.1. Le champ oculomoteur frontal

Le champ oculomoteur frontal détermine la génération de saccades volontaires. Des études récentes ont également montré que cette région possède une fonction attentionnelle liant attention et saccades (Ruff et coll., 2007; Wardak, Ibos, Duhamel et Olivier, 2006).

L'organisation neuronale de ce substrat regroupe ses neurones selon trois types : visuel, moteur et bimodal visuomoteur (Bizzi, 1968; Bruce et Goldberg, 1985; Bruce, Goldberg, Stanton et Bushnell, 1985). Pour les neurones de type visuel, la moitié de cette population neuronale répondrait à des stimuli visuels et la seconde, à des cibles bien que leur activité ne soit pas augmentée par les processus attentionnels (Bruce et Goldberg, 1985; Umeno et Goldberg, 1997).

Quant au second type de neurones, leur décharge survient avant et durant une saccade indépendamment de la présence d'une cible visuelle, d'où leur fonction motrice (Bruce et Goldberg, 1985). Ces neurones projettent également vers les colliculi supérieurs (Schlag-Rey, Schlag et Dassonville, 1992; Sommer et Wurtz, 2000). Finalement, les neurones de type bimodal visuomoteur déchargent préférentiellement avant des saccades visuellement guidées, où leur stimulation génère un mouvement vers le champ moteur activé (Bruce et Goldberg, 1985). La fonction spécifique de ces trois types de neurones rassemblés explique l'implication du champ oculomoteur frontal dans l'intégration de l'information visuomotrice en contribuant à la transformation de l'information visuelle en une commande motrice (Bruce et Goldberg, 1985; Crowne, Yeo et Russell, 1985). De même, ces trois types de neurones expliquent le rôle important de cette région corticale dans le contrôle oculomoteur (Ignashchenkova, Dicke, Haarmeier et Thier, 2004; pour une revue de la littérature voir Schall, 2002; Sommer et Wurtz, 2004; Thompson, Biscoe et Sato, 2005).

De fait, le champ oculomoteur frontal exerce son contrôle oculomoteur par deux mécanismes. Premièrement, ses cellules de type moteur projettent directement vers les couches intermédiaires des colliculi supérieurs causant l'excitation des cellules impliquées dans le mouvement et contenues dans ces couches (Schlag-Rey, Schlag et Dassonville, 1992; Sommer et Wurtz, 2000). Deuxièmement, les cellules de type moteur font synapse avec des neurones du

noyau caudé, une région sous-corticale constituant un noyau des ganglions de la base. Or, l'excitation des cellules de type moteur excite les neurones du noyau caudé qui, quant à eux, inhibent les neurones de la substance noire, un second noyau des ganglions de la base (Hikosaka, Sakamoto et Usui, 1989; Hikosaka, Takikawa et Kawagoe, 2000). La substance noire projette directement vers les colliculi supérieurs par des voies GABAergiques, soit des voies de transmission impliquant un neurotransmetteur inhibiteur (c.-à-d., GABA ou acide γ -aminobutyrique sous son appellation non abrégée) des neurones avec lesquels il fait synapse (Hikosaka et Wurtz, 1983; Hikosaka et Wurtz, 1985). En d'autres termes, l'inhibition de l'activité de la substance noire par l'excitation des cellules de type moteur permet la levée de l'inhibition dans les colliculi supérieurs dans l'optique de la génération d'une saccade.

Par conséquent, un déficit du contrôle oculomoteur s'observe chez les enfants, la maturité du champ oculomoteur frontal n'étant pas atteinte (Luna et coll., 2001). Par exemple, dans les essais d'anti-saccades, les enfants tendent à effectuer une pro-saccade, soit une saccade vers le stimulus visuel, et ce malgré les instructions de la tâche (Fischer, Biscaldi et Gezeck, 1997; Fukushima, Hatta et Fukushima, 2000; Klein et Foerster, 2001; Munoz et coll., 1998). Pareillement, une ablation du champ oculomoteur frontal mène à un déficit dans le déplacement et le maintien de l'attention, sous-tendant une difficulté à initier une saccade vers l'hémichamp controlatéral à la lésion (Crowne et coll., 1981). Le champ oculomoteur frontal reçoit également des afférentes d'autres structures impliquées dans les mécanismes d'inhibition et d'initiation de saccades, soit vers le champ oculomoteur supplémentaire (Schall, Morel et Kaas, 1993) et le cortex préfrontal dorsolatéral (Goldman-Rakic, 1987).

1.2.1.2. Le champ oculomoteur supplémentaire

Le champ oculomoteur supplémentaire est, comme le champ oculomoteur frontal, situé dans le cortex frontal, en revanche, dans la partie supérieure de la scissure paracentrale (Grosbras et coll., 1999). Il joue, notamment, un rôle dans la planification de programmes moteurs préalablement appris ou relevant de règles précises et dans la planification et l'initiation de séquences de saccades apprises (Lu, Matsuzawa et Hikosaka, 2002; Nachez, Kennard et Husain, 2008). Par ailleurs, le champ oculomoteur supplémentaire contient des neurones qui répondent selon la région de la cible visuelle vers laquelle la saccade sera exécutée plutôt que la direction générale de la saccade vers la cible visuelle (Olson et Gettner, 1995). De surcroît, ils répondent de façon sélective à des associations arbitraires de stimuli-réponses (Olson, Gettner, Ventura, Carta et Kass, 2000; Olson et Tremblay, 2000), à des récompenses attendues (Seo et Lee, 2009; So et Stuphorn, 2010), et à l'ordre (Berdyeva, Tamara et Olson, 2009; Silver, Grossberg, Bullock, Histed et Miller, 2012) de même qu'à la direction (Isoda et Tanji, 2002) dans une séquence de saccades.

Ceci se répercute, par exemple, dans des tâches sollicitant des associations oculomotrices conditionnelles ou l'apprentissage de séquences précises de saccades (Chen et Wise, 1995). Bref, le champ oculomoteur supplémentaire contribue à la génération de saccades oculaires, mais il n'est pas nécessaire à leur initiation. Une lésion à cette région n'altère donc les paramètres des saccades, mais perturberait les mécanismes de contrôle oculomoteur déterminant l'orientation du regard selon des intentions ou une séquence comportementale (Husain, Parton, Hodgson, Mort et Rees, 2003). Son rôle serait alors de faciliter l'initiation de saccades relativement à des connaissances acquises et à des instructions de la tâche qui potentiellement influenceraient l'initiation de saccades. Pour ce faire, le champ oculomoteur supplémentaire

établirait la balance entre fixation et mouvement saccadique constant (Stuphorn, Brown et Schall, 2010). De plus, durant l'exploration d'une scène visuelle, le champ oculomoteur supplémentaire contrôle la performance de la recherche visuelle (Purcell, Weigand et Schall, 2012) et son activité serait plus importante durant la phase de préparation d'une anti-saccade, soit avant son initiation (Schlag-Rey, Amador, Sanchez et Schlag, 1997). Pour conclure, cette région du cortex frontal, bien que non nécessaire à l'initiation de saccades, contribue à l'établissement d'un contrôle oculomoteur cognitif.

1.2.1.3. Le cortex préfrontal dorsolatéral

Le cortex préfrontal dorsolatéral est une structure cognitive dite de haut-niveau impliquée dans des fonctions cognitives telles que l'inhibition (Menon, Adleman, White, Glover et Reiss, 2001; Rubia et coll., 2001), la planification du mouvement (Hoshi et Tanji, 2004), la planification d'un comportement vers un but (Kaller, Rahm, Spreet, Willer et Unterrainer, 2010), la prise de décision (Heekeren, Marrett, Ruff, Bandettini et Ungerleider, 2006; Wout, Kahn, Sanfey et Aleman, 2005) et la mémoire (Funahashi, Bruce et Goldman-Rakic, 1989). Les sphères cognitives que cette structure régit possèdent donc des implications pour l'inhibition de saccades automatiques lors des tâches d'anti-saccades. Au surplus, le cortex préfrontal dorsolatéral influence la prédiction de la cible d'une saccade et son maintien en mémoire de travail (Pierrot-Deseilligny et coll., 2003).

L'activité des neurones dans le cortex préfrontal dorsolatéral augmente durant l'apparition de cibles à mémoriser et perdure durant la période de mémorisation. Cette augmentation de l'activité confirme ainsi le rôle de cette région cérébrale dans le processus mnésique visuospatial de certaines tâches de saccades (Funahashi, Bruce et Goldman-Rakic, 1989). À titre d'exemple, des études lésionnelles chez l'humain montrent que les patients

effectuent davantage d'erreurs variables dans une tâche de saccades mémorisée (Funahashi, Bruce et Goldman-Rakic, 1993; Pierrot-Deseilligny et coll., 1991). En d'autres termes, les saccades exécutées augmentent en imprécision puisqu'il subsiste une déconnexion dans la relation entre l'indice spatial et la réponse oculomotrice (Plonier et coll., 1999).

Néanmoins, compte tenu des sphères cognitives touchées dans le cas de lésions dans le cortex préfrontal dorsolatéral, les saccades mémorisées ne sont pas le seul type de saccades affectées. Effectivement, les études lésionnelles révèlent également que les patients éprouvent des difficultés à inhiber une saccade automatique vers un stimulus visuel durant une tâche d'anti-saccades, atteignant un pourcentage d'erreurs élevé dans les hémichamps ipsilatéral et controlatéral à la lésion (Pierrot-Deseilligny, Müri, Nyffeler et Milea, 2006). L'hypothèse fut alors émise que le cortex préfrontal dorsolatéral est impliqué dans la génération d'anti-saccades correctes (Pierrot-Deseilligny et coll., 1991; Matsuda et coll., 2004). Des études en imagerie en résonance magnétique fonctionnelle ont, d'ailleurs, indiqué que l'activité neuronale augmente avant l'initiation d'une saccade est contingente avec l'inhibition d'une saccade vers un stimulus visuel (Brown, Goltz, Vilis, Ford et Everling, 2006; Nyffeler et coll., 2007). Une étude utilisant la stimulation magnétique transcrânienne a précisé, quant à elle, que l'activité de cette région 100 ms avant la saccade était déterminante pour sa suppression (Müri, Vermersch, Rivaud, Gaymard et Pierrot-Deseilligny, 1996). Une lésion unilatérale semble également affecter les processus décisionnels impliqués dans la préparation de saccades volontaires enclenchés en parallèle de l'inhibition d'une saccade automatique, dans le maintien de l'information mnésique visuospatiale liée à la cible d'une saccade et dans la facilitation de l'initiation de saccades prédictives (Pierrot-Deseilligny et coll., 2003; pour une revue de la littérature, voir Pierrot-Deseilligny et coll., 2006).

1.2.1.4. Des structures sous-corticales vers le cortex frontal

Des structures sous-corticales telles que les ganglions de la base contribuent, tout de même, aux fonctions cognitives par des projections vers le cortex frontal connu sous le nom de circuit striato-frontal (p. ex., Brown et coll., 1997; Grahn et coll., 2008; Middleton et Strick, 2000). Les ganglions de la base sont impliqués non seulement dans l'initiation de mouvements harmonieux, mais régulent, de même, la motivation et le système de la récompense. L'exercice d'un contrôle dans le système saccadique dépend, en effet, d'une volonté, d'une motivation (Kawagoe, Takikawa et Hokisaka, 2004).

Dans le cas des mouvements oculaires, deux noyaux des ganglions de la base sont importants : la substance noire et le noyau caudé. Tel que mentionné dans la sous-section adressant le rôle des colliculi supérieurs, la substance noire possède des projections GABAergiques vers les colliculi supérieurs et cette voie neuronale est modulée par le noyau caudé (Hikosaka et Wurtz, 1985). Par ailleurs, l'exercice d'un tel contrôle est supplémenté par la dopamine, un neurotransmetteur qui module également l'activité de ces structures chez le singe (Kato et coll., 1995). De même, les neurones du noyau caudé déchargent avant les saccades et de façon controlatérale à la position de la cible dans le champ visuel pour lever l'activation inhibitrice que la substance noire exerce sur les colliculi supérieurs (Hikosaka et Sakamoto, 1986; Hikosaka, Sakamoto et Usui, 1989). Ainsi, lorsqu'il y a alternance entre pro-saccade et anti-saccade, le noyau caudé voit son activité augmentée (Cameron, Coe, Watanabe, Stroman et Munoz, 2009). Les projections de ces régions sous-corticales vers le cortex cérébral demeurent donc primordiales dans l'initiation typique et harmonieuse des saccades volontaires et l'inhibition de pro-saccades (Briand et coll., 1999; Munoz et Everling, 2004; Chan et coll.,

2005). Les commandes liées à la préparation d'une saccade volontaire ou automatique entrent alors en compétition dans les ganglions de la base (Mink, 2003).

1.2.2. Substrats neuronaux : une architecture unique

Un contrôle cognitif actif dans les saccades oculaires stipule la présence de deux processus agissant en parallèle et régulant leur initiation : les processus ascendants et les processus descendants unis sous une seule architecture. Les processus ascendants sont guidés par des stimuli visuels externes, généralement la couleur, la luminosité ou le mouvement lié à un objet présent dans l'environnement. Par contre, lors l'influence de processus descendants, l'orientation du regard relève du système nerveux central est guidée de façon interne, par la volonté, la motivation, les préférences, les désirs ou les instructions d'une tâche.

Les pro-saccades indiquent généralement une plus grande dépendance des processus ascendants. Celles-ci sont alors exécutées en réponse à un indice visuel perceptif en parallèle à une inhibition de tels indices visuels par des processus descendants. Ces saccades orientent ainsi le regard vers les objets saillants de l'environnement dans une optique évolutive. À l'inverse, les anti-saccades sont effectuées lorsque les processus descendants exercent une inhibition, une modulation des processus ascendants en faveur d'un comportement orienté vers un but précis, plutôt que la saillance d'un stimulus. Par conséquent, le contrôle cognitif résulte de la modulation des processus ascendants par les processus descendants de sorte que des saccades automatiques soient inhibées ou orientées vers des objets spécifiques. Les anti-saccades englobent, conséquemment, toutes saccades dirigées non pas vers des processus sensoriels, mais intrinsèquement, par les buts, désirs, et préférences d'un individu ou les instructions d'une tâche par exemple. Il se rattache conséquemment aux anti-saccades, un mécanisme d'inhibition des saccades automatiques ou pro-saccades.

Dans cette optique, nous définissons le contrôle cognitif comme le contrôle exercé pour moduler les processus ascendants et descendants. En d'autres mots, il s'agit de l'alternance flexible et adaptée de mouvements automatiques et volontaires en réponse aux demandes environnementales et selon les buts internes. Il est alors inclus dans cette conceptualisation deux habiletés sous-jacentes : l'inhibition et l'alternance des tâches. Il n'est pas suffisant, dans une tâche d'anti-saccades, d'inhiber une saccade automatique. La modulation de la saillance des objets de l'environnement et des buts internes nécessite également la faculté d'alterner entre une réponse automatique désengagée et la planification suivie de l'initiation d'une réponse volontaire.

Dans l'architecture d'un contrôle cortical, l'inhibition de saccades requiert les afférentes inhibitrices du cortex préfrontal dorsolatéral vers les colliculi supérieurs (Pierrot-Deseilligny et coll., 2003). En effet, par ces voies, le cortex préfrontal dorsolatéral inhiberait les colliculi supérieurs et ainsi, l'initiation d'une saccade. Ce rôle dans l'inhibition d'une saccade s'expliquerait également par le fait que cette structure sélectionne une réponse basée sur une règle (Bunge, 2004). Dans le cas d'une anti-saccade, par exemple, la règle est d'inhiber une saccade automatique vers un stimulus apparu dans le champ visuel. Outre son rôle dans les mécanismes d'inhibition de saccades volontaires, le cortex préfrontal dorsolatéral est impliqué dans le processus actif du maintien en mémoire visuospatiale de la cible de la saccade et dans la prédiction d'initiation de saccades (Pierrot-Deseilligny et coll., 2003; Dan et coll., 2007). Ainsi, son rôle est primordial dans l'initiation d'anti-saccades et les études lésionnelles supportent cette implication (Pierrot-Deseilligny, Milea et Müri, 2004). En d'autres mots, le contrôle cortical associé aux saccades est, de fait, un contrôle cognitif puisque l'initiation de

saccades volontaires dépend de structures cérébrales cognitives, incluant le cortex préfrontal dorsolatéral.

Des différences subsistent toute fois dans l'activation de ces régions cérébrales relativement au type de saccades : les pro-saccades génèrent un niveau d'activité neuronale plus faible comparativement aux anti-saccades (DeSouza et coll., 2003; Dyckman et coll., 2007; Everling et Fischer, 1998; McDowell et coll., 2008). Ceci s'explique par la plus grande demande cognitive liée aux anti-saccades, soit le déplacement de l'attention vers une région contraire à un stimulus visuel et la sollicitation d'habiletés inhibitrices et d'inversion de vecteur du plan moteur. De même, tout dysfonctionnement dans l'initiation de saccades volontaires est associé à une désinhibition saccadique soulignant ainsi un contrôle cognitif diminué (Amador et coll., 2006; Chan et coll., 2005).

1.2.3. Chevauchement dans les méthodes de mesures

La description précédente du recrutement du cortex frontal dans les saccades soutient une conception d'un contrôle cognitif par les parallèles établis entre les structures cérébrales impliquées à la fois dans des fonctions cognitives et l'initiation de saccades. Pour cette raison, il est possible de mesurer le contrôle cognitif par une tâche de saccades (Goldman-Rakic, 1995; Hutton, 2008; Munoz et Everling, 2004). En effet, le cortex préfrontal dorsolatéral est, singulièrement, une structure clé dans la représentation des demandes de la tâche et dans l'inhibition d'un processus automatique au profit d'une réponse volontaire et adaptée. Cette région sous-tend, ainsi, à la fois un fonctionnement cognitif flexible et la performance à une tâche d'anti-saccades.

Le chevauchement cérébral dans le cas des saccades oculaires et du contrôle cognitif se répercute particulièrement dans la tâche de pro/anti-saccades intercalées. Si une tâche ne

concerne que les anti-saccades, la notion de flexibilité inhérente au contrôle cognitif n'est pas remplie totalement puisqu'une réponse automatique n'est jamais sollicitée. Pour la mesure du contrôle cognitif, nous donc utiliserons donc une tâche de pro/anti-saccades intercalées, soit une tâche dont l'ordre des pro-saccades et anti-saccades est randomisé au travers des essais. Conformément à un indice visuel référant à chaque type d'essais, les participants adapteront leur réponse oculomotrice. D'ailleurs, la tâche des pro/anti-saccades intercalées a rapporté dans la littérature un déficit dans son initiation dans la MP en parallèle à des mouvements volontaires anormaux. En effet, cette maladie engendre un taux élevé de pro-saccades erronées (p. ex. Amador et coll., 2006; Antoniadis et coll., 2012; Chan et coll., 2004; van Stockum et coll., 2008).

De surcroît, la performance à des anti-saccades corrèle avec la performance à des tâches standardisées évaluant le contrôle cognitif. Par exemple, elles corréleront avec la performance à la tâche de Stroop dans les populations vieillissantes sans pathologie (Noiret, Vigneron, Diogo, Vandel et Laurent, 2017). La performance au test du *Wisconsin Card Sorting* est également associée au taux d'erreur durant les essais d'anti-saccades dans la MP (Crawford, Haeger, Kennard, Reveley et Henderson, 1995a; Kitagawa et coll., 1994) et dans la schizophrénie (Crawford, Haeger, Kennard, Reveley et Henderson, 1995b). Conséquemment, les saccades recrutent non seulement des régions cérébrales impliquées dans le contrôle cognitif, mais leur association conceptuelle est confirmée par des corrélations entre anti-saccades et tests standardisés.

L'utilisation des saccades dans des populations cliniques telles que la MP ou des patients avec des lésions neurologiques (Leigh et Kennard, 2004) dérive non seulement de leur sensibilité à des déficits de contrôle cognitif, mais également d'une littérature importante dans

les populations sans pathologie. Les saccades sont considérées comme des mouvements stéréotypés (p. ex. Bahill, Clark et Stark, 1975; Becker, 1989; Leigh et Zee, 1999) où la distinction entre patron oculaire sain et avec pathologie compte de nombreuses différences, par exemple, dans le cas du nombre de pro-saccades erronées ou d'une capacité altérée d'inhiber une pro-saccade au profit de l'initiation d'une anti-saccade (Bahill, Clark et Stark, 1975; Joti, Kulashekhar, Behari et Murthy, 2007). Nous justifions, subséquemment, l'utilisation de la tâche de pro/anti-saccades intercalées dans des populations âgées sans pathologie et avec la MP.

1.3. La maladie de Parkinson (MP)

1.3.1 Causes et principaux symptômes moteurs

La MP est le second désordre neurodégénératif affectant le plus la population canadienne, avec une prévalence atteignant 0.2% (Statistique Canada, 2015). Ce désordre se manifeste, toutefois, davantage chez les hommes avec un ratio de deux hommes qui en sont atteints pour une femme (Miller et Cronin-Golomb, 2010). De surcroît, l'âge constitue un facteur de risque où la proportion de patients augmente avec le vieillissement (Hindle, 2010) et ce, dès 60 ans (Abdullah et coll., 2014). Bien que ce trouble neurologique soit répandu dans le monde occidental, son étiologie demeure inconnue. Certains risques génétiques furent, tout de même, identifiés par des méthodes de liaisons génétiques (p. ex. Polumeropoulos et coll., 1997; Satake et coll., 2009; Simon-Sanchez et coll., 2009) et certaines manifestations de la maladie furent également liées à une exposition à des pesticides (Ascherio et coll., 2006; Gorell, Johnson, Rybicki, Peterson et Richardson, 1998; Priyadarshi, Khuder, Schaub et Shrivastava, 2000). Pour le présent travail de recherche, les objectifs du mémoire ne concerneront que la MP de type idiopathique, soit sans cause apparente. Par conséquent, toutes les informations mentionnées à partir de cette ligne ne concerneront que le type idiopathique.

D'un point de vue clinique, la MP s'accompagne principalement de troubles moteurs, incluant principalement des tremblements unilatéraux des extrémités du corps qui progressent en tremblements bilatéraux (Hoehn et Yahr, 1958). De même, les patients présentent de l'hypokinésie, soit une rigidité dans l'initiation du mouvement (p. ex. Van Hilten et coll., 1995), de la bradykinésie, ou une lenteur dans l'initiation du mouvement (p. ex. Berardelli, Rothwell, Thompson et Hallett, 2001), et une instabilité posturale qui affecte graduellement les facultés de marche (p. ex. Bloem, 1992). De par la nature neurogénérative de la maladie, les troubles moteurs affectent de plus en plus la fonctionnalité des patients jusqu'à atteindre l'alitement (Hoehn et Yahr, 1958).

L'apparition des symptômes cliniques moteurs dans la MP provient des connexions dopaminergiques établies entre les ganglions de la base et le striatum. En effet, ils sont liés à une dégénérescence de la substance noire, une région des ganglions de la base impliquée dans les mouvements volontaires et le circuit de la récompense (Betchen et Kaplitt, 2003). Spécifiquement, la neurodégénérescence dans la MP est engendrée par une destruction sélective et progressive, de cause inconnue, des cellules dopaminergiques contenues dans cette région (p. ex. Wood-Kaczmar, Gandhi et Wood, 2006). En parallèle de la diminution des cellules dopaminergiques, des protéines nommées les corps de Lewy augmentent en nombre et s'agrègent dans les cellules survivantes de la substance noire (p. ex. Gibb et Lees, 1988). Ils deviennent alors des marqueurs d'une protéine mal repliée, l'alpha-synucléine, qui présente une toxicité neuronale favorisant la neurodégénération (Olanow et Brundin, 2013).

Cependant, les projections dopaminergiques ne se limitent pas au striatum : l'apoptose, ou la mort cellulaire, des cellules dopaminergiques affectent, par les connexions neuronales des ganglions de la base, également le cortex frontal. Ainsi, la MP est un trouble multifactoriel, le

cortex frontal étant impliqué dans la cognition, et ce malgré les signes moteurs cliniques au premier plan. En effet, 55% des patients éprouvent des troubles cognitifs (Janvin, Aarsland, Larsen et Hugdahl, 2003) et ceux-ci apparaissent dès les premiers stades de la maladie (Aarsland et coll., 2010).

L'étude des mouvements oculaires, à la jonction du moteur et du cognitif, devient alors pertinente pour la MP pour principalement trois raisons. En premier lieu, les lésions qu'engendre la maladie dans les ganglions basse impliquent des déficits dans l'initiation de mouvements volontaires. Ces déficits se traduisent, ainsi, par une perturbation des mouvements oculaires volontaires, comme les anti-saccades. En second lieu, la dérégulation des ganglions de la base affecte, de même, le cortex frontal, ayant ainsi des implications pour les fonctions cognitives, comme le contrôle cognitif, et à son tour, les facultés d'inhibition de saccades automatiques ou pro-saccades. En dernier lieu, ceci implique que des tâches de saccades mesureraient indirectement la perturbation du circuit neuronal liant le cortex frontal aux ganglions de la base et le contrôle cognitif.

1.3.2. Troubles cognitifs

Les troubles cognitifs résultant de la MP affectent une variété de sphères cognitives incluant l'attention sélection (Ballard et coll., 2002), le traitement visuospatial (Costa et coll., 2003), la mémoire (Lewis, Slabosz, Robbins, Barker et Owen, 2005), l'alternance des tâches (c.-à-d., « *task-switching* »; Cameron et coll., 2010), la prise de décision (Herz, Bogacz et Brown, 2016) et la planification de comportements axés sur des objectifs précis (Owen et coll., 1995; Trujillo et coll., 2016). Ces perturbations cognitives sont tout aussi dévastatrices pour la qualité de vie des individus vivant avec la maladie de Parkinson que les composantes motrices de ce désordre neurologique (Barone et coll., 2009; Schrag, Jahanshahi et Quinn, 2000). En fait,

un examen approfondi des troubles cognitifs dans la MP révèle des patrons distinctifs : les déficits cognitifs rencontrés regroupent des fonctions cognitives liées à un contrôle cognitif résultant de processus descendants (Cameron et coll., 2010; Kingstone et coll., 2002; Merims et Freedman, 2008; Zgaljardic, Borod, Foldi et Mattis, 2003). À l’opposé, les processus sensoriels apparaissent intacts ou même améliorés dans certains cas (Chambers et Prescott, 2010; van Stockum, Macaskill, Myall et Anderson, 2011), dénotant un déficit dans la modulation des processus ascendants et descendants, ou un contrôle cognitif diminué.

Des tests neuropsychologiques standardisés montrent que les patients atteints de la MP ont un contrôle cognitif diminué (Antoniades, Demeyere, Kennard, Humphreys et Hu, 2015; Brown et Marsden, 1991; Henik, Singh, Beckley et Rafal, 1993; van Koningsbruggen, Pender, Machado et Rafal, 2009). Par conséquent, un patient atteint de la MP éprouve, de façon consistante, davantage de difficultés à alterner entre deux tâches successives et non complémentaires comparativement à un groupe contrôle, tout en montrant une facilitation s’ils alternent d’une tâche complexe à une tâche simple, connue ou sensorielle (Cameron et coll., 2010; Cools, Barker, Sahakian et Robbins, 2001). De plus, si les patients éprouvent des difficultés à initier des mouvements volontaires, ces mouvements sont généralement facilités par des indices saillants et sont quelquefois anormalement rapides (Chambers et coll., 2010; Horowitz, Choi, Horvitz, Côté, Mangels, 2006; Kingstone et coll., 2002; Praamstra, Stegeman, Cools et Horstink, 1998). De façon similaire, l’habileté des patients à ignorer des stimuli non pertinents à une tâche semble altérée et les patients présentent une distractibilité notable, c’est-à-dire une difficulté à inhiber la présence de distracteurs lors d’une tâche (Deijen, Stoffers, Berendse, Wolters, Theeuwes, 2006; Sharpe, 1990).

La dichotomie entre processus ascendants et descendants dans la MP amène l'hypothèse que l'une des causes principales de déficits cognitifs chez les patients résulte d'un contrôle cognitif diminué (Cameron et coll., 2010; Kingstone et coll., 2002; Merims et Freedman, 2008; Zgaljardic et coll., 2003). Conséquemment, cette diminution entretiendrait un biais envers des actions dictées par des processus sensoriels, au détriment d'une diminution de la flexibilité dans les réponses. Les informations sensorielles sont omniprésentes dans l'environnement, assurant un flux constant d'informations pertinentes ou non dans le cerveau. Ces informations comme la luminance, la couleur ou le mouvement des objets peuvent guider nos actions par des réponses automatiques. Le contrôle cognitif modulerait cette activation du système pour amorcer une nouvelle action représentant les buts internes d'un individu, par exemple, conformément à des instructions données, à des préférences ou à désirs. Nous regroupons ainsi ces facteurs sous une seule nomenclature où une diminution du contrôle cognitif mènerait dans la MP : 1) à un biais pour une action automatique guidée par des informations sensorielles, 2) un déficit dans les processus ascendants en l'absence d'information sensorielle ou dite descendante, et 3) une habileté diminuée dans le contrôle cognitif nécessaire à surmonter des informations sensorielles, ascendantes (p.ex. Cameron et coll., 2010; Chambers et coll., 2010; Cools et coll., 2001; Horowitz et coll., 2006; Kingstone et coll., 2002; Praamstra et coll., 1998).

L'étude des mouvements oculaires dans la MP révèle la même dissociation amenée ci-haut par rapport aux troubles cognitifs : les saccades pro-saccades semblent intacts et même plus rapides que chez les adultes âgés contrôles (Briand, Hening, Poizner et Sereno, 2001; Chan et coll., 2005). Au contraire, les temps de réaction des anti-saccades volontaires des patients sont plus lents, dans les cas où elles sont initiées, que les contrôles (Armstrong et coll., 2002; Cameron et al. 2010; Cameron et coll., 2012; Chan et coll., 2005; Kingstone et coll., 2002; van

Koningsbruggen et coll., 2009). Dans les tâches de saccades, deux types de saccades oculaires sont principalement étudiés pour contraster les effets d'un mouvement automatique, une pro-saccade, et d'un mouvement volontaire, soit une anti-saccade.

L'hypothèse d'un contrôle cognitif nécessaire à l'initiation d'anti-saccades est néanmoins suggérée dans les difficultés éprouvées dans la MP lors de l'alternance entre saccade automatique et saccade volontaire, d'où l'utilisation d'un paradigme pro/anti-saccades intercalées (Cameron, Watanabe, Pari et Munoz, 2009). De fait, les patients atteints de la MP présentent un déficit spécifique lors de l'alternance d'une saccade automatique vers une saccade volontaire. Ceci suggère un déficit dans le contrôle cognitif impliqué à la modulation des processus ascendants et descendants vers une réponse adaptée.

La dissociation entre les composantes d'action et de perception dans le système saccadique s'illustre donc dans les processus cognitifs sous-jacents aux tâches de saccades avec des performances moindres comparativement à des groupes contrôles. Une hypothèse permet alors d'étudier pourquoi et comment les processus cognitifs se manifestent dans les saccades via les connexions neuronales connexes aux saccades et au contrôle cognitif. De fait, la performance à des tâches neuropsychologiques standardisées mesurant le contrôle cognitif corrèle avec la performance à une tâche d'anti-saccades dans la MP (Antoniades et coll., 2015; Crawford et coll., 1995a).

1.3.3. Le circuit striato-frontal

Le contrôle cognitif est une des fonctions principales du cortex frontal et traditionnellement, les troubles cognitifs étaient attribués strictement à un dysfonctionnement du cortex frontal. Pourtant, des études lésionnelles dans les régions sous-corticales ont montré

que ces structures engendraient également des troubles cognitifs, notamment par une voie neuronale liant fonctionnellement le striatum et le cortex frontal : le circuit striato-frontale.

Dans la MP, la diminution du niveau de dopamine dans les ganglions de la base mène à une réduction marquée de l'activation de ces structures. Ceci résulte en une augmentation de l'inhibition dans le thalamus, et intrinsèquement dans le cortex frontal via le circuit liant le cortex frontal aux ganglions de la base (Dagher et Nagano-Saito, 2007; Owen, Doyon, Dagher, Sadikot et Evans, 1998; Mink, 1996; Moustafa, Sherman et Frank, 2008; Obeso et coll., 2008). De même, cette augmentation de l'inhibition neuronale dans le cortex frontal impliquerait, ensuite, une diminution dans la capacité du cortex à exercer un contrôle cognitif. Une telle inhibition neuronale se manifesterait par une hypoactivation du cortex frontal, perturbant ainsi son rôle dans l'exercice d'un contrôle cognitif. En effet, des études récentes en imagerie fonctionnelle montre une hypoactivation dans des régions du cortex frontal de patients atteints de la MP comparativement aux contrôles lors d'une tâche nécessitant la voie striato-frontal et mesurant le contrôle cognitif (Dagher et Nagano-Saito, 2007; Monchi et coll., 2004; Owen et coll., 1998; Obeso et coll., 2008). Compte tenu de l'implication du circuit striato-frontal de la base à la fois dans la cognition et dans le système saccadique, sa dérégulation dans la MP s'accompagne également d'une performance réduite lors des tâches d'anti-saccades, notable par un temps de réaction et un taux d'erreurs augmentés (Hood et coll., 2007). Ces résultats coïncident, néanmoins, avec l'initiation de pro-saccades plus rapides que les contrôles dans certains cas (Cameron et coll., 2010; Chan et coll., 2005). Une tâche de pro/anti-saccades intercalées constituerait ainsi une mesure indirecte de la régulation du circuit striato-frontal, et conséquemment du contrôle cognitif.

1.4 Choix méthodologiques

Préalablement, il fut établi que les saccades constituent des mesures sensibles pour l'évaluation du contrôle cognitif de par ses substrats cérébraux et ses relations avec des mesures standardisées et neuropsychologiques de contrôle cognitif dans la MP. Par ailleurs, nous avons formulé l'hypothèse qu'un déficit dans les mécanismes d'inhibition était sous-jacent à d'autres déficits cognitifs. Par ce fait même, nous investiguerons les relations peu explorées entre les mesures de performance à une tâche pro/anti-saccades intercalées et des mesures de performance à des tâches cognitives de mémoire visuospatiale, de prise de décision et de recherche visuelle en parallèle (c.-à-d., pop-out) et sérielle dans un modèle de régression multiple.

Les choix méthodologiques du présent travail de recherche concernaient principalement le choix des tâches cognitives (c.-à-d., mémoire visuospatiale, prise de décision et de recherche visuelle), de la tâche de saccades mesurant le contrôle cognitif et le choix des tests évaluant le déclin cognitif chez les populations âgées testées. Dans la présente section, il sera donc question de justifier le choix des tâches en démontrant leur validité.

1.4.1. Les tâches cognitives

Par le biais de la tâche de pro/anti-saccades intercalées et de nos tâches cognitives, nous évaluerons de façon distincte l'effet de l'âge et de la MP sur les relations entre le contrôle cognitif et le fonctionnement cognitif dans un modèle de régression linéaire multiple. Dans notre modèle, nous combinerons le taux d'erreurs et le temps de réaction pour estimer la perturbation du contrôle cognitif dans les populations testées (Briand et coll., 1999; Hikosaka, 1997). De surcroît à la tâche de pro/anti-saccades intercalées, nous avons sélectionné quatre tâches cognitives visuelles conformément à la littérature soutenant leur validité : la tâche de mémoire

visuospatiale, la tâche de prise de décision, deux tâches de recherche visuelle pop-out et sérielle. Ci-bas, nous justifierons leur utilisation, toute adaptation jugée nécessaire ainsi que leur mesure sélectionnée pour notre modèle de régression multiple linéaire.

1.4.1.1. La tâche de mémoire visuospatiale

La mémoire visuospatiale un sous-système mnésique responsable du maintien et du traitement de l'information visuospatiale (Baddeley et Hitch, 1974). Pour mesurer cette habileté, plusieurs chercheurs utilisent une tâche de détection du changement et nous avons, de même, adapté une telle tâche comme mesure de la mémoire visuospatiale (Jiang, Olson et Chun, 2000). Jiang et collègues (2000) ont révélé les relations entre les différents constituants de la mémoire spatiale durant une tâche de mémoire, tout en indiquant la configuration spatiale comme clé dans l'intégration de ladite configuration relativement à la couleur dans la mémoire visuelle à court terme. Cependant, les tâches utilisées dans cette étude conservaient un paradigme de détection du changement (Bays et Husain, 2008). La tâche de détection du changement compte deux conditions, où l'observateur spécifie pour chacune si deux configurations spatiales qui lui sont présentées sont identiques ou non. Ainsi, dans la condition sans changement où la deuxième configuration présentée à l'observateur correspond parfaitement à la première configuration, alors que dans la condition avec changement, les configurations ne correspondent pas.

Or, déterminer s'il y a présence d'un changement se baserait sur des processus mnésiques d'encodage global plutôt que d'encodage spatial (Lecerf et De Ribaupierre, 2010). Lors d'une tâche de détection du changement, l'encodage serait global puisque relevant de la comparaison entre deux configurations globales. Néanmoins, compte tenu de la réponse donnée par les participants, soit présence ou absence de changement, il demeure difficile de distinguer si cette reconnaissance ne demeure pas globale plutôt que spatiale puisqu'elle requiert de même

la reconnaissance ou non d'un ensemble plutôt qu'une position spatiale. Par conséquent, nous avons modifié la tâche de Jiang et collègues (2000) de sorte que la réponse d'un participant nécessite un encodage spatial. Les participants devaient ainsi déterminer la direction du déplacement de l'indice visuel. De plus, nous avons modifié le nombre d'indices visuels constituant la configuration spatiale selon l'empan mnésique de deux plus ou moins cinq (Miller, 1994) et avec une condition de base avec qu'un seul indice visuel. Nos conditions correspondaient alors à 1, 3, 5, et 7 indices. Par conséquent, la mesure de pourcentage correct utilisée pour la tâche permettait une évaluation générale des facultés de mémoire visuospatiale pour chaque participant.

1.4.1.2. La tâche de prise de décision

La prise de décision se conceptualise comme la détermination d'un échange entre précision et rapidité de réponse dans le but d'une évaluation des coûts et des bénéfices associés à une décision (Palmer, Huk et Schadlen, 2005; Schall, 2001; Sugrue, Corrado et Newsome, 2005). L'habileté de prise de décision fut maintes fois étudiée chez le singe avec une tâche de perception du mouvement cohérent (e.g., Roitman et Shadlen, 2002; Shadlen et Newsome, 1996; Shadlen et Newsome, 2001) et chez l'humain (Morgan et Ward, 1980; Watamaniuk et Sekuler, 1992), d'où son intégration à la présente étude. Cette tâche est une tâche de discrimination durant laquelle les observateurs déterminent la direction de points qui bougent de façon cohérente parmi des points bougeant aléatoirement. De plus, comme dans le cas de toutes ces études, notre mesure de performance était le temps de réaction, défini comme le temps de décision dans la présente étude.

1.4.1.3. Les tâches de recherche visuelle

Les tâches de recherche visuelle évaluent un large éventail d'habiletés cognitives incluant l'attention (Treisman et Souther, 1985; Wolfe et Horowitz, 2004) et la mémoire visuospatiale (Woodman et Luck, 2004) et nécessitant des processus de traitement de l'information (p. ex. Treisman et Gelade, 1980; Treisman et Souther 1985; Wolfe, 1994). Ces tâches requièrent que les observateurs déterminent la présence ou l'absence d'une cible parmi des distracteurs. Les tâches de recherche visuelle se divisent en deux types : un traitement de l'information effectué en parallèle (c.-à-d., un traitement global) ou en série (c.-à-d., un traitement local, un item à la fois). Le traitement de l'information global correspond à la tâche pop-out, durant laquelle le nombre d'items n'influence pas ou peu le temps de réaction alors que le temps de réaction relatif au second type de traitement est affecté par le nombre d'items présents à l'écran. Pour la présente étude, l'étude de Treisman et Souther (1985) fut répliquée avec les tâches de recherche pop-out et sérielle et la mesure de temps de réaction fut de même utilisée pour évaluer le temps de traitement de l'information requis pour chacune de ces tâches.

1.4.2. Le Montreal Cognitive Assessment (MoCA) et le Mini-Mental State Examination (MMSE)

Le vieillissement normal ou pathologique, par exemple associé à la maladie de Parkinson, s'accompagne typiquement d'un déclin cognitif (Levy, 1994; Starkstein, Mayberg, Leiguarda, Preziosi et Robinson, 1992) ou, du moins, d'un ralentissement cognitif (Nebes et Madden, 1988; Sawamoto, Honda, Hanakawa, Fukuyama et Shibasaki, 2002). Il est connu que le MoCA est un outil sensible au trouble cognitif léger (Nasreddine et coll., 2005), soit une mesure du déclin cognitif significatif dans les populations âgées (Petersen et coll., 1999). Dans la présente étude, le portrait cognitif des participants fut ainsi décrit par leur score au MoCA. Nous avons de même établi un seuil de 23 pour les deux populations âgées (c.-à-d., les contrôles

âgés et les patients atteints de la MP) conformément aux données probantes (Hu et coll., 2014) et à l'habileté de consentement des patients (Karlavish et coll., 2013). Au contraire, MMSE est un outil de dépistage de la démence (Folstein et coll., 1975), constituant conséquemment d'un critère d'exclusion dans le cadre de notre étude. En effet, dans la MP, la démence corrèle avec des stades avancés de la maladie, stades qui ne cadraient pas avec la portée de l'étude.

2. Objectifs de recherche

Plusieurs études ont révélé une perturbation des habiletés des patients avec la MP à effectuer des anti-saccades (p.ex. Antoniadou et coll., 2015; Briand et coll., 1999; Cameron, Watanabe et coll., 2009; van Koningsbruggen et coll., 2009). De fait, les études tendent à explorer la relation entre le contrôle oculomoteur nécessaire à la performance d'une tâche d'anti-saccades et les symptômes cliniques moteurs de par le rôle des ganglions de la base chevauchant le contrôle oculomoteur et d'autres processus moteurs. La posture et la bradykinésie corrèlent notamment avec l'habileté des patients à effectuer des anti-saccades, où le déclin dans de tels déficits s'accompagne d'une augmentation du pourcentage d'erreurs à des tâches d'anti-saccades (Ewencyk et coll., 2017; Briand et coll., 1999; Kitagawa, Fukushima et Tashiro, 1994).

À l'inverse, peu d'études ont examiné la relation entre l'habileté à performer des anti-saccades et d'autres fonctions cognitives dans la MP. Une étude utilisant une tâche d'anti-saccades a montré une relation entre le résultat à un test neuropsychologique standardisé, le *Wisconsin Card Sorting Test*, mesurant la flexibilité cognitive une autre appellation du contrôle cognitif, et le taux d'erreurs aux anti-saccades (Kitagawa et coll., 1994). De plus, une corrélation fut établie entre les erreurs aux anti-saccades et le déclin cognitif et la démence dans la MP (Hellmuth et coll., 2011). Néanmoins, à notre connaissance, aucune étude sur la MP n'a investigué la relation entre les anti-saccades comme mesures du contrôle cognitif et d'autres sphères cognitives comme la mémoire visuospatiale, la prise de décision, et le traitement de l'information en parallèle et en série. Parallèlement, il demeure imprécis si la tâche de pro/anti-saccades intercalées est sensible à des perturbations dans les habiletés cognitives relevant de la mémoire, de la prise de décision et du traitement de l'information.

Préalablement, des chercheurs ont émis l'hypothèse que les déficits cognitifs encourus dans la MP sous-tendant un déficit global dans le contrôle cognitif. Pour confirmer cette hypothèse, nous avons élaboré une tâche pro/anti-saccades intercalées pour mesurer le contrôle cognitif dans trois populations : des patients atteints de la MP, des adultes âgés et des jeunes adultes. Nous considérerons, de même, l'implication des mécanismes d'inhibition et d'alternance de tâches dans le fonctionnement cognitif avec des tâches de prise de décision, de mémoire visuospatiale et de traitement de l'information visuelle. Spécifiquement, nous examinerons le degré avec lequel la performance à une tâche de pro/anti-saccades intercalées prédit la performance à ces autres tâches cognitives.

Pour ce faire, nous convertirons la performance aux anti-saccades durant la tâche pro/anti-saccades intercalées en une mesure de contrôle cognitif. Le premier facteur de performance aux anti-saccades est le pourcentage d'erreur, soit une quantification de l'habileté d'inhibition de saccades automatiques (Hikosaka, 1997; Briand et coll., 1999). Le second facteur représente le désengagement de l'initiation d'une pro-saccade dans l'optique de planifier et d'exécuter une saccade volontaire. Ce second facteur constitue le temps de réaction de l'anti-saccade (Briand et coll., 1999).

En somme, nos objectifs adresseront le potentiel prédictif des mesures d'anti-saccades pour diverses tâches cognitives de mémoire visuospatiale, de prise de décision et de recherches visuelles. Nous déterminerons ainsi le rôle de la voie striato-frontale dans les déficits cognitifs sous-tendus par le contrôle cognitif dans la MP et dans la population vieillissante. Nous évaluerons, de plus, l'ajout d'une tâche pro/anti-saccade comme outil de dépistage cognitif dans le vieillissement normal ou pathologique (p. ex. dans la MP) ou comme outil d'évaluation cognitive complémentaire à d'autres tests neuropsychologiques standardisés.

3. Article

Anti-saccades predict cognitive functions in older adults and patients with Parkinson's disease

Julie Ouerfelli-Ethier, Basma Elsaeid, Julie Desgroseilliers, Douglas P. Munoz, Gunnar Blohm, & Aarlenne Z. Khan

J. Ouerfelli-Éthier

Laboratoire de la vision, de l'attention et de l'action, École d'optométrie

B. Elsaeid

Centre for Neuroscience Studies, Queen's University

J. Des Groseilliers

Laboratoire de la vision, de l'attention et de l'action, École d'optométrie

D. P. Munoz

Centre for Neuroscience Studies, Queen's University

G. Blohm

Centre for Neuroscience Studies, Queen's University

A. Z. Khan (Corresponding author)

Laboratoire de la vision, de l'attention et de l'action

École d'optométrie, Université de Montréal,

Local 260-25, 3744 rue Jean-Brillant

Montréal, Québec, H3T 1P1

Tel: (514) 343-6111 X4571

Courriel : aarlenne.khan@umontreal.ca

L'article est présentement en révision dans le journal PLoS ONE. J'ai contribué à l'élaboration de l'étude, au recrutement de participants, à la cueillette de données, à l'analyse de données ainsi qu'à l'écriture du présent manuscrit.

Running title: Anti-saccades predict cognitive functions

3.1 Abstract

A major component of cognitive control is the ability to act flexibly in the environment by either behaving automatically or inhibiting an automatic behaviour. The interleaved pro/anti-saccade task measures cognitive control because the task relies on one's abilities to switch flexibly between pro and anti-saccades and inhibit automatic saccades during anti-saccade trials. Decline in cognitive control occurs during aging or neurological illnesses such as Parkinson's disease (PD), and indicates decline in other cognitive abilities, such as memory. However, little is known about the relationship between cognitive control and other cognitive processes. Here we investigated whether anti-saccade performance can predict decision-making, visual memory, and pop-out and serial visual search performance. We tested 34 younger adults, 22 older adults, and 20 PD patients on four tasks: an interleaved pro/anti-saccade, a visual spatial memory, a decision-making and two types of visual search (pop-out and serial) tasks. Anti-saccade performance was a good predictor of decision-making and visual memory abilities for both older adults and PD patients, while it predicted visual search performance to a larger extent in PD patients. Our results thus demonstrate the suitability of the interleaved pro/anti-saccade task as a cognitive marker of cognitive control in aging and PD populations.

Keywords: cognitive control, normal aging, visual search, memory, decision-making

3.2. Introduction

While Parkinson's disease (PD) is primarily understood as a motor disorder, non-motor symptoms such as cognitive impairment are present from the early stages of the disorder (Aarsland et al., 2010). PD patients' cognitive deficits comprise a wide range of abilities including selective attention (Ballard et al., 2002), response inhibition (Cameron et al., 2012), visual-spatial processing (Costa et al., 2003), memory (Lewis, Slabosz, Robbins, Barker, & Owen, 2005), task-switching (Cameron, Watanabe, Pari, & Munoz, 2010), decision-making (Herz, Bogacz, & Brown, 2016), and the planning of goal-directed behaviours (Owen et al., 1995; Trujillo et al., 2016). It was hypothesized that the underlying cause of PD cognitive impairment is a deficit in inhibitory control, a key component in many cognitive abilities and intrinsic to cognitive control (Cameron et al., 2010). Cognitive control is the ability to act flexibly or alternate between inhibiting unwanted behaviours in favour of goal-directed ones, and responding automatically. In other words, it involves both inhibitory control and task-switching abilities (e.g., Baddeley & Della Sala, 1996). These abilities are required in performing standardized neuropsychological tasks such as the Stroop task where one must actively ignore the colour of the letters and instead read the name of a colour (Stroop, 1935). Indeed, PD patients experience difficulty during the Stroop task because of deficits in cognitive control; they have impaired inhibitory control and task-switching abilities (Brown & Marsden, 1991; Henik, Singh, Beckley, & Rafal, 1993).

Cognitive control can also be measured by non-standardized tests using the oculomotor system, thus offering a faster and simpler alternative to standardized testing. For instance, the interleaved pro/anti-saccade task requires task-switching and inhibitory control abilities and can, as a result, measure cognitive control in various clinical populations, notably in PD (Cameron

et al., 2012; van Koningsbruggen et al., 2009; Munoz & Everling, 2004). The task requires participants to alternate between two types of rapid eye movements: pro- and anti-saccades (Hallett, 1978). Pro-saccades are an automatic-type of eye movement, where a novel stimulus in the visual field attracts the gaze. Anti-saccades, on the contrary, rely on two sub-processes: a) inhibiting an automatic eye movement towards a novel stimulus in the environment, and b) generating a voluntary movement in exactly the opposite direction from the novel stimulus, where nothing in the visual field is attracting the gaze. The interleaved pro- and anti-saccade task requires participants to alternate between reflexive and voluntary behaviours, thus necessitating cognitive control abilities (for a review see Hutton, 2008). Indeed, this paradigm reveals an impairment in switching costs and more frequent pro-saccades during anti-saccade trials in PD (Cameron et al., 2010; Chan et al., 2005; Hood et al., 2007; Rivaud-Pechoux, Vidailhet, Brandel, & Gaymard, 2006).

Anti-saccade performance is also correlated with results in neuropsychological tests in older adults (Mirsky et al., 2011), and in PD patients' performance in the task correlates with mild cognitive impairment and dementia (Hellmuth et al., 2011). Additionally, previous research has shown that anti-saccade performance was significantly correlated with cognitive deficits revealed by tests such as the Wisconsin Card Sort Test, which evaluates cognitive control (Crawford, Haeger, Kennard, Reveley, & Henderson, 1995a; Crawford, Haeger, Kennard, Reveley, & Henderson, 1995b).

Cognitive control abilities and saccades recruit the dorsolateral prefrontal cortex (Pierrot-Deseilligny, Müri, Ploner, Gaymard, Demeret, & Rivaud-Pechoux, 2003), known to be involved in executive functioning (Friedman, & Goldman-Rakic, 1994). In the case of PD, neural degeneration occurs in the basal ganglia (e.g., Albin, Young, & Penney, 1989; DeLong,

1990) which affects the frontal lobe through pathways linking the basal ganglia and frontal lobes. Further, these striato-frontal pathways are associated with inhibitory control abilities (Casey et al., 1997; Frank, Loughry, & O'Reilly, 2001) and other cognitive processes such as memory (Lange et al., 1992; Lewis, Slabosz, Robbins, Barker, & Owen, 2005). These overlapping neuronal circuits suggest common functional processes between cognitive control and various cognitive functions (Cameron et al., 2010). Recent findings in PD also imply the sensitivity of anti-saccades in certain task paradigms could assess cognitive decline and DLPC dysfunction (de Boer, Pel, van den Dorpel, Boon, & van der Steen, 2014). Yet, the extent to which inhibition or cognitive control underlies other cognitive abilities remains mostly unexplored in aging populations. Specifically, it is unclear whether the interleaved pro/anti-saccade task is sensitive enough to measure (or predict) cognitive functioning related to aging or a neuropathology such as PD. Identifying these relationships at an early stage would be crucial in the clinical assessment of PD; there is currently no official screening test for cognitive impairment (see recent suggestions in Gill, Freshman, Blender, & Ravina, 2008).

Here we compared three groups, younger adults, PD patients in the early stages of the disorder, and age-matched controls, to evaluate the relationships between age, pathology, and cognitive functioning. To evaluate the relationship between inhibition and other measures of cognitive control in PD, we correlated performance in the interleaved pro- and anti-saccade task with a series of visual cognitive tasks testing decision-making abilities, and bottom-up and top-down visual search, and visual spatial memory (adapted from Jiang, Olson, & Chun, 2000; Shadlen & Newsome, 1996; Treisman & Gelade, 1980; Wolfe, Butcher, Lee, & Hyle, 2003).

3.3. Methods

3.3.1. Participants

We recruited a total of 75 participants from the community and via the Parkinson Quebec Network (Montreal, QC): 34 younger adults ($M = 22.7$ y, $SD = 3.7$, age range: 19-37 y), 22 older adults ($M_{\text{age}} = 65.6$ y, $SD_{\text{age}} = 8.2$, age range: 52-83 y), and 20 medicated patients with mild to moderate idiopathic PD ($M_{\text{age}} = 67.4$ y, $SD_{\text{age}} = 8.3$, age range: 52-85 y; see Table 3.1 for Hoehn and Yahr staging, medication information and demographics). Older adults were age-matched to PD patients, within 2 years.

We screened older and PD participants for moderate or severe cognitive impairment, or dementia, using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA; Nasreddine et al., 2005) and Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). We included participants with mild cognitive impairment with a cut-off point of 23 (Hu et al., 2014; see Table 3.2 for participants' mean MoCA and MMSE scores). This is consistent with previous findings reporting the ability to give informed consent for PD patients is above a score of 22 on the MoCA (Kalawish et al., 2013)

All participants had normal or corrected-to-normal vision. Participants completed a general health questionnaire and those with any other neurological or psychiatric disorders were excluded. Patient's medication intake and dosage were not controlled for ethical reasons. The experimental design was approved by the ethical committees at Queen's University and at the University of Montreal. Written informed consent was obtained from all participants before testing, and they received financial compensation for their participation upon completion. One younger participant did not complete the decision-making task. Two participants did not

complete the pop-out visual search task: one PD patient and one young adult. As a result, they were only included in analyses for the serial search task.

3.3.2. Materials and procedures

Participants performed five cognitive tasks in randomized order while their eye movements were recorded: interleaved pro/anti saccade, visual spatial memory, decision-making, pop-out visual search, and serial visual search for one session of approximately 1h30. Each task was blocked with few trials per block in order to encourage breaks and prevent fatigue in participants. The number of blocks and trials per task are described below.

All tasks were designed and implemented using MatLab R2016b (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, United States) with Psychophysics toolbox (Brainard, 1997). Testing occurred at Queen's University (Kingston, Canada) and at the University of Montreal (Montreal, Canada) with almost identical setups. Participants sat in a dark room 60 cm away from the computer screen (at Queens: 20" Mitsubishi Diamond Pro CRT, 16x12 inches, 1280x1024 pixels, 60Hz, at the University of Montreal: VIEWpixx 3D (VPixx Technologies, Montreal, Canada) 20.5*11.5 inches, 1920*1080 pixels, 120 Hz). An EyeLink 1000 Plus eye-tracker set in a binocular tower mount (SR Research, Kanata, Canada) recorded eye movements at 1000 Hz. During recordings, participants' head movements were restricted with chin- and forehead rests. Button press responses to visual spatial memory, decision-making, and visual search tasks were recorded using a response box (at Queens: SR Research Gamepad (SR Research, Kanata, Canada), at the University of Montreal: RESPONSEpixx handheld response box (VPixx Technologies, Montreal, Canada)).

Interleaved pro-anti-saccade task. Participants were asked to perform anti- or pro-saccades in response to cues presented on the screen (see Figure 1A for schematized experimental sequence). Each trial began with participants fixating a cue, either a green or red dot (1° diameter), in the center of the screen for 3000 ms, on a light grey background. The colour of the cue informed participants as to whether they were to perform a pro- (green fixation; Figure 1A) or anti-saccade (red fixation; Figure 3.1A). When the fixation cue disappeared, the target (black dot of 1° diameter) appeared at one of the four diagonal locations (8° from center). In the pro-saccade condition participants gazed at the target, and in the anti-saccade condition participants gazed in the opposite direction (180° from the target). The target remained on the screen for 1000 ms, followed by a blank screen for an inter-trial interval (ITI) of 2500 ms. These timings were set to allow PD patients with bradykinesia (i.e., slow movements) to accomplish the task. Participants were familiarized with the task by a practice block of 10 trials, before beginning the experiment that contained three blocks of 40 trials each. Within each block, 20 trials of each pro- and anti-saccades were interleaved.

Decision-making. Participants performed were asked to discern as quickly as possible the direction of the dots moving in a coherent direction among randomly moving ones (see Figure 3.1B). Each trial began with a black fixation cross (1° diameter) presented for 1000 ms on a light grey background. Immediately after the disappearance of the fixation cross, the moving dots were displayed within a 10° circular window in the middle of the screen for 3000 ms. The total number of dots remained constant, but the percentage of coherently moving dots was either 10, 20 or 30, randomized across trials. The direction of the motion was either left or right, also randomized between trials. Participants indicated the direction of the coherently moving dots

with one of two button presses. Participants performed 10 practice trials, followed by two experimental blocks of 40 trials each.

Visual spatial memory. As depicted in Figure 3.1C, the participants' task was to remember the location of one, three or five squares of different colours (black, white, red, green, blue, yellow, or cyan). Each trial began with a black central fixation cross (1° diameter), on a dark grey background, which remained on the screen for 700 ms. Immediately following the extinction of the fixation cross, a randomized number of squares of various colours appeared within a window subtending $5.5\text{-}11.5^\circ$, for 200 ms. The squares appeared at randomized locations within the window, with a minimal distance of 1.41° from one another. The squares were then replaced by a blank dark grey screen for 1000 ms. Then, one of the squares reappeared for 250 ms but was shifted horizontally, from its original position, by either 0.5° , 2° , or 5° to the left or right, in randomized order (adapted from Jiang et al., 2000). Participants indicated with one of two-button presses the direction of the shift. After participants' response, there was an ITI of 1000 ms during which a dark grey blank screen was displayed. Testing consisted of a practice of 12 trials and three experimental blocks of 54 trials each.

Pop-out visual search. Participants were instructed to detect as quickly as possible whether a target was present or absent among distractors within a search array (see Figure 3.1D). Each trial began with a black fixation dot (1° diameter) set against a light grey background. A gaze verification was applied within a window of $4.4 \times 4.4^\circ$ around the fixation dot. Once gaze was detected within this window, the fixation dot was replaced with a rectangular search array ($25 \times 18^\circ$), which remained on the screen until participants responded by one of two button

presses. The search array was randomly composed of either 12, 24 or 48 items, including distractors and the target, if present. The distractors consisted of circles (1.1° diameter), while the target, when present, was the same circle except with a vertical line (0.75°) crossing the bottom half, essentially resembling a lollipop (also known as a feature-present visual search; Treisman & Souther, 1985). Once participants responded, the search array was replaced by a blank screen for an ITI of 300 ms. Testing began with 12 practice trials, followed by one block of 81 trials of which 72 were target-present (24 repetitions of each condition—12, 24, or 48 items) and 9 were target-absent trials, in a randomized order.

Serial visual search. The instruction and protocol of the task were the same as for the pop-out visual search described above. However, targets and distractors were reversed: participants were asked to search for the plain circle among lollipops (Figure 3.1E, known as feature-absent visual search; Treisman & Souther, 1985). While bottom-up information processing can be measured with the pop-out task, the serial tasks solicit top-down processes (Treisman & Gelade, 1980; Wolfe, Butcher, Lee, & Hyle, 2003). The number of trials for the practice session and the experimental block, as well as the other parameters (the three conditions, and the ratio of present/absent trials) were the same as described above in the pop-out visual search.

3.3.3. Data analysis

Interleaved pro/anti-saccade task. After the analysis of recording trials, it was revealed that 11 participants (five younger adults, one older adult and five PD patients) made an eye movement 90° away from the target during anti-saccade trials instead of 180° away. We concluded these participants did not understand the task instructions and they were thus excluded from subsequent analyses. From the remaining participants, we recorded 5,136 trials,

from which we first removed trials where the saccade reaction times (SRTs) were less than 100 ms or more than 1000 ms (28 trials, 0.5% of total trials). Next, we removed trials where the saccades had start positions above 5 degrees from the centre of the screen (14 trials, 0.3% of total trials) or extreme end position (12 trials, 0.2% of total trials). We also removed amplitude outliers, defined as trials where the saccades were smaller than 2° or larger than 20° (91 trials, 1.8% of total trials). Finally, we removed all trials with a saccade amplitude beyond three standard deviations (SDs) from each participant's mean saccade amplitude (52 trials, 1% of total trials). There remained 4,939 trials (96.2% of total trials).

We conducted our statistical analyses on error rates (ERs) and SRTs for pro- and anti-saccade trials. For ERs, we defined incorrect pro-saccades as saccades away from the target, while incorrect anti-saccades were saccades to the target. Separately for pro- and anti-saccades, we then divided the number of incorrect trials by the total number of trials per participant. SRTs were calculated only from correct trials, by taking the mean saccade reaction time for each participant, for each condition (pro- and anti-saccade).

Decision-making. We defined decision times (DT) as participants' response time on correct trials. We conducted an outlier analysis per participant on their DT collapsed across coherence levels, from a total of 5,956 trials. We also removed outliers as trials with DT longer than three SDs of each participant's mean (112 trials, 1.9% of total trials). There remained 5,844 trials (98.1% of total trials).

Visual spatial memory task. We collected a total of 10,808 trials, all of which were used in the analyses. Percentage correct was defined as the number of correct trials divided by the total number of trials, collapsed across the number of squares.

Pop-out and serial visual search tasks. We calculated participants' search times (STs) separately for each visual search task as follows: the time between the onset of the search array and participants' button press, only including correct trials. From a total of 12,068 recorded trials, we first removed extreme STs for each visual search task, i.e., any ST longer than 9000 ms (24 trials, 0.002% of total trials). Second, we removed ST outliers on an individual basis: these were calculated per participant and per type of visual search as two SDs outside their mean ST, or 95% of each participant's overall trials (734 trials, 6.1% of total trials). For statistical analyses, there remained 11,310 trials (93.7% of total trials) with which we calculated the mean STs collapsed across item number (12, 24, and 48) for each visual search task.

Target absent trials were not analyzed but were included as catch trials to ensure that participants were performing the task correctly, i.e. pressing the button when they detected the button rather than automatically pressing the button at every trial. To confirm that participants were following instructions, we compared performance for target present and absent trials by calculating ERs and performing a mixed ANOVA with groups and target (present and absent) as factors.

For each of the tests listed above, we compared performance across groups with ANOVAs and followed up any significant results with the appropriate post-hoc tests. Full data set is available as supplementary material in Appendix 1.

3.4. Results

We began our statistical analyses by comparing performance in the interleaved pro/anti-saccade, decision-making, visual search and visual spatial memory tasks across groups. This provided an overview of each group's baseline performance. We followed these analyses by conducting preliminary correlations to explore relationships between task performance, specifically how anti-saccade performance related to the other tasks. We lastly performed regression analyses for PD patients and older adults to investigate how anti-saccade performance predicted performance in the other tasks.

3.4.1. Interleaved pro/anti-saccade task: error rates (ERs), saccade reaction times (SRTs)

We compared pro- and anti-saccade ERs, and pro- and anti-SRTs to validate of our interleaved pro/anti-saccade paradigm for each population tested (see Figure 3.2A & Figure 3.2B). As expected, repeated measures ANOVAs revealed that pro-saccade ERs were significantly lower than anti-saccade ERs, $F(1, 64) = 53.44, p < .001$, and that pro SRTs were also significantly lower than anti SRTs, $F(1, 64) = 1198.86, p < .001$. These results replicate previously reported patterns (e.g., Hallet, 1978; Munoz et al., 1998) and is therefore valid.

We next assessed differences across groups for ERs and SRTs. One-way ANOVAs for pro-saccade ERs, $F(2, 64) = .45, p = .64$, and SRTs, $F(2,64) = .34, p = .71$, did not reach significance. In contrast, for anti-saccade ERs, there was a significant main effect of group, $F(2, 64) = 4.16, p = .02$. Older adults ($M = 32.00\%, SD = 24.71\%$) and PD patients ($M = 30.49\%, SD = 26.37\%$) had significantly higher ERs than younger adults ($M = 16.68\%, SD = 11.96\%$), $t(48) = 15.675, p = .005$; $t(42) = 13.34, p = .02$, while there was no significant difference between PD patients and older adults, $t(34) = -.18, p = .86$ (see Figure 3.2A). As for anti SRTs, there was no main effect of group, $F(2, 64) = 2.11, p = .13$ (see Figure 3.2B). However, there is a tendency

for SRTs to increase with both age and pathology. The lack of effect found here thus appears to be due to lack of statistical power as many studies have shown increased SRTs in PD patients (e.g., Chan et al., 2005, Amador, Hood, Schiess, Izor, & Sereno, 2006) and older adults (e.g., Munoz et al., 1998).

3.4.2. Decision-making task: Decision time (DT)

For decision-making times, we also found a significant main effect of group, $F(2, 74) = 7.554, p = .001$. Results showed that PD patients' had longer DTs ($M = 1674.25$ ms, $SD = 766.09$ ms) than younger adults ($M = 1093$ ms, $SD = 376.98$ ms) and older adult ($M = 1238.36$ s, $SD = 473.59$ ms; $t(51) = -3.691, p = .001$; $t(40) = 2.24, p = .03$, respectively. Further, there was no significant difference between older and younger adults' DTs, $t(53) = -1.26, p = .21$ (see Figure 3.2C). This suggests that decision-making abilities, as measured by our coherent motion detection task, tend to decrease with aging and appear to be further delayed by PD.

3.4.3. Visual spatial memory task: Percentage correct

For the visual spatial memory task, we found a significant main effect of group on performance, $F(2, 75) = 12,164, p < .001$. Indeed, younger adults ($M = 88.17\%$, $SD = 5.20\%$) performed significantly better than older adults ($M = 81.78\%$, $SD = 5.02\%$) and PD patients ($M = 77.68\%$, $SD = 10.08\%$; $t(54) = 4.555, p = .001$; $t(52) = 5.052, p < .001$, respectively), while performance between older adults and PD patients was not significantly different, $t(40) = -1.691, p = .099$ (see Figure 3.2D). These results show a decline in visual spatial memory performance with age.

3.4.4. Visual search tasks: Error rates (ERs), and search time (ST)

We first confirmed that participants performed the task according to given instructions. We conducted statistical analyses as outlined in the Method section for error rates and we found

no main effect of group or target and no interaction effect for pop-out, $F(2, 69) = 2.40, p = 0.92$; $F(1, 69) = 1.47, p = 0.23$; $F(2, 69) = 1.83, p = 0.17$, and serial search, $F(2,71) = .12, p = .88$; $F(1,71) = .14, p = .71$; $F(2,71) = .48, p = .62$. Further, these results illustrate similar accuracy across groups for both visual search tasks.

Mean STs are plotted in Figure 3.2E. They followed the expected pattern; in both pop-out and serial tasks young adults had the lowest STs, and PD patients had the highest STs. For pop-out search, we observed a significant main effect of group, $F(2, 71) = 22.489, p < .001$. Pop-out STs for PD patients ($M = 945.08$ ms, $SD = 257.08$ ms) were significantly longer than younger ($M = 633.40$ ms, $SD = 123.66$ ms) and older adults' ($M = 735.71$ ms, $SD = 78.79$ ms; $t(49) = -5.863, p < .001$; $t(37) = 3.549, p < .001$). In contrast, the difference between the two control groups' STs only showed a trend, $t(52) = -3.38, p = .07$. For serial search, we also found a significant main effect of group, $F(2,73) = 35.05, p < .001$; in this case all three groups were different from each other. PD patients' STs ($M = 1776.89$ ms, $SD = 437.51$) were higher than younger adults' ($M = 1052.98$ ms, $SD = 235.07$ ms), and older adults' ($M = 1389.22$ ms, $SD = 254.04$ ms), and older adults had longer ST than younger adults, $t(51) = -7.86, p < .001$; $t(38) = 3.47, p < .001$; $t(53) = -5.00, p < .001$. Overall, these results suggest PD patients have significantly impaired performance in visual search types invariably of task type compared to older adults. In addition, the latter cohort show deficits in the serial search task compared to younger adults.

3.4.5. Regression analysis

We first performed correlational analysis between all measures of our tasks to determine whether there were any relationships between participants' performance in the interleaved pro/anti-saccade task and their performance in the other cognitive tasks. These preliminary

correlational analyses are illustrated in Figure 3.3, which demonstrates that performance in the cognitive tasks and the interleaved pro/anti-saccade task not correlated in young adults (see Figure 3.3A), were often correlated in older adults (see Figure 3.3B), and were particularly strongly correlated in PD patients (see Figure 3.3C). In this figure, weak correlations are illustrated in white and strong ones, in red. The overall weak correlation in young adults is likely due to ceiling effects – the tasks were, for the most part, too easy for the young adults. For this reason, we removed young adult data from further regression analyses, but these results are available in the online supplement (see Table S3.1). We also did not consider pro SRTs and pro ERs in the regression model; because of the automatic nature of pro-saccades, they were only a means to induce task-switching in participants. We thus only included measures obtained from the anti-saccade task in a two-level hierarchical linear regression model to distinguish between correlation strength and group effects for each task: we first tested anti SRTs and anti-saccade ERs as predictors (level 1); we then assessed for an effect of group (level 2) as an additional predictor (i.e., a difference between older adults and PD patients). We used the Method Enter to determine if performance in anti-saccades can predict performance of the visual spatial memory, decision-making, pop-out visual search, and serial visual search tasks, and scores on the MoCA and MMSE (see Table 3.2).

We found that performance in the anti-saccade task significantly predicted performance in the decision-making task. With SRT and ER as predictors, 46% of the variability in decision time was explained, $F(2, 33) = 14.02, p < .001$. Considering the large amount of the variance explained, anti-saccade measures are good predictors at the group-level for both tested populations. Adding Group as a predictor did not contribute significantly to the model's fits ($R^2_{\Delta} = .47, F_{\Delta}(1, 32) = 0.76, p_{\Delta} = .39$). This suggests increases in SRTs and ERs are related to

increases of DT in both groups. In other terms, participants who took longer to perform anti-saccades, and made more anti-saccade errors, had increased DT in the decision-making task.

Similarly, performance on the visual spatial memory task was significantly predicted by performance on the anti-saccade task. The anti SRT and ER predicted 35% of the variability in the proportion of trials where the position of the squares was correctly remembered, $F(2, 33) = 8.86, p = .001$. Nonetheless, the variance explained for this task was moderate, suggesting that the unexplained variance might be due to individual differences such as MoCA scores, age, medication intake and disease progression (i.e., Hoehn & Yahr stages) in the specific case of the PD group. Adding Group did not significantly improve the model ($R^2_{\Delta} = .36, F_{\Delta}(1, 32) = 0.48, p_{\Delta} = .49$). Overall, the relationship between the variables and predictors shows that increases in SRT and ER are related to decreases in percentage correct. This suggests that participants who had longer SRTs and higher ERs, were more likely to make more mistakes on the visual spatial memory task.

In contrast, the two visual search tasks required different regression models than those described for predicting performance in the visual spatial memory and decision-making tasks. Specifically, the anti-saccade predictors in the first level of the model explained 27% of variation in ST for the pop-out task, $F(2, 31) = 6.53, p = .004$, and adding group significantly improved the model, $F_{\Delta}(1, 30) = 8.77, p_{\Delta} = .006$. Taken together, predictors explained 46% of variation of ST for the pop-out task, which supports the idea that the reported relationship was related to inter and intra-group factors. The predictive strength of the combined anti-saccade factors ($\beta = .56$) was similar to the strength of the group effect ($\beta = -.40$). Group was a significant predictor because pop-out STs were strongly correlated with anti-saccade performance in PD, but to a much lesser extent, if at all, in older adults (see correlations in Figures 3.3B and 3.3C).

As anti-saccade performance improved (i.e., ER and SRTs decrease), pop-out STs decreased in PD patients to a larger extent than in older adults.

The serial visual search showed similar results as for pop-out visual search: the first level determined that anti-saccade performance significantly predicted ST ($R^2 = .18$, $F(2, 32) = 3.39$, $p = .046$) and the addition of group as a factor in the second level significantly improved the model's fit ($R^2_{\Delta} = .21$, $F_{\Delta}(1, 31) = 4.54$, $p_{\Delta} = .041$). Nonetheless, the variance explained remained low in this second model's fits; the large amount of unexplained variance is likely due to individual differences, such as age or characteristics related to PD. Once more considering correlational relationships, we observed a strong significant correlation between anti-saccade ER and serial ST in PD patients, but not in older adults (see Figures 3.3B and 3.3C). As shown for the pop-out visual search task, the predictive strength of the combined anti-saccade factors ($\beta = .41$) was similar to the strength of the group effect ($\beta = -.33$). Increases in anti SRTs and ERs are related to increase in serial STs in PD patients and less so, in older adults. In summary, the significant effect of group demonstrates that performance in the anti-saccade trials is a stronger predictor of performance in the visual search tasks in PD patients, compared to older adults.

Lastly, we attempted to predict MoCA and MMSE scores from anti-saccade performance. For the first test, anti-saccade performance marginally significantly predicted the variation in MoCA scores ($R^2 = 15\%$, $F(2, 33) = 2.815$, $p = .074$) and the addition of group as a predictor improved the model, so that a total of 30% of variation in MOCA scores were explained, $F_{\Delta}(1, 32) = 7.120$, $p_{\Delta} = .012$. The extent variance explained does not exclude individual differences within each group, for example age and characteristics related to PD. However, the majority of the significant effects were driven by the strong correlations between

both anti-saccade performances and MoCA scores in PD patients, which were not observed in older adults (see Figures 3.3B and 3.3C). This is explained by similarities found between the strength of combined anti-saccade factors ($\beta = -.40$) and the strength of the group factor ($\beta = -.40$). As anti-saccade performance increased, MoCA scores decreased, but more so in PD patients than in older adults. Nevertheless, anti-saccade performance did not significantly predict MMSE scores ($R^2 = .027, F(2, 33) = 0.429, p = .636$), and the addition of group did not lead to an improvement in the regression model ($R^2_{\Delta} = .074, F_{\Delta}(1, 32) = 1.637, p_{\Delta} = .210$). In sum, while anti-saccade performance was related to MOCA scores, particularly in PD patients, we found no such relationship to MMSE scores.

3.5. Discussion

In the present article, we aimed to predict cognitive functioning in three populations (young adults, older adults and PD patients) with a saccade task known to measure cognitive control. We initially showed that young adults had the best performance in all of our cognitive tasks – in fact they often performed at the ceiling. In contrast, PD patients were impaired in decision-making and visual search tasks compared with their age-matched controls. Aging itself tended to degrade performance across all tasks. Additionally, regression analyses revealed that the measures of anti-saccade performance—ERs and SRTs—could predict performance in visual spatial memory and decision-making tasks in older adults and PD patients. In the specific cases of visual search and MoCA, performance in anti-saccades were more predictive for PD patients compared to healthy older adults. Taken together, our results support the hypothesis that anti-saccade performance reflects cognitive abilities.

Cognitive decline in normal aging has been attributed to frontal lobe degeneration (e.g., Dempster, 1992; Mittenberg, Seidenberg, O’Leary, & DiGiulio, 1989). Recent studies have

shown that dysregulation in the parieto-frontal and striato-frontal pathways can also cause deficits in cognitive functioning. The role of the parietal remains ambiguous in inhibitory mechanisms related to the anti-saccade task (Brown, Vilis, & Everling, 2007; Coe et Munoz, 2017; Connolly, Goodale, Menon, & Munoz, 2002; Gottlieb et Goldberg, 1999; Jamadar, Fielding, & Egan, 2013; Luna et al., 2001; Sato et Schall, 2003; Rivaud-Pechoux et al., 2006; Zhang et Barash, 2000; Zhou et al., 2016), but PD inhibitory control deficits may be explained with overactivation of the structure to compensate for dopamine loss in the basal ganglia (Samuel et al., 1997). As for dysregulations in the striato-frontal pathways, they are associated with deficits in cognitive control in both PD and normal healthy aging (for a review see Rubin, 1999; West & Moore, 2005). For example, visuospatial memory relies on the integrity of the dorsolateral prefrontal cortex (Petrides, 2000; Miller, Erickson, & Desimone, 1996), the parietal cortex (Sauseng, Klimesch, Schabus, & Doppelmayr, 2005), the caudate (Petrides, 2000; Postle & D'Esposito, 1999) and the mediodorsal thalamic nucleus (Isseroff, Rosvold, Galkin, & Goldman-Rakic, 1982); all regions included in the striato-frontal or parieto-frontal pathways (Alexander, DeLong, Strick, 1986; Matsumoto et al., 2012; for a review see Royall et al., 2002). These regions are also critical for the speed-accuracy trade-off underlying our decision-making task, namely the striatum (Forstmann et al., 2010) and the dorsolateral prefrontal cortex (Bogacz, Wagenmakers, Forstmann, & Nieuwenhuis, 2010). The fact that anti-saccades also recruit the striato-frontal and the parieto-frontal neural substrates explain our reported correlations between anti-saccade performance and visual spatial memory, and decision-making abilities (Leigh et Kennard, 2004; Pierrot-Deseilligny et al., 2003; Rivaud-Pechoux et al., 2006). Further, it may suggest these substrates mediate the relationship between cognitive control and decision-making and visual memory processes.

Both the frontal-striatum and the parieto-frontal neural networks are crucial for inhibitory control and task-switching abilities underlying most measures of cognitive control (Forstmann et al., 2010; Hutton, 2008; Matsumoto et al., 2012; Royall et al., 2002). The role of the prefrontal cortex in anti-saccade inhibitory mechanisms has been shown in multiple neurophysiological studies. For example, its cortical activity predicts the level of performance in memory-guided and anti-saccade tasks (Zhou et al., 2016). Other studies have demonstrated increased pre-stimulus activity during anti-saccade trials (Everling & Munoz, 2000; Johnston & Everling, 2006) as well as changes in saccade triggering thresholds (Jantz, Watanabe, Everling, & Munoz, 2013), reflecting pre-emptive top-down inhibitory mechanisms (Coe & Munoz, 2017). Neuroimaging studies have also revealed the specific involvement of the frontal cortex in the inhibition of responses (Domagalik, Beldzik, Fafrowicz, Oginska, & Marek, 2012). Similarly, task-switching has implicated both the prefrontal and parietal networks (Dove, Pollman, Schubert, Wiggins, & Yves von Cramon, 2000; Crone, Wendelken, Donohue, & Bunge, 2006; Wu et al., 2018). Given the recruitment of both inhibitory and task-switching abilities, anti-saccade tasks can be effective in neuropsychological settings as a measure of function within these networks (Coe & Munoz, 2017).

Although most neuropsychological standardized tests, such as the Stroop task, are often developed with the intent of measuring one specific cognitive function, studies show that they tend to measure more than one cognitive ability (Reitan & Wolfson, 1994; Tranel, Anderson, & Benton, 1994; Burgess, 1997) and to correlate with other non-related standardized tasks (Miyake et al., 2000). This is likely because most standardized tests implicate similar cognitive abilities, and most importantly cognitive control. Thus, the interleaved pro/anti-saccade task

presents the advantage of measuring cognitive control through individuals' inhibitory control and task-switching functioning.

We observed a difference between PD patients and older adults in the ability of anti-saccades to predict performance in some of the cognitive tasks measured here (e.g. visual search and MoCA); the predictive pattern of anti-saccades for the visual search tasks differed across groups unlike from the ones observed for the visual spatial memory and decision-making tasks. Decreases in visual search tasks' performance is observed in abnormal aging (e.g., in Alzheimer's disease in Tales, Muir, Jones, Bayer, & Snowden, 2003; in PD in Troscianko & Calvert, 1993), which could suggest it requires more damage to the cortex before detection of cognitive impairment is possible via these tasks. In our study, PD patients were more cognitively impaired and more variable in their performance than the older adult population. As we noted stronger correlations in the linear fits of anti-saccade performance and search times in both visual search tasks in PD patients, compared to older adults, this may merely reflect a general impairment in information processing associated with the disorder (Revonsuo, Portin, Koivikko, Rinne, & Rinne, 1993). Indeed, older adults have less of an impairment in visual information processing compared to PD patients (Hammond, Bergman, & Brown, 2007) and in attention (Ballard et al., 2002), both abilities inherent to the performance of visual search tasks (Wolfe, 2003). Therefore, older adults would be less delayed in their performance on the visual tasks compared to PD patients.

We also reported more severe cognitive impairment in PD patients, as revealed by significantly lower MoCA scores. This difference could explain the strongest relationship between MoCA scores and anti-saccade measures in PD patients compared to older adults. In contrast, there was no significant relationships between MMSE and anti-saccade performance,

which is likely due to the lack of variability in MMSE scores of participants included in the study. MMSE was designed as a tool to assess severe cognitive impairment, and is specific and sensitive only to such severe impairments (Folstein et al., 1975), while MOCA scores are more sensitive to mild cognitive impairments. In our study, moderate-to-severe cognitive impairment was an exclusion criterion, because of the complexity of the anti-saccade task. Therefore, we demonstrated that the anti-saccade task was related to mild cognitive impairment as measured by the MoCA, but not to MMSE scores.

It is important to note that all our participants were medicated, in most cases with dopamine agonists (see Table 3.1). We did not control for medication intake and dosage in this first exploratory study, for ethical reasons. Dopamine circuits are important in the regulation of striato-frontal pathways (Ghahremani et al., 2012; Sawamoto et al., 2008). Further, dopaminergic medications such as Levodopa has been shown to decrease anti-saccade errors in PD patients (Hood et al., 2007) and its withdrawal is associated with impaired task-switching abilities (Cools, Barker, Sahakian, & Robbins, 2001). Thus, medication could have influenced our findings. Further studies are needed to directly explore the effects of dopamine on cognition with carefully controlled medications.

We propose that the interleaved pro/anti saccade task may also have potential as a cognitive rehabilitation tool for clinical populations. Anti-saccade training is effective in younger (Dyckman & McDowell, 2005) and older adults (Kiyota & Fujiwara, 2010), and clinical populations (c.f. dyslexia in Fischer & Hartnegg, 2008 and attention deficit/hyperactivity disorder in Karatekin, 2006). Due to the relationships between anti-saccade performance and performance in other cognitive tasks reported here, training in our saccade task may improve connectivity in the striato-frontal and parieto-frontal pathways, and, in turn,

increase inhibiting and task-switching abilities. Thus, anti-saccade training may transfer to improvement in a wide variety of cognitive functions in older adults and PD patients.

In conclusion, we demonstrated that performance in the interleaved pro/anti-saccade task is related to decline in cognitive functions as measured by visual spatial memory, decision-making, visual search, and MoCA. We suggest that the dysregulation of the striato-frontal and the parieto-frontal neural pathways likely underpin this relationship. Our findings demonstrate the sensitivity of the anti-saccade task as a cognitive marker for cognitive function in older healthy and pathological populations. Due to the relative simplicity of the anti-saccade task, it would be a particularly useful complementary task for neuropsychological testing in mild cognitive impaired populations, even in medicated populations (such as our PD patients).

3.6. Acknowledgements

The authors thank Parkinson's Quebec Network for their help in the recruitment of participants. JOE received support from a Master's excellence scholarship from Faculté des Études Supérieures et Postdoctorales and École d'Optométrie de l'Université de Montréal (FESP-ÉOUM). AZK and GB were funded by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC). AZK and DPM were additionally supported by the Canada Research Chair program.

3.7. Tables

Table 3.1. Patient demographics and clinical measures

Patients	Sex	Age (y)	Education (y)	H&Y	Medications	
					Generic name	Dosage (mg)
1	M	77	21	1.5	L	100/25
2	F	69	13.5	2.5	Se	5
3	M	69	18	2	.	.
4	M	85	18	≤ 3	L	100/25
5	M	59	16	1	L, Sa	100/25, 30
6	F	69	16	2	L	100/25
7	M	54	14	2	L	100/25
8	F	62	13	2	L	100/25
9	M	54	17	≤ 3	L	150
10	M	69	16	≤ 3	L	100/25
11	F	53	16	1.5	L, R	100/25, 0.5
12	M	74	6	2	L	100/50
13	M	64	12	1	L	100/25
14	F	67	21	3	L	100/25
15	M	74	10	2	L	100/25
16	M	66	14	2	L, Sa	100/25, 0.4
17	F	66	14.5	1	L	100/25
18	M	68	13	1	L	100/25
19	M	70	13	1	L	100/25
20	F	79	16	1.5	L	100/25

H&Y, Hoehn and Yahr Scale; L, Levodopa/carbidopa/entacapone; R, Rasagiline; Sa, Sandoz; Se, Selegiline. Missing data are illustrated by a dot.

Table 3.2. MoCA and MMSE score differences between older and PD cohorts

Variable	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
MoCA				8.66	< .01
Older adults	22	27.8	2.3		
PD patients	20	26	2		
MMSE				2.40	.13
Older adults	22	28.3	1.7		
PD patients	20	29.1	1.4		

n, subsample size; M, mean; SD, standard-deviation; F, one-way ANOVA; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; MMSE, Mini-Mental State Examination.

Table 3.3. Standard multiple linear regression of anti-saccade measures on cognitive task performance for older populations

Tasks	Model	Predictors	Unstandardized coefficients			Standardized coefficients			R ² change	F	p
			B	SE	β	B	β				
Memory	1	Anti SRT	-.022	0.013	-.310	.096	.349	.349	8.863	.001	
		Anti ER	-.093	0.049	-.344	.066					
	2	Anti SRT	-.021	0.013	-.292	.122	.359	.010	0.478	.494	
		Anti ER	-.096	0.049	-.358	.060					
		Group	1.333	1.928	.099	.494					
DM	1	Anti SRT	1.939	.824	.388	.025	.459	.459	14.015	<.001	
		Anti ER	6.834	3.115	.362	.035					
	2	Anti SRT	1.836	.835	.368	.035	.472	.013	.764	.389	
		Anti ER	7.144	3.146	.378	.030					
		Group	-	122.778	-.113	.389					
			107.318								
Pop-out	1	Anti SRT	.663	.269	.456	.020	.296	.296	6.530	.004	
		Anti ER	.754	1.043	.134	.476					
	2	Anti SRT	.578	.243	.397	.024	.455	.159	8.765	.006	
		Anti ER	.903	.935	.160	.341					
		Group	-	35.954	-.402	.006					
			106.441								

Serial	1	Anti SRT	1.234	.645	.377	.065	.175	.175	3.389	.046
		Anti ER	.831	2.545	.064	.746				
	2	Anti SRT	1.032	.620	.316	.106	.280	.105	4.535	.041
		Anti ER	1.159	2.420	.090	.635				
MoCA	1	Group	-	91.820	-.329	.041				
			195.529							
	1	Anti SRT	-.008	.005	-.299	.159	.146	.146	2.815	.074
		Anti ER	-.011	.020	-.114	.585				
	2	Anti SRT	-.006	.005	-.227	.247	.301	.155	7.120	.012
		Anti ER	-.016	.018	-.172	.376				
		Group	1.899	.712	.398	.012				

N = 35. DM, decision-making; SE, standard error; MoCA, Montreal Cognitive Assessment.

Table S3.1. Standard multiple linear regression of anti-saccade measures on cognitive task performance for younger adults

Tasks	Predictors	Unstandardized coefficients		Standardized coefficients		R^2	F	p
		B	SE	β	p			
Memory	Anti SRT	.004	0.012	.063	.747	.038	.512	.605
	Anti ER	-.074	0.075	-.189	.336			
DM	Anti SRT	1.099	.934	.229	.250	.053	.693	.509
	Anti ER	-.456	5.757	-.015	.938			
Pop-out	Anti SRT	.447	.316	.290	.144	.084	1.149	.333
	Anti ER	.044	1.957	.004	.982			
Serial	Anti SRT	1.796	.542	.534	.003	.328	6.354	.006
	Anti ER	3.490	3.312	.170	.302			

$N = 30$. DM, decision-making; SE, standard error.

3.8. Figures

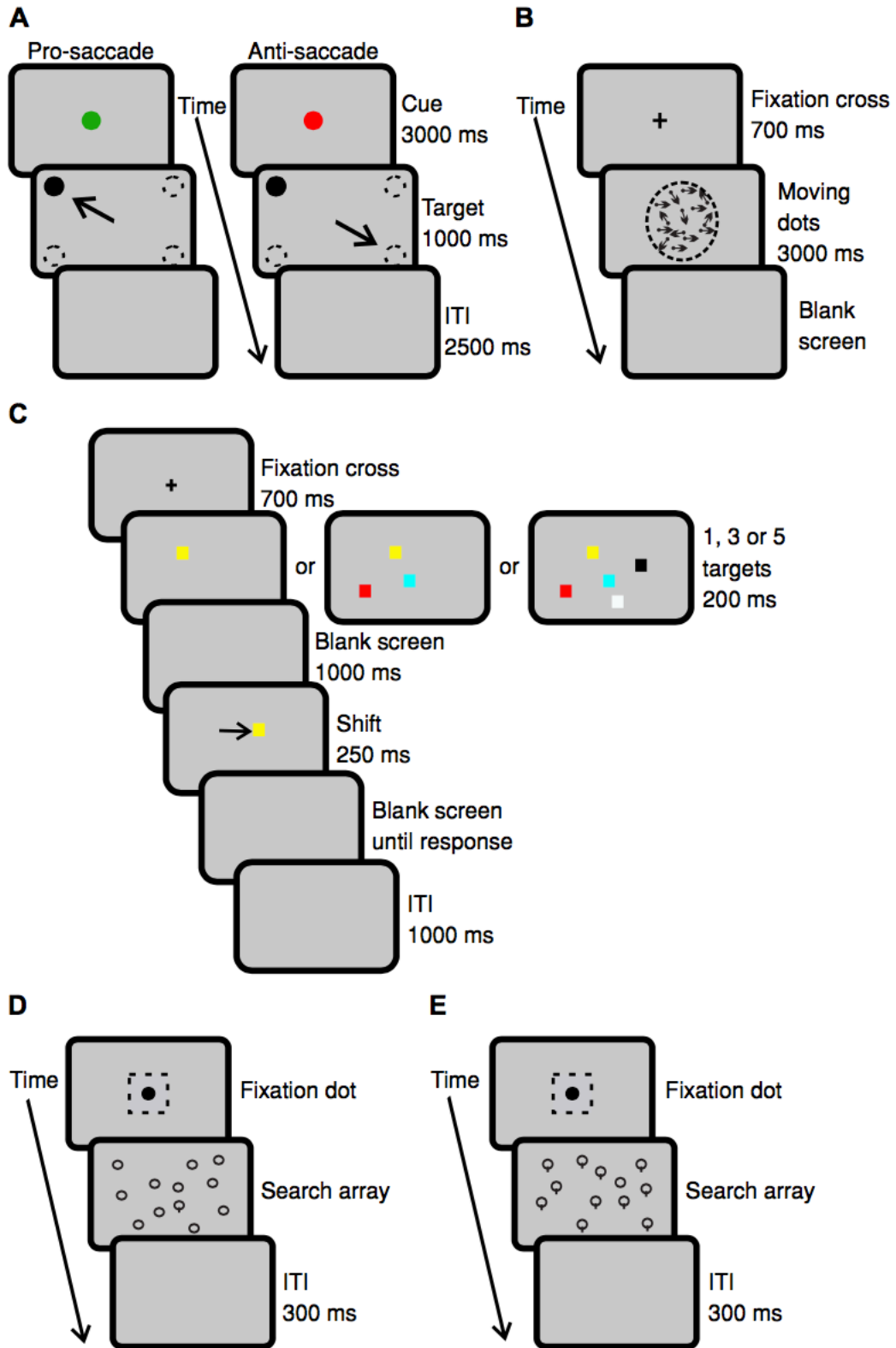


Figure 3.1. Schema of the experimental sequence and timings of the cognitive tasks.

(A) Interleaved pro/anti-saccade task. In pro-saccade trials (left panel), the cue is green and indicates to participants to make a saccade towards the target. In the anti-saccade condition (right panel), the cue is red, and participants are asked to inhibit a saccade towards the target and to make a saccade 180° away from it instead. The cue remained on the screen for 3000 ms and target appeared for 1000 ms. In both conditions **(A)**, correct saccades according to cue are illustrated by an arrow while dotted lines represent possible cue locations. There was an inter-trial interval (ITI) was of 2500 ms. **(B)** Decision making task. Participants had to detect the direction, either left or right, of coherently moving dots among randomly moving ones. Each trial began with participants fixating a fixation cross in the center of the screen for 700 ms. Moving dots appeared in a circular window of 10°, illustrated by dotted lines, with a coherence of 10, 20 or 30% among moving dots. The movement of the dots is indicated by arrows in the figure. Following the moving dot screen, a blank screen remained until button press response and the next trial began. **(C)** Visual spatial memory task. Participants' instructions were to determine the direction of the shift of one of the targets. Each trial began with a fixation cross for 700 ms in the center of the screen. Next, one, three of five targets appeared for 200 ms. This was followed by a blank screen for 1000 ms, after which one of the targets reappeared for 250 ms but shifted to the right or the left as illustrated by an arrow in the figure. Thereafter the screen remained blank until participant's button press response. The ITI lasted 1000 ms. **(D)** Pop-out visual search task. Participants searched for a lollipop shaped target among circles (feature-present) and were asked to report as quickly as possible whether the target was present or absent in the search array. **(E)** Serial visual search task. Targets and distractors were reversed, and participants searched for a circle among lollipops (feature-absent). Trials began with a square fixation window of 4.4° in the center of the screen (illustrated by dotted lines in the figure) surrounding a black fixation dot. When participants' gaze was detected within this window, the search array appeared and remain until their button press response. The next trial began after an inter-trial interval (ITI) of 300 ms.

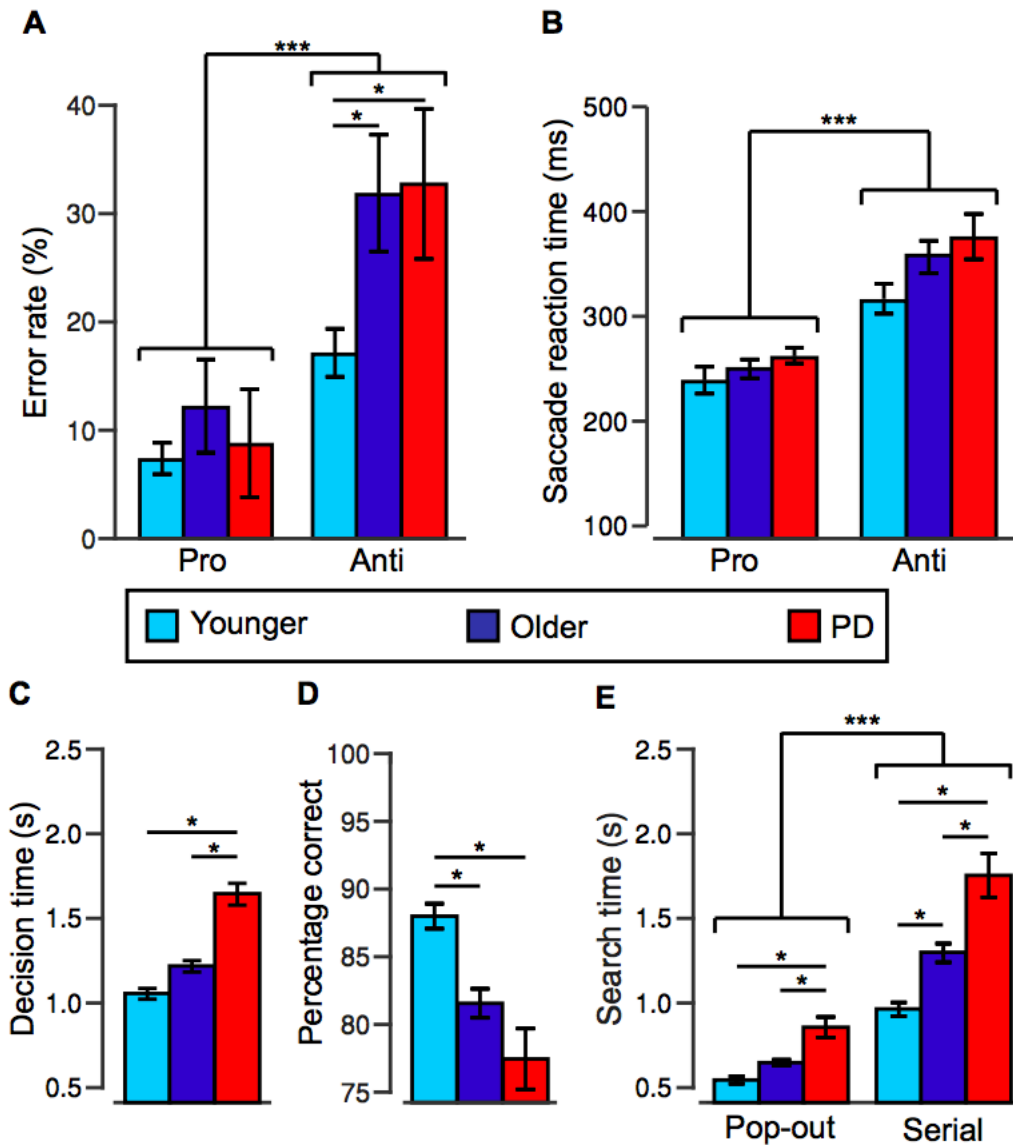


Figure 3.2. Performance across groups in the saccade and cognitive tasks.

Younger adults' performance is shown in white, older adults' in light grey and PD patients' in dark grey. (A) Mean error rates in percentages for pro-saccades and anti-saccades. Pro, pro-saccade trials; Anti, anti-saccade trials. (B) Mean saccade reaction times in ms for each group. (C) Decision times for correct decisions in the decision-making task. (D) Performance in the visual spatial memory task in percentage correct. (E) Search times both the pop-out and serial visual search tasks. We compared group performance in each panel with one-way ANOVAs and

corrected t-tests, * = $p < 0.05$, *** = $p < 0.001$. Bars represent standard error of the mean across subjects for each group.

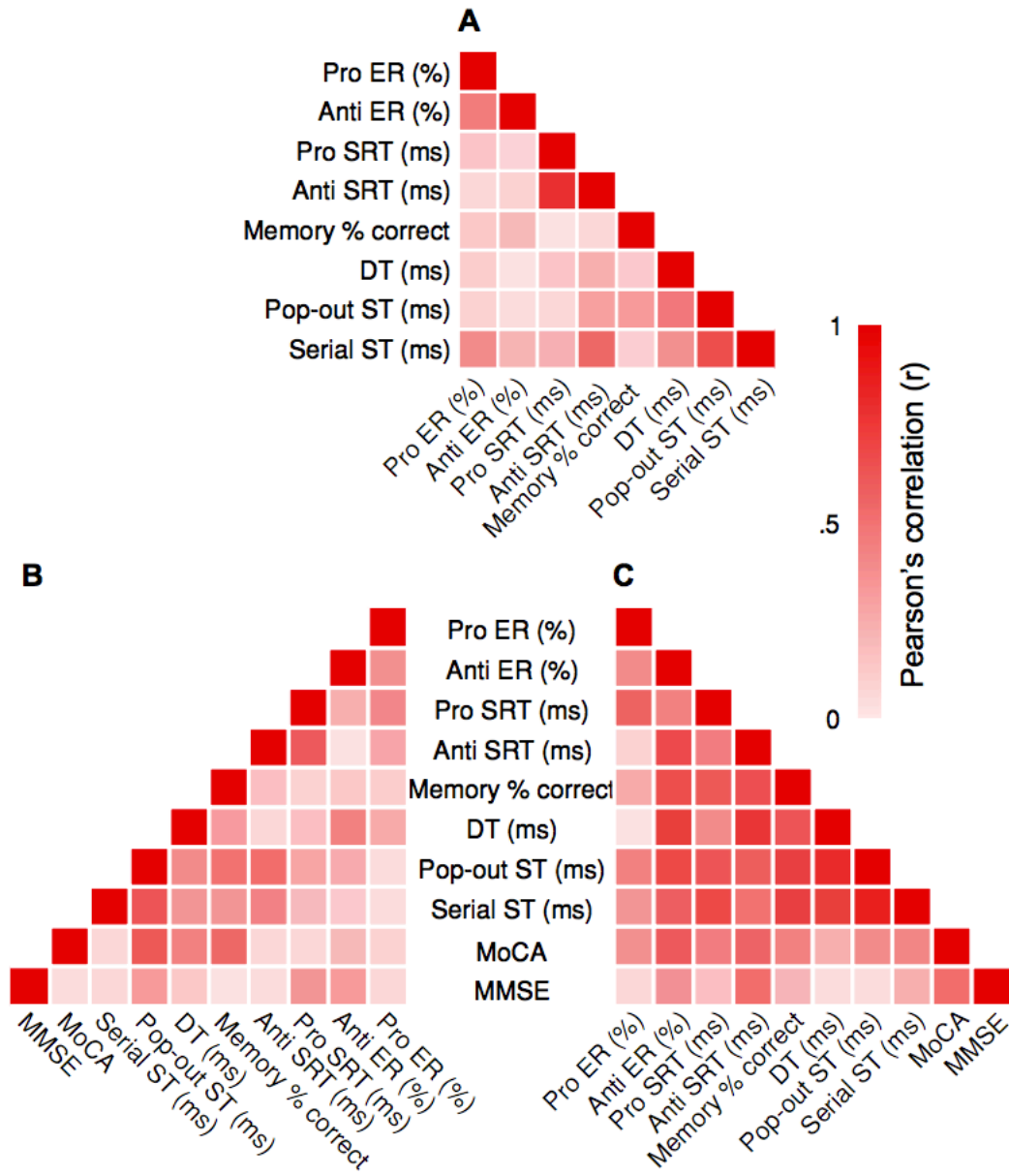


Figure 3.3. Heat maps of correlations among all tasks for each group.

Pearson' correlations between the performance measures for the different tasks for younger adults in (A), older adults in (B), and PD patients in (C). Weak correlations, near 0, are in white while those nearing 1 are in black, portraying strong correlations. Pearson's correlations are in absolute values.

4. Discussion

Pour conclure le présent travail de recherche, nous résumerons d'abord les résultats obtenus quant à la comparaison entre les groupes testés. Ensuite, cette section sera complétée par l'évaluation des applications théoriques et cliniques de la présente étude sur la compréhension du rôle du circuit striato-frontal et de l'utilisation de la tâche pro/anti-saccade dans l'évaluation cognitive. Pour délimiter le contexte de ces applications, les limites posées par le design expérimental seront discutées quant aux choix des tâches cognitives et à l'interprétation des données. Finalement, la synthèse globale des résultats de l'étude mènera à l'examen des directions de recherches futures sur le vieillissement normal et pathologique.

4.1. Résumé des résultats

Le but du présent travail de recherche était de prédire les fonctions cognitives avec une tâche de saccades mesurant le contrôle cognitif dans trois populations : des jeunes adultes, des adultes âgés et des patients atteints de la maladie de Parkinson (MP). En premier lieu, nos résultats quant à la performance de comparaison des tâches cognitives et de la tâche de pro/anti-saccades intercalées montrent que les jeunes adultes obtenaient les meilleures performances et que celles-ci atteignaient, de même, un effet plafond. De plus, les résultats ont établi une tendance pour les adultes âgés et, davantage pour les patients atteints de la MP, à obtenir respectivement une performance affectée par rapport aux jeunes adultes. En effet, le vieillissement affectait la performance à la tâche de mémoire visuospatiale et perturbait l'habileté à effectuer des anti-saccades. En ce qui concerne la MP, nous avons observé une dégradation de la performance dans les tâches de prise de décision et de recherche visuelle (pop-out et sérielle) ainsi qu'un déclin cognitif tel que mesuré par le MoCA.

En second lieu, nous avons effectué des corrélations entre les performances des différentes tâches. Nous avons observé que le nombre de corrélations significatives et leur force augmentaient en fonction du vieillissement et la MP. De fait, dans le groupe des patients atteints de la MP, plus de la majorité des tâches corrélaient entre elles et avec le MoCA. Ce résultat suggérait qu'un déficit global dans la MP tel que relativement au contrôle cognitif affecte la performance à d'autres tâches cognitives.

En dernier lieu, nous avons effectué des analyses de régression multiple avec les mesures des anti-saccades comme prédicteurs pour approfondir l'interrelation entre contrôle cognitif et fonctions cognitives suggérée par les analyses corrélationnelles. Les résultats ont révélé que compte tenu de l'effet plafond rencontré dans la population des jeunes adultes, seule la régression concernant la performance à la tâche de recherche visuelle sérielle fut significative. Or, pour les deux autres groupes, les résultats dénotent une relation significative pour les performances aux tâches de mémoire visuospatiale et de prise de décision sans un effet de groupe. Ceci illustre une relation ne se distinguant pas de façon significative entre les deux groupes, mais présente chez chacun des groupes. Par ailleurs, nous avons montré que la relation entre les prédicteurs d'anti-saccade et de performance aux deux types de recherche visuelle et pour le score obtenu au MoCA était davantage prononcée chez les patients atteints de la MP que chez les adultes âgés, bien qu'également présents chez ceux-ci. En somme, nos résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle un déficit dans le contrôle cognitif pourrait expliquer les déficits notés dans les autres sphères cognitives dans la MP. De plus, nous avons montré que le contrôle cognitif tel que mesuré par une tâche de saccades prédisait la performance à des tâches cognitives de même pour les adultes âgés. Ceci suggère que le déclin cognitif non pathologique,

soit associé à l'âge, serait de même associé à un déficit global, tel qu'à une perturbation des mécanismes du contrôle cognitif.

4.2. Applications de l'étude

Les applications des résultats de la présente étude englobent principalement les implications de la tâche pro/anti-saccades intercalées comme mesure du contrôle cognitif dans les populations âgées, cliniques ou non. Particulièrement, ces applications impliquent la clarification du rôle du circuit striato-frontal dans la cognition, la relation entre les mouvements oculaires et la neurodégénération et, finalement, l'utilisation d'une telle tâche comme outil d'évaluation cognitive en réexaminant la portée des tests standardisés utilisés en neuropsychologie.

4.2.1. Le circuit striato-frontal

Le circuit striato-frontal lie de façon fonctionnelle les ganglions de la base au cortex préfrontal, soit le cortex préfrontal dorsolatéral (Tekin et Cummings, 2002). Pour cette raison, une dérégulation de l'activité neuronale dans ce circuit entraîne des déficits dans les fonctions cognitives et dans le contrôle cognitif (West et Moore, 2005). Une telle dérégulation apparaît autant dans le vieillissement normal (voir Rubin, 1999 pour une revue de la littérature) que dans la MP en raison de l'apoptose des neurones dopaminergiques (voir Owen, 2004 pour une revue de la littérature). Or, sous-jacentes au contrôle cognitif se retrouvent des habiletés d'inhibition et d'alternance de tâches, deux types d'habiletés mesurées par la tâche de pro/anti-saccades intercalées et dépendantes de l'intégrité de la voie striato-frontale (Marie et coll., 1999). De même, nous expliquons nos résultats selon cette dérégulation des voies neuronales dans les populations âgées testées.

Ainsi, la mémoire visuospatiale et les habiletés de prise de décision recrutent le cortex préfrontal dorsolatéral (Bogacz et coll., 2010; Petrides, 2000; Miller et coll., 1996) et des structures sous-corticales (Isseroff et al, 1982; Petrides 2000; Postle et D'Esposito, 1999) faisant partie du circuit striato-frontal (Alexander et coll., 1986; pour une revue de la littérature, voir Royall et coll., 2002). De même, l'initiation d'anti-saccades requiert l'implication de ces structures, ce qui explique les relations reportées entre la mémoire visuospatiale et les anti-saccades et les habiletés de prise de décision et les anti-saccades (Leigh et Kennard, 2004; Pierrot-Deseilligny et coll., 2003). Ces résultats supportent, par ce fait même, la présence de troubles cognitifs liés à une perturbation de l'activité neuronale dans le circuit striato-frontal et désignent la tâche des pro/anti-saccades intercalées comme une mesure de cette perturbation. En d'autres mots, la valeur prédictive des anti-saccades dans notre modèle de régression proviendrait potentiellement de mécanismes d'inhibition et d'alternance de tâches communes à la réalisation d'une anti-saccade correcte, à la mémorisation et à la sélection d'une réponse adaptée.

De surcroît, les résultats montrent une différence entre adultes âgés et patients atteints de la MP dans la relation entre la performance aux anti-saccades et la performance aux tâches de recherche visuelle par la présence d'un effet de groupe. La différence relevée concorde avec certaines études soulignant, dans la MP, une inclinaison vers un traitement sériel de l'information dans les tâches de recherche visuelle pop-out, soit présentant une cible saillante qui incite typiquement un traitement en parallèle dans les groupes contrôles (Horowitz et coll., 2006; Troscianko et Calvert, 1993). Par ailleurs, nous rapportons une perturbation du traitement de l'information sérielle associée à un temps de réaction plus élevé comparativement aux adultes âgés. Ces résultats illustrent donc des déficits attentionnels (Ballard et coll., 2002) et dans le

traitement de l'information visuelle (Hammond et coll., 2007; Revonsuo et coll., 1993) spécifiques à la MP, deux habiletés requises à la réalisation de toute tâche de recherche visuelle (Wolfe, 2003). Par ailleurs, le contrôle cognitif fut désigné dans la MP comme un prédicteur de la performance à une tâche de recherche visuelle lors de simulation de conduite (Uc et coll., 2006). Ceci suggère, d'une part, que les patients atteints de la MP présentent des déficits plus marqués que les adultes âgés contrôlent dans le traitement de l'information visuelle. D'autre part, la relation trouvée entre les tâches de recherche visuelle et les anti-saccades s'explique par le contrôle cognitif associé avec les tâches de recherche visuelle, possiblement par l'implication du cortex préfrontal dorsolatéral (Shulman et coll., 1997).

Néanmoins, notre modèle de régression multiple pour les deux tâches de recherche visuelle révèle une relation entre le traitement de l'information et l'attention, et le contrôle cognitif, qui impliquerait le circuit striato-frontal. Les mécanismes d'inhibition dans la recherche visuelle furent traditionnellement relégués à l'inhibition de retour, un processus opérant momentanément et limitant le retour du regard à une région du champ visuel visitée précédemment (p.ex. Klein, 1988; Klein et MacInnes, 1999). Or, ce biais attentionnel est difficilement dissociable de la mémoire spatiale (Bays et Husain, 2012; Castel, Pratt et Craik, 2003; Husain et coll., 2001; Klein, Castel et Pratt, 2006) et sa validité dans la recherche visuelle est contestée par des preuves empiriques récentes (Smith et Henderson, 2011; Smith, Hood et Gilchrist, 2008), révélant ainsi maintes limites dans la compréhension du rôle de l'inhibition dans la recherche visuelle. De même, alors que le déplacement de l'attention (van Schouwenburg et coll., 2010) et le contrôle attentionnel (Konrad, Neufang, Hanisch, Fink, et Herpertz-Dahlmann, 2006) furent associés aux voies striato-frontales, le rôle et la fonction spécifiques des mécanismes d'inhibition dans de tels processus attentionnels demeurent

imprécis. Considérant nos résultats, nous émettons l'hypothèse que les habiletés d'inhibition déterminent à la fois le déplacement des ressources attentionnelles et leur étendue, soit globale (p.ex. dans une tâche de recherche en parallèle ou pop-out) ou locale (p.ex. dans une tâche de recherche en série). En d'autres mots, le contrôle cognitif modulerait, par ces voies, l'attention. Par exemple, nos résultats suggèrent que des déficits dans le traitement de l'information et dans l'attention dans le vieillissement normal (Colcombe et coll., 2003; Lorenzo-López, Amenedo et Cadaveira, 2008) et pathologique (Ballard et coll., 2002; Hammond et coll., 2007) résulteraient d'un déclin dans le contrôle cognitif.

Globalement, nos résultats montrent une relation entre le contrôle cognitif et plusieurs habiletés cognitives telles que la mémoire, la prise de décision, le traitement de l'information et l'attention par l'implication de la voie striato-frontale. Néanmoins, cette relation ne permet pas de cibler les mécanismes d'inhibition impliqués dans les tâches utilisées. En effet, notre modèle n'élucide pas les relations causales ou de rétroaction entre ces mécanismes de par ses limitations statistiques. Par contre, nos résultats révèlent la nécessité d'étudier ces mécanismes afin de mieux comprendre le fonctionnement cognitif, particulièrement dans les populations âgées avec et sans pathologie.

4.2.2. *Un outil d'évaluation cognitive*

L'évaluation du fonctionnement cognitif s'effectue typiquement avec des tests standardisés tels que la tâche de Stroop ou le test du *Wisconsin Card Sorting* qui évaluent respectivement l'attention (Stroop, 1935) et l'alternance de tâches (Grant et Berg, 1948). Ces tests standardisés sont conçus dans l'optique de mesurer qu'une seule faculté cognitive alors que ces tests tendent à évaluer plus d'une fonction cognitive (Reitan et Wolfson, 1994; Tranel et coll., 1994) et à corrélérer entre eux (Miyake et coll., 2000). Il est probable que ce manque de

validité discriminante provienne du fait que ces tests mesurent des facultés cognitives conjointes, par exemple le contrôle cognitif (Sanchez-Cubillo, Perianez, Adrover-Roig et Rodriguez-Sanchez, 2009). Par conséquent, la tâche de pro/anti-saccades intercalées présente l'avantage de mesurer le contrôle cognitif via des facultés d'inhibition et d'alternance de tâche. Or, dans la MP, le contrôle cognitif n'est présentement pas évalué lors du diagnostic malgré le déficit qui s'y associe dès le début de la maladie (Cools et coll., 2001).

Les déficits cognitifs présents dans la MP sont fortement liés à la qualité de vie des patients (Barone et coll., 2009; Schrag et coll., 2000). Néanmoins, la compréhension de la MP demeure arrimée à ses symptômes cliniques moteurs avec des effets mitigés (Funkiewiez et coll., 2006; Gotham, Brown et Marsden, 1988; Growdon, Kieburtz, McDermott, Panisset et Friedman, 1998) sinon négatifs du traitement pharmacologique sur le fonctionnement cognitif (Torta, Castelli, Zibetti, Lopiano et Geminiani, 2009). Ces études relèvent donc un problème important dérivé de la conception de la MP. Effectivement, les fonctions cognitives sont souvent pas sujettes à une évaluation approfondie puisque les stades de la maladie sont déterminés selon les symptômes moteurs (Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease, 2003), et ce bien que les fonctions cognitives demeurent pourtant une préoccupation pour les patients.

Pour notre étude, nous avons évalué les capacités cognitives des adultes âgés et des patients atteints de la MP avec le MoCA et le MMSE. Le MoCA est considéré comme un outil d'évaluation sensible au trouble cognitif léger ou à un déclin cognitif (Nasreddine et coll., 2005). Ceci explique les scores plus faibles relevés entre les patients et les contrôles âgés de même que la relation plus marquée entre ces scores et la performance aux anti-saccades. Aucune différence

n'a été relevée entre les deux groupes quant à leur score au MMSE puisque cet outil évalue la démence et, pour cette raison, n'est pas aussi sensible à un déficit cognitif léger. Conséquemment, les scores de MMSE offraient peu de variabilité et aucune relation ne fut observé entre ceux-ci la performance aux anti-saccades.

D'ailleurs, des études récentes ont montré que l'utilisation du MoCA était appropriée dans l'évaluation cognitive des patients atteints de la MP (Darymple-Alford et coll., 2010; Gill, Freshman, Blender et Ravina, 2008). De plus, nos résultats montrent que le score des patients était plus bas que ceux des contrôles et que cette différence s'accompagnait par une relation plus marquée entre le déclin cognitif et la performance aux anti-saccades dans la MP. Néanmoins, le MoCA fut développé dans l'optique de la détection d'un trouble cognitif léger devant la maladie d'Alzheimer (Nasreddine et coll., 2005). Ainsi, les énoncés évaluent en majorité la mémoire, soit le symptôme clinique le plus notoire dans la maladie d'Alzheimer, alors que la MP se présente avec un déficit dans le contrôle cognitif qui n'est pas directement évalué par cet outil. Dans cette optique, nous estimons que la tâche de pro/anti-saccades intercalées contribuerait à l'évaluation cognitive des patients atteints de la MP.

4.3. Limites

Malgré les assises théoriques méthodologiques de la présente étude, celle-ci comporte certaines limites qu'il est nécessaire de concéder : les tâches cognitives utilisées, la médication chez les patients atteints de la MP, l'effet plafond atteint chez les jeunes adultes et le manque de puissance statistique relativement aux analyses factorielles.

4.3.1. Les tâches cognitives

Il ne va pas sans dire que les relations établies entre la tâche d'anti-saccades et les tâches cognitives utilisées sont limitées par ces tâches en elles-mêmes. En effet, ces tâches relevaient

toutes de la modalité visuelle ce qui implique que chacune nécessitait, respectivement, des processus de mémoire et de prise de décision et de traitement de l'information confinés à une manipulation spatiale. Or, il est connu que les tâches spatiales et non spatiales diffèrent, dans certains cas, dans le recrutement de mécanismes neuronaux et posent Il aurait, donc été pertinent de valider les dimensions mesurées par nos tâches à l'aide de tâches non spatiales, par exemple, une tâche de mémoire verbale et une tâche de choix forcés pour la prise de décision. En outre, des tâches auditives d'attention sélective requérant que les participants alternent entre une discussion entendue par chacune de leurs oreilles auraient pu valider les tâches de recherche visuelle utilisées. En somme, les mécanismes d'inhibition soulignés par la présente recherche pourraient être restreints à une dimension visuospatiale et ne pas s'appliquer à d'autres modalités telles que l'audition par exemple.

4.3.2. La médication chez les patients atteints de la maladie de Parkinson

Le traitement pharmacologique de la majorité des patients atteints de la MP incluait le levodopa (L-dopa) ou d'autres agonistes dopaminergiques. La L-dopa est un précurseur biosynthétique de la dopamine (Hornykiewicz, 1974) affectant ainsi les niveaux de dopamine dans le cerveau (Harden et Grace, 1995; Keller et coll., 1988; Wightman et coll., 1988), principalement le striatum (Lloyd, Davidson et Hornykiewicz, 1975). Pour des raisons d'éthique, il fut cependant impossible de contrôler la dose active des patients pour ces molécules pharmacologiques durant l'expérimentation. La dose active se définit typiquement selon sa demi-vie, soit le temps requis pour qu'une substance pharmacologique perde la moitié de son effet physiologique. En effet, selon l'heure de la prise des médicaments dopaminergiques et la dose initiale, la substance est plus ou moins active à un moment précis. En d'autres termes, le niveau de dopamine varie, étant à son niveau maximal rapidement après l'ingestion, pour

diminuer par la suite avec une demi-vie courte d'environ une heure (Hardie, Malcolm, Lees, Stern et Allen, 1986).

Or, les agonistes dopaminergiques ont des effets sur le système saccadique par le circuit liant le cortex frontal aux ganglions de la base et, d'ailleurs, sur les processus d'inhibition (Crawford et coll., 1995a). Par exemple, la L-dopa augmente le temps de réaction des pro-saccades et diminue le taux d'erreurs durant les essais d'anti-saccades (Hood et coll., 2007). Par conséquent, en ne contrôlant pas pour la prise de médication, nous ne sommes pas en mesure d'évaluer son effet sur nos résultats.

4.3.3. L'effet plafond chez les jeunes adultes

Les choix des tâches cognitives se confrontaient à des portraits cognitifs significativement différents dans les trois populations testées. Ainsi, si les tâches utilisées distinguaient ralentissement cognitif dans le vieillissement cognitif et le déclin cognitif lié à la MP, elles présentaient peu de variances dans la performance des jeunes adultes. D'ailleurs, ces résultats se répercutaient dans les analyses corrélationnelles montrant une relative absence de relations significatives entre les mesures de la tâche pro/anti-saccades intercalées et la performance aux quatre tâches cognitives utilisées. Ceci implique que l'étude ne clarifie pas la relation entre le contrôle cognitif et différentes habiletés cognitives chez les jeunes. Or, même chez les jeunes adultes sans neuropathologie, la performance aux anti-saccades varie (Evdokimdis et coll., 2002; Tater et Hutton, 2006), suggérant qu'il subsiste une variation dans les habiletés de contrôle cognitif même dans les populations non cliniques. Par ailleurs, durant l'adolescence, l'évaluation de mécanismes d'inhibition illustre une variabilité dans l'établissement du circuit striato-frontal régissant de tels mécanismes (Eigsti et coll., 2006).

4.3.4. La puissance statistique

Certains effets empiriques de l'âge et de la MP ne furent pas reproduits dans la présente étude, malgré des tendances reflétant les données de la littérature. Par exemple, il est connu que l'âge a un effet sur le taux d'erreur et le temps de réaction durant les essais d'anti-saccades (Fischer, Biscaldi et Gezeck, 1997; Munoz et coll., 1998) et qu'il en est de même pour la MP (e.g., Amador et coll., 2006; Cameron, Watanabe et coll., 2009; Chan et coll., 2005). Nous expliquons notre incapacité à reproduire ces résultats sous le seuil de la signification par un manque de puissance statistique. En effet, plusieurs essais retirés lors des analyses préliminaires comptaient des saccades hypométriques ou une fixation au-delà du seuil de tolérance établie à 2.5° du point de fixation. De plus, les données de certains participants furent retirées de l'étude en raison d'une difficulté à comprendre ou à effectuer la tâche de pro/anti-saccades intercalées. Ainsi, le manque de puissance statistique rencontrée lors des analyses dérive en partie de sa difficulté inhérente. Par conséquent, nous estimons que l'utilisation d'une telle tâche pourrait ne pas être appropriée pour les patients dans des stades plus avancés de la MP (c.-à-d., les stades 4 et 5 de Hoehn et Yahr) ou même chez des patients en stades avancés d'autres maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer et la maladie de Huntington.

4.4. Synthèse globale

Le but de la présente étude était d'investiguer la valeur prédictive d'une tâche de pro/anti-saccades intercalées pour la performance à des tâches cognitives évaluant la mémoire visuospatiale, les facultés de prise de décision et le traitement de l'information visuelle en parallèle et sériel. Certaines études avaient établi une relation corrélacionnelle entre la tâche de pro/anti-saccades et des tâches standardisées de contrôle cognitif, par exemple le test de Wisconsin sorting card (Crawford et coll., 1995a; Crawford et coll., 1995b). Cependant, aucune

étude à notre connaissance n'avait exploré la relation entre cette tâche et des tâches cognitives évaluant d'autres sphères cognitives dans la MP.

Lorsque considérés ensemble, les résultats de la présente étude appuient l'hypothèse selon laquelle la performance aux anti-saccades prédit le fonctionnement cognitif. Ces résultats s'accompagnent de deux implications importantes pour la neuropsychologie. D'une part, ils précisent la relation entre le contrôle cognitif et d'autres fonctions cognitives telle que présentée dans la MP et d'autres modèles cognitifs comme celui de Botnivick et collègues (2001). D'autre part, nos résultats supportent l'hypothèse du rôle du circuit striato-frontal dans le fonctionnement cognitif dans les populations vieillissantes sans pathologie et avec la MP. En fait, nous suggérons que la dérégulation du circuit striato-frontal sous-tend la relation observée entre contrôles cognitifs et les tâches cognitives utilisées et le MoCA.

Considérant la simplicité du paradigme de la tâche de pro/anti-saccades intercalées, nous considérons que cette tâche serait une addition utile à l'évaluation cognitive dans un contexte neuropsychologique, et ce tant pour les populations cliniques associées à un trouble cognitif léger que pour celles sous traitement dopaminergique, comme dans la MP. De surcroît, de nouvelles hypothèses sur la possibilité d'un entraînement cognitif utilisant la tâche de pro/anti-saccades intercalées émergentes de nos résultats. À titre d'exemple, un tel entraînement pourrait être bénéfique pour plusieurs populations cliniques présentant un contrôle cognitif diminué, comme la MP (p. ex. van Stockum et coll., 2008), la schizophrénie (p. ex. Lesh, Niendam, Minzenberg et Carter, 2011) et la maladie de Huntington (p. ex. Lasker, Zee, Hain, Folstein et Singer, 1987).

4.5. Directions futures

À la suite de la description des applications et des limites de la présente étude, nous considérons que trois champs de recherche se devraient d'être investigués davantage : le potentiel de la tâche de pro/anti-saccades intercalées en tant qu'entraînement cognitif, le rôle de la dopamine dans le contrôle cognitif et dans le système saccadique et, finalement, la réplication de nos résultats dans une cohorte de jeunes adultes.

4.5.1. Entraînement cognitif

Les adultes âgés sans neuropathologie présentent des altérations des fonctions cognitives liées à un dysfonctionnement du cortex frontal et des voies liant le cortex au striatum. Ces altérations sont de même présentes dans la MP, mais de façon plus marquée. Cependant, dans les deux cas, ces perturbations fonctionnelles peuvent être mesurées par une tâche de pro/anti-saccades intercalées. Par la présente étude, nous avons montré que cette tâche prédisait le fonctionnement cognitif relativement aux habiletés de mémoire visuospatiale, de prise de décision et de traitement de l'information visuelle. Partant de ce fait, nous proposons que la tâche de pro/anti-saccades intercalées constituerait un programme de réadaptation adéquat visant à amplifier le fonctionnement neuronal du cortex frontal pour des populations cliniques.

Par ailleurs, un entraînement à une tâche d'anti-saccade a montré des résultats bénéfiques chez les jeunes (Dyckman et McDowell, 2005) et chez les adultes âgés (Kiyota et Fujiwara, 2010). Effectivement, dans ces deux populations, l'entraînement a amélioré le temps de réaction associé aux anti-saccades, tout en diminuant le taux d'erreur. Dans les populations cliniques telles que la dyslexie (Fischer et Hartnegg, 2008) et le trouble d'attention avec ou sans hyperactivité (Karatekin, 2006), un entraînement aux anti-saccades a montré de même une possibilité d'amélioration de la performance. Néanmoins, la tâche de pro/anti-saccade ne fut pas

utilisée comme entraînement alors que nous estimons, compte tenu de nos résultats, qu'elle a le potentiel de montrer une amélioration à la réalisation d'anti-saccades qui serait généralisable à d'autres fonctions cognitives. Le concept de généralisation implique un transfert de l'apprentissage à une variété de fonctions cognitives telles que celles testées dans la présente étude. Par exemple, le transfert de l'apprentissage serait sous-jacent à des relations entre la tâche pro/anti-saccades et les fonctions cognitives tel que démontrées dans la présente étude. Ce faisant, un tel entraînement augmenterait la connectivité dans le circuit striato-frontal diminuant ainsi la présence de déficits cognitifs liés à un contrôle cognitif diminué. Des études futures testant la pertinence d'un programme d'entraînement cognitif avec une tâche de pro/anti-saccades intercalées devront, par ailleurs, évaluer l'amélioration dans d'autres sphères cognitives.

Plusieurs populations cliniques et non cliniques, comme les adultes âgés, présentent des troubles cognitifs liés à un dysfonctionnement du cortex frontal et se manifestant avec un contrôle cognitif diminué. Ainsi, les adultes âgés, des patients avec des lésions cérébrales ou des patients avec des neuropathologies comme la MP bénéficierait d'un programme d'entraînement avec une tâche de pro/anti-saccades intercalées. En somme, seules des études futures explorant ces avenues détermineraient le potentiel de cet entraînement au maintien des facultés cognitives dans les maladies neurodégénératives (p. ex. la MP ou la maladie de Huntington) ou à leur amélioration.

4.5.2. L'effet de la dopamine dans le contrôle cognitif et les mouvements saccadiques

Le rôle de la dopamine dans le contrôle cognitif et dans les mouvements saccadiques via le circuit striato-frontal demeure méconnu. La dopamine est un neuromodulateur, c'est-à-dire une molécule affectant à la fois l'activité pré et post-synaptique des neurones, et son effet est

restreint à quelques régions cérébrales principalement les ganglions de la base (Björklund et Dunnett, 2007). Ainsi, avec la perte sélective de neurones dopaminergiques et le traitement conçu d'agonistes dopaminergiques, la MP constitue une cible de choix pour l'étude de l'effet de la dopamine sur le contrôle cognitif et sur les mouvements oculaires volontaires. Or, des études portant sur l'effet de la dopamine sur les mouvements oculaires demeurent contradictoires (pour une revue de la littérature, voir Pinkhardt et Kassubek, 2011), possiblement en raison de paradigmes différents employés lors de l'évaluation des mouvements oculaires.

Quant à l'effet de la dopamine sur le contrôle cognitif, un modèle computationnel se concentrant sur la schizophrénie, un trouble neuropsychiatrique lié à un déficit dopaminergique, supporte l'hypothèse d'un rôle important du circuit dopaminergique dans le contrôle des processus descendants (Braver et Cohen, 1999). Par conséquent, si le rôle de la dopamine est probable dans les mouvements oculaires et dans le contrôle cognitif, ce rôle ne fut jamais étudié à partir d'une tâche de mouvements oculaires mesurant le contrôle cognitif.

En d'autres termes, pour accroître la compréhension du rôle de la dopamine dans le contrôle cognitif et les saccades, des études futures devront employer la tâche de pro/anti-saccades intercalées dans des populations cliniques telles que la MP ou la schizophrénie. Par l'utilisation d'un paradigme ON et OFF-médications, de telles études parviendraient à clarifier le rôle de la dopamine pour le contrôle cognitif diminué dans ces populations. De même, elles préciseraient quel est l'effet de la médication des patients sur leur fonctionnement cognitif.

4.5.3. Les jeunes adultes et les différences interindividuelles dans le fonctionnement cognitif

Tel que discuté dans la section Limites, les choix méthodologiques n'ont pas permis à la présente étude de dériver des relations entre la performance à des anti-saccades et la performance aux tâches cognitives utilisées chez les jeunes adultes, sauf pour la tâche de recherche visuelle sérielle. Il nous est impossible de conclure que de telles relations n'existent pas considérant les variabilités interindividuelles dans les habiletés d'inhibition et d'alternance de tâche (Evdokimidis et coll., 2002). En effet, une relation fut établie chez les jeunes adultes en fonctions cognitives et le contrôle cognitif par des tests standardisés (Cheung, Mitsis et Halperin, 2010). Par ce fait même, des études futures devront se pencher sur la tâche de pro/anti-saccades intercalées et des tâches cognitives plus adaptées au fonctionnement cognitif des jeunes adultes pour évaluer la force prédictive du contrôle cognitif sur les habiletés cognitives dans cette population. De surcroît, des études en imagerie fonctionnelle pourraient clarifier le rôle du circuit striato-frontal dans cette relation.

5. Conclusion

En conclusion, l'étude effectuée dans le cadre de ce mémoire a montré que la performance à une tâche de pro/anti-saccades intercalées est liée à un déclin dans le fonctionnement cognitif. Ce déclin cognitif était mesuré par des tâches de mémoire visuospatiale, de prise de décision, de recherche visuelle et par le MoCA et s'expliquerait par un contrôle cognitif diminué dans les groupes d'adultes âgés et de patients atteints de la MP. Nous avons formulé l'hypothèse que ces résultats étaient consécutifs à une dérégulation dans le circuit striato-frontal par son rôle conjoint dans le système saccadique et le contrôle cognitif. Étant donné la simplicité du paradigme de mouvements oculaires dans la tâche de pro/anti-saccades intercalées, nous considérons son addition pertinente dans une batterie de tests neuropsychologiques standardisée dans les populations âgées présentant un déclin cognitif ou sous médication comme nos patients atteints de la MP.

6. Références

Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., ... & Santangelo, G. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease A multicenter pooled analysis. *Neurology*, 75(12), 1062-1069.

Abdullah, R., Basak, I., Patil, K. S., Alves, G., Larsen, J. P., & Møller, S. G. (2015). Parkinson's disease and age: the obvious but largely unexplored link. *Experimental gerontology*, 68, 33-38.

Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in neurosciences*, 12(10), 366-375.

Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual review of neuroscience*, 9(1), 357-381.

Alport, A., Styles, E. A., & Hsieh, S. (1994). Shifting Intentional Set: Exploring the Dynamic Control of Tasks. In C. Umiltà & M. Moscovitch (Eds.), *Attention and performance XV: Conscious and nonconscious information processing* (pp. 421– 452). Cambridge, MA: MIT Press.

Altmann, E. M., & Gray, W. D. (2008). An integrated model of cognitive control in task switching. *Psychological review*, 115(3), 602-639.

Alvarez, J. A., & Emory, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychology review*, 16(1), 17-42.

Anderson, M. C. (2001). Active forgetting: Evidence for functional inhibition as a source of memory failure. *Journal of Aggression, Maltreatment & Trauma*, 4(2), 185-210.

Amador, S. C., Hood, A. J., Schiess, M. C., Izor, R., & Sereno, A. B. (2006). Dissociating cognitive deficits involved in voluntary eye movement dysfunctions in Parkinson's disease patients. *Neuropsychologia*, 44(8), 1475-1482.

Anguera, J. A., Boccanfuso, J., Rintoul, J. L., Al-Hashimi, O., Faraji, F., Janowich, J., ... & Gazzaley, A. (2013). Video game training enhances cognitive control in older adults. *Nature*, 501(7465), 97-101.

Antoniades, C. A., Demeyere, N., Kennard, C., Humphreys, G. W., & Hu, M. T. (2015). Antisaccades and executive dysfunction in early drug-naive Parkinson's disease: The discovery study. *Movement Disorders*, 30(6), 843-847.

Ascherio, A., Chen, H., Weisskopf, M. G., O'Reilly, E., McCullough, M. L., Calle, E. E., ... & Thun, M. J. (2006). Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Annals of neurology*, 60(2), 197-203.

- Baddeley, A. D., Bressi, S., Della Sala, S., Logie, R., & Spinnler, H. (1991). The decline of working memory in Alzheimer's disease: A longitudinal study. *Brain*, *114*(6), 2521-2542.
- Baddeley, A., & Della Sala, S. (1996). Working memory and executive control. *Philosophical Transactions: Biological Sciences*. *351*(1346), 1397-1404.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. In *Psychology of learning and motivation* (Vol. 8, pp. 47-89). Academic press.
- Baddeley, A., Logie, R., Bressi, S., Della Sala, S., & Spinnler, H. (1986). Dementia and working memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, *38*(4), 603-618.
- Bahill, A. T., Clark, M. R., & Stark, L. (1975). The main sequence, a tool for studying human eye movements. *Mathematical Biosciences*, *24*(3-4), 191-204.
- Ballard, C. G., Aarsland, D., McKeith, I., O'Brien, J., Gray, A., Cormack, F., ... & Brown, R. (2002). Fluctuations in attention PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology*, *59*(11), 1714-1720.
- Barch, D. M., Carter, C. S., Braver, T. S., Sabb, F. W., MacDonald, A., Noll, D. C., & Cohen, J. D. (2001). Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naïve patients with schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, *58*(3), 280-288.
- Barone, P., Antonini, A., Colosimo, C., Marconi, R., Morgante, L., Avarello, T. P., ... & Cicarelli, G. (2009). The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *24*(11), 1641-1649.
- Bays, P. M., & Husain, M. (2008). Dynamic shifts of limited working memory resources in human vision. *Science*, *321*(5890), 851-854.
- Bays, P. M., & Husain, M. (2012). Active inhibition and memory promote exploration and search of natural scenes. *Journal of vision*, *12*(8), 1-18.
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, *50*(1-3), 7-15.
- Bechara, A., Dolan, S., Denburg, N., Hinds, A., Anderson, S. W., & Nathan, P. E. (2001). Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia*, *39*(4), 376-389.
- Bechara, A., & Van Der Linden, M. (2005). Decision-making and impulse control after frontal lobe injuries. *Current opinion in neurology*, *18*(6), 734-739.

- Benchenane, K., Tiesinga, P. H., & Battaglia, F. P. (2011). Oscillations in the prefrontal cortex: a gateway to memory and attention. *Current opinion in neurobiology*, 21(3), 475-485.
- Berardelli, A., Rothwell, J. C., Thompson, P. D., & Hallett, M. (2001). Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*, 124(11), 2131-2146.
- Berdyeva, T. K., & Olson, C. R. (2009). Monkey supplementary eye field neurons signal the ordinal position of both actions and objects. *Journal of Neuroscience*, 29(3), 591-599.
- Berg, E. A. (1948). A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *The Journal of general psychology*, 39(1), 15-22.
- Berman, K. F., Ostrem, J. L., Randolph, C., Gold, J., Goldberg, T. E., Coppola, R., ... & Weinberger, D. R. (1995). Physiological activation of a cortical network during performance of the Wisconsin Card Sorting Test: a positron emission tomography study. *Neuropsychologia*, 33(8), 1027-1046.
- Betchen, S. A., & Kaplitt, M. (2003). Future and current surgical therapies in Parkinson's disease. *Current opinion in neurology*, 16(4), 487-493.
- Bizzi, E. (1968). Discharge of frontal eye field neurons during saccadic and following eye movements in unanesthetized monkeys. *Experimental Brain Research*, 6(1), 69-80.
- Björklund, A., & Dunnett, S. B. (2007). Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends in neurosciences*, 30(5), 194-202.
- Bloem, B. R. (1992). Postural instability in Parkinson's disease. *Clinical neurology and neurosurgery*, 94, 41-45.
- de Boer, C., Pel, J. J., Van Den Dorpel, J. J., Boon, A. J., & van der Steen, J. (2014). Behavioral inhibition errors in Parkinson's disease tested using an antisaccade and antitapping task. *Journal of Parkinson's disease*, 4(4), 599-608.
- Bogacz, R., Wagenmakers, E. J., Forstmann, B. U., & Nieuwenhuis, S. (2010). The neural basis of the speed-accuracy tradeoff. *Trends in neurosciences*, 33(1), 10-16.
- Bondi, M. W., Monsch, A. U., Butters, N., Salmon, D. P., & Paulsen, J. S. (1993). Utility of a modified version of the Wisconsin Card Sorting Test in the detection of dementia of the Alzheimer type. *Clinical Neuropsychologist*, 7(2), 161-170.
- Botvinick, M. M. (2007). Conflict monitoring and decision making: reconciling two perspectives on anterior cingulate function. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 7(4), 356-366.

- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological review*, *108*(3), 624-652.
- Botvinick, M. M., Cohen, J. D., & Carter, C. S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends in cognitive sciences*, *8*(12), 539-546.
- Brainard, D. H. (1997). The psychophysics toolbox. *Spatial vision*, *10*, 433-436.
- Braver, T. S., & Cohen, J. D. (1999). Dopamine, cognitive control, and schizophrenia: the gating model. In *Progress in brain research* (Vol. 121, pp. 327-349). Elsevier.
- Briand, K. A., Hening, W., Poizner, H., & Sereno, A. B. (2001). Automatic orienting of visuospatial attention in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *39*(11), 1240-1249.
- Briand, K. A., Strallow, D., Hening, W., Poizner, H., & Sereno, A. B. (1999). Control of voluntary and reflexive saccades in Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, *129*(1), 38-48.
- Brown, M. R., Goltz, H. C., Vilis, T., Ford, K. A., & Everling, S. (2006). Inhibition and generation of saccades: rapid event-related fMRI of prosaccades, antisaccades, and nogo trials. *Neuroimage*, *33*(2), 644-659.
- Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1991). Dual task performance and processing resources in normal subjects and patients with Parkinson's disease. *Brain*, *114*(1), 215-231.
- Brown, L. L., Schneider, J. S., & Lidsky, T. I. (1997). Sensory and cognitive functions of the basal ganglia. *Current opinion in neurobiology*, *7*(2), 157-163.
- Brown, M. R., Vilis, T., & Everling, S. (2017). Frontoparietal activation with preparation for antisaccades. *Journal of Neurophysiology*, *98*, 1751-1762.
- Bruce, C. J., & Goldberg, M. E. (1985). Primate frontal eye fields. I. Single neurons discharging before saccades. *Journal of neurophysiology*, *53*(3), 603-635.
- Bruce, C. J., Goldberg, M. E., Bushnell, M. C., & Stanton, G. B. (1985). Primate frontal eye fields. II. Physiological and anatomical correlates of electrically evoked eye movements. *Journal of neurophysiology*, *54*(3), 714-734.
- Buelow, M. T., & Suhr, J. A. (2009). Construct validity of the Iowa gambling task. *Neuropsychology review*, *19*(1), 102-114.
- Bunge, S. A. (2004). How we use rules to select actions: a review of evidence from cognitive neuroscience. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *4*(4), 564-579.

- Burgess, P. W. (1997). Theory and methodology in executive function research. In Rabbitt, P. (Ed.), *Methodology of frontal and executive function* (pp.81-116). East Sussex, UK: Psychology Press.
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996). Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, *34*(4), 263-272.
- Cameron, I. G., Coe, B. C., Watanabe, M., Stroman, P. W., & Munoz, D. P. (2009). Role of the basal ganglia in switching a planned response. *European Journal of Neuroscience*, *29*(12), 2413-2425.
- Cameron, I. G., Pari, G., Alahyane, N., Brien, D. C., Coe, B. C., Stroman, P. W., & Munoz, D. P. (2012). Impaired executive function signals in motor brain regions in Parkinson's disease. *Neuroimage*, *60*(2), 1156-1170.
- Cameron, I. G., Watanabe, M., Pari, G., & Munoz, D. P. (2010). Executive impairment in Parkinson's disease: response automaticity and task switching. *Neuropsychologia*, *48*(7), 1948-1957.
- Casey, B. J., Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Marsh, W. L., Hamburger, S. D., Schubert, A. B., ... & Rapoport, J. L. (1997). Implication of right frontostriatal circuitry in response inhibition and attention -deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *36*(3), 374-383.
- Castel, A. D., Pratt, J., & Craik, F. I. (2003). The role of spatial working memory in inhibition of return: Evidence from divided attention tasks. *Perception & Psychophysics*, *65*(6), 970-981.
- Chambers, J. M., & Prescott, T. J. (2010). Response times for visually guided saccades in persons with Parkinson's disease: a meta-analytic review. *Neuropsychologia*, *48*(4), 887-899.
- Chen, Z. (2003). Attentional focus, processing load, and Stroop interference. *Perception & Psychophysics*, *65*(6), 888-900.
- Chen, L. L., & Wise, S. P. (1995). Neuronal activity in the supplementary eye field during acquisition of conditional oculomotor associations. *Journal of Neurophysiology*, *73*(3), 1101-1121.
- Cheung, A. M., Mitsis, E. M., & Halperin, J. M. (2004). The relationship of behavioral inhibition to executive functions in young adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *26*(3), 393-404.
- Christodoulou, T., Lewis, M., Ploubidis, G. B., & Frangou, S. (2006). The relationship of impulsivity to response inhibition and decision-making in remitted patients with bipolar disorder. *European Psychiatry*, *21*(4), 270-273.

- Coe, B. C., & Munoz, D. P. (2017). Mechanisms of saccade suppression revealed in the anti-saccade task. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 372(1718), 1-10.
- Cohen, J. D., Botvinick, M., & Carter, C. S. (2000). Anterior cingulate and prefrontal cortex: who's in control?. *Nature neuroscience*, 3(5), 421-423.
- Cohen, J. D., Dunbar, K., & McClelland, J. L. (1990). On the control of automatic processes: a parallel distributed processing account of the Stroop effect. *Psychological review*, 97(3), 332-361.
- Cohen, J. D., & Servan-Schreiber, D. (1992). Context, cortex, and dopamine: a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychological review*, 99(1), 45-77.
- Colcombe, A. M., Kramer, A. F., Irwin, D. E., Peterson, M. S., Colcombe, S., & Hahn, S. (2003). Age-related effects of attentional and oculomotor capture by onsets and color singletons as a function of experience. *Acta Psychologica*, 113(2), 205-225.
- Cole, M. W., & Schneider, W. (2007). The cognitive control network: integrated cortical regions with dissociable functions. *Neuroimage*, 37(1), 343-360.
- Connolly, J. D., Goodale, M. A., Menon, R. S., & Munoz, D. P. (2002). Human fMRI evidence for the neural correlates of preparatory set. *Nature neuroscience*, 5(12), 1345.
- Cools, R., Barker, R. A., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2001). Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cerebral cortex*, 11(12), 1136-1143.
- Costa, A., Peppe, A., Dell'Agnello, G., Carlesimo, G. A., Murri, L., Bonuccelli, U., & Caltagirone, C. (2003). Dopaminergic modulation of visual-spatial working memory in Parkinson's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 15(2), 55-66.
- Cowan, N. (1988). Evolving conceptions of memory storage, selective attention, and their mutual constraints within the human information-processing system. *Psychological bulletin*, 104(2), 163-191.
- Crawford, T. J., Haeger, B., Kennard, C., Reveley, M. A., & Henderson, L. (1995a). Saccadic abnormalities in psychotic patients. II. The role of neuroleptic treatment. *Psychological medicine*, 25(3), 473-483.
- Crawford, T. J., Haeger, B., Kennard, C., Reveley, M. A., & Henderson, L. (1995b). Saccadic abnormalities in psychotic patients. I. Neuroleptic-free psychotic patients. *Psychological Medicine*, 25(3), 461-471.
- Crone, E. A., Wendelken, C., Donohue, S. E., & Bunge, S. A. (2005). Neural evidence for dissociable components of task-switching. *Cerebral cortex*, 16(4), 475-486.

- Crottaz-Herbette, S., & Menon, V. (2006). Where and when the anterior cingulate cortex modulates attentional response: combined fMRI and ERP evidence. *Journal of cognitive neuroscience*, 18(5), 766-780.
- Crowne, D. P., Yeo, C. H., & Russell, I. S. (1981). The effects of unilateral frontal eye field lesions in the monkey: visual-motor guidance and avoidance behaviour. *Behavioural brain research*, 2(2), 165-187.
- Dalrymple-Alford, J. C., MacAskill, M. R., Nakas, C. T., Livingston, L., Graham, C., Crucian, G. P., ... & Porter, R. J. (2010). The MoCA well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 75(19), 1717-1725.
- Davidson, M. C., Amso, D., Anderson, L. C., & Diamond, A. (2006). Development of cognitive control and executive functions from 4 to 13 years: Evidence from manipulations of memory, inhibition, and task switching. *Neuropsychologia*, 44(11), 2037-2078.
- Deijen, J. B., Stoffers, D., Berendse, H. W., Wolters, E. C., & Theeuwes, J. (2006). Abnormal susceptibility to distracters hinders perception in early stage Parkinson's disease: a controlled study. *BMC neurology*, 6(1), 43-50.
- DeLong, M. R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in neurosciences*, 13(7), 281-285.
- Dempster, F. N. (1992). The rise and fall of the inhibitory mechanism: Toward a unified theory of cognitive development and aging. *Developmental review*, 12(1), 45-75.
- Diamond, I. T., & Hall, W. T. (1969). Evolution of neocortex. *Science*, 164(3877), 251-262.
- Domagalik, A., Beldzik, E., Fafrowicz, M., Oginska, H., & Marek, T. (2012). Neural networks related to pro-saccades and anti-saccades revealed by independent component analysis. *Neuroimage*, 62(3), 1325-1333.
- Dorris, M. C., Paré, M., & Munoz, D. P. (1997). Neuronal activity in monkey superior colliculus related to the initiation of saccadic eye movements. *Journal of Neuroscience*, 17(21), 8566-8579.
- Dove, A., Pollmann, S., Schubert, T., Wiggins, C. J., & von Cramon, D. Y. (2000). Prefrontal cortex activation in task switching: an event-related fMRI study. *Cognitive brain research*, 9(1), 103-109.
- Drewe, E. A. (1974). The effect of type and area of brain lesion on Wisconsin Card Sorting Test performance. *Cortex*, 10(2), 159-170.

- Dyckman, K. A., & McDowell, J. E. (2005). Behavioral plasticity of antisaccade performance following daily practice. *Experimental brain research*, *162*(1), 63-69.
- Eigsti, I. M., Zayas, V., Mischel, W., Shoda, Y., Ayduk, O., Dadlani, M. B., ... & Casey, B. J. (2006). Predicting cognitive control from preschool to late adolescence and young adulthood. *Psychological science*, *17*(6), 478-484.
- Engle, R. W. (2002). Working memory capacity as executive attention. *Current directions in psychological science*, *11*(1), 19-23.
- Ernst, M., Kimes, A. S., London, E. D., Matochik, J. A., Eldreth, D., Tata, S., ... & Bolla, K. (2003). Neural substrates of decision making in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, *160*(6), 1061-1070.
- Ettinger, U., Kumari, V., Chitnis, X. A., Corr, P. J., Crawford, T. J., Fannon, D. G., ... & Sharma, T. (2004). Volumetric neural correlates of antisaccade eye movements in first-episode psychosis. *American Journal of Psychiatry*, *161*(10), 1918-1921.
- Euston, D. R., Gruber, A. J., & McNaughton, B. L. (2012). The role of medial prefrontal cortex in memory and decision making. *Neuron*, *76*(6), 1057-1070.
- Evdokimidis, I., Smyrnis, N., Constantinidis, T., Stefanis, N., Avramopoulos, D., Paximadis, C., ... & Stefanis, C. (2002). The antisaccade task in a sample of 2,006 young men. *Experimental Brain Research*, *147*(1), 45-52.
- Everling, S., & Fischer, B. (1998). The antisaccade: a review of basic research and clinical studies. *Neuropsychologia*, *36*(9), 885-899.
- Everling, S., & Munoz, D. P. (2000). Neuronal correlates for preparatory set associated with pro-saccades and anti-saccades in the primate frontal eye field. *Journal of Neuroscience*, *20*(1), 387-400.
- Ewencyk, C., Mesmoudi, S., Gallea, C., Welter, M. L., Gaymard, B., Demain, A., ... & Poupon, C. (2017). Antisaccades in Parkinson disease A new marker of postural control?. *Neurology*, *88*(9), 853-861.
- Fischer, B., Biscaldi, M., & Gezeck, S. (1997). On the development of voluntary and reflexive components in human saccade generation. *Brain research*, *754*(1-2), 285-297.
- Fischer, B., & Hartnegg, K. (2008). Saccade Control in Dyslexia: Development, Deficits, Training and Transfer to Reading. *Optometry & Vision Development*, *39*(4), 181-190.
- Fleck, M. S., Daselaar, S. M., Dobbins, I. G., & Cabeza, R. (2005). Role of prefrontal and anterior cingulate regions in decision-making processes shared by memory and nonmemory tasks. *Cerebral Cortex*, *16*(11), 1623-1630.

- 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.
- Forstmann, B. U., Anwender, A., Schäfer, A., Neumann, J., Brown, S., Wagenmakers, E. J., ... & Turner, R. (2010). Cortico-striatal connections predict control over speed and accuracy in perceptual decision-making. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(36), 15916-15920.
- Frank, M. J., Loughry, B., & O'Reilly, R. C. (2001). Interactions between frontal cortex and basal ganglia in working memory: a computational model. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 1(2), 137-160.
- Friedman, H. R., & Goldman-Rakic, P. S. (1994). Coactivation of prefrontal cortex and inferior parietal cortex in working memory tasks revealed by 2DG functional mapping in the rhesus monkey. *Journal of Neuroscience*, 14(5), 2775-2788.
- Fukushima, J., Fukushima, K., Chiba, T., Tanaka, S., Yamashita, I., & Kato, M. (1988). Disturbances of voluntary control of saccadic eye movements in schizophrenic patients. *Biological psychiatry*, 23(7), 670-677.
- Fukushima, J., Fukushima, K., Morita, N., & Yamashita, I. (1990). Further analysis of the control of voluntary saccadic eye movements in schizophrenic patients. *Biological psychiatry*, 28(11), 943-958.
- Fukushima, J., Hatta, T., & Fukushima, K. (2000). Development of voluntary control of saccadic eye movements: I. Age-related changes in normal children. *Brain and Development*, 22(3), 173-180.
- Funahashi, S., Bruce, C. J., & Goldman-Rakic, P. S. (1989). Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of neurophysiology*, 61(2), 331-349.
- Funahashi, S., Bruce, C. J., & Goldman-Rakic, P. S. (1993). Dorsolateral prefrontal lesions and oculomotor delayed-response performance: evidence for mnemonic "scotomas". *Journal of Neuroscience*, 13(4), 1479-1497.
- Funkiewiez, A., Ardouin, C., Cools, R., Krack, P., Fraix, V., Batir, A., ... & Pollak, P. (2006). Effects of levodopa and subthalamic nucleus stimulation on cognitive and affective functioning in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21(10), 1656-1662.
- Gazzaley, A., & Nobre, A. C. (2012). Top-down modulation: bridging selective attention and working memory. *Trends in cognitive sciences*, 16(2), 129-135.

Ghahremani, D. G., Lee, B., Robertson, C. L., Tabibnia, G., Morgan, A. T., De Shetler, N., ... & Poldrack, R. A. (2012). Striatal dopamine D2/D3 receptors mediate response inhibition and related activity in frontostriatal neural circuitry in humans. *Journal of Neuroscience*, 32(21), 7316-7324.

Gibb, W. R., & Lees, A. J. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 51(6), 745-752.

Gill, D. J., Freshman, A., Blender, J. A., & Ravina, B. (2008). The Montreal cognitive assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 23(7), 1043-1046.

Goldman-Rakic P.S. (1987). Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In *Handbook of Physiology: The Nervous System*, ed. F Plum, pp. 373–417. Bethesda, MD: American Physiology Society.

Goldman-Rakic, P. S. (1995). Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 769(1), 71-84.

Goossens, H. H. L. M., & Van Opstal, A. J. (2006). Dynamic ensemble coding of saccades in the monkey superior colliculus. *Journal of neurophysiology*, 95(4), 2326-2341.

Gotham, A. M., Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1988). 'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa. *Brain*, 111(2), 299-321.

Gottlieb, J., & Goldberg, M. E. (1999). Activity of neurons in the lateral intraparietal area of the monkey during an antisaccade task. *Nature neuroscience*, 2(10), 906-912.

Gorell, J. M., Johnson, C. C., Rybicki, B. A., Peterson, E. L., & Richardson, R. J. (1998). The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology*, 50(5), 1346-1350.

Grahn, J. A., Parkinson, J. A., & Owen, A. M. (2008). The cognitive functions of the caudate nucleus. *Progress in neurobiology*, 86(3), 141-155.

Grant, D. A., & Berg, E. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *Journal of experimental psychology*, 38(4), 404-411.

Gratton, G., Coles, M. G., & Donchin, E. (1992). Optimizing the use of information: strategic control of activation of responses. *Journal of Experimental Psychology: General*, 121(4), 480-506.

Green, M. F., & Satz, P. (1992). Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia: Remediation of a stubborn deficit. *The American journal of psychiatry*, 149(1), 62-67.

- Grosbras, M. H., Lobel, E., Van de Moortele, P. F., LeBihan, D., & Berthoz, A. (1999). An anatomical landmark for the supplementary eye fields in human revealed with functional magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex*, *9*(7), 705-711.
- Growdon, J. H., Kieburtz, K., McDermott, M. P., Panisset, M., & Friedman, J. H. (1998). Levodopa improves motor function without impairing cognition in mild non-demented Parkinson's disease patients. *Neurology*, *50*(5), 1327-1331.
- Hallett, P. E. (1978). Primary and secondary saccades to goals defined by instructions. *Vision research*, *18*(10), 1279-1296.
- Hammond, C., Bergman, H., & Brown, P. (2007). Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends in neurosciences*, *30*(7), 357-364.
- Hardie, 2. R., Malcolm, S. L., Lees, A. J., Stern, G. M., & Allen, J. G. (1986). The pharmacokinetics of intravenous and oral levodopa in patients with Parkinson's disease who exhibit on-off fluctuations. *British journal of clinical pharmacology*, *22*(4), 429-436.
- Heekeren, H. R., Marrett, S., Ruff, D. A., Bandettini, P. A., & Ungerleider, L. G. (2006). Involvement of human left dorsolateral prefrontal cortex in perceptual decision-making is independent of response modality. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(26), 10023-10028.
- Hellmuth, J., Mirsky, J., Heuer, H. W., Matlin, A., Jafari, A., Garbutt, S., ... & Kramer, J. H. (2012). Multicenter validation of a bedside antisaccade task as a measure of executive function. *Neurology*, *78*(23), 1824-1831.
- Henik, A., Singh, J., Beckley, D. J., & Rafal, R. D. (1993). Disinhibition of automatic word reading in Parkinson's disease. *Cortex*, *29*(4), 589-599.
- Herz, D. M., Bogacz, R., & Brown, P. (2016). Neuroscience: Impaired decision-making in Parkinson's disease. *Current Biology*, *26*(14), R671-R673.
- Hikosaka, O., & Sakamoto, M. (1986). Cell activity in monkey caudate nucleus preceding saccadic eye movements. *Experimental brain research*, *63*(3), 659-662.
- Hikosaka, O., Sakamoto, M., & Usui, S. (1989). Functional properties of monkey caudate neurons. I. Activities related to saccadic eye movements. *Journal of Neurophysiology*, *61*(4), 780-798.
- Hikosaka, O., Takikawa, Y., & Kawagoe, R. (2000). Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiological reviews*, *80*(3), 953-978.

- Hikosaka, O., & Wurtz, R. H. (1983). Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. IV. Relation of substantia nigra to superior colliculus. *Journal of neurophysiology*, 49(5), 1285-1301.
- Hikosaka, O., & Wurtz, R. H. (1985). Modification of saccadic eye movements by GABA-related substances. II. Effects of muscimol in monkey substantia nigra pars reticulata. *Journal of neurophysiology*, 53(1), 292-308.
- Hindle, J. V. (2010). Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease. *Age and ageing*, 39(2), 156-161.
- Hodgson, T. L., Golding, C., Molyva, D., Rosenthal, C. R., & Kennard, C. (2004). Eye movements during task switching: Reflexive, symbolic, and affective contributions to response selection. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(2), 318-330.
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1998). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, 50(2), 318-318.
- Hood, A. J., Amador, S. C., Cain, A. E., Briand, K. A., Al-Refai, A. H., Schiess, M. C., & Sereno, A. B. (2007). Levodopa slows prosaccades and improves antisaccades: an eye movement study in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(6), 565-570.
- Horowitz, T. S., Choi, W. Y., Horvitz, J. C., Côté, L. J., & Mangels, J. A. (2006). Visual search deficits in Parkinson's disease are attenuated by bottom-up target salience and top-down information. *Neuropsychologia*, 44(10), 1962-1977.
- Hoshi, E., & Tanji, J. (2004). Area-selective neuronal activity in the dorsolateral prefrontal cortex for information retrieval and action planning. *Journal of neurophysiology*, 91(6), 2707-2722.
- Hu, M., Szewczyk-Królikowski, K., Tomlinson, P., Nithi, K., Rolinski, M., Murray, C., ... & Ben-Shlomo, Y. (2014). Predictors of cognitive impairment in an early stage Parkinson's disease cohort. *Movement Disorders*, 29(3), 351-359.
- Husain, M., Mannan, S., Hodgson, T., Wojciulik, E., Driver, J., & Kennard, C. (2001). Impaired spatial working memory across saccades contributes to abnormal search in parietal neglect. *Brain*, 124(5), 941-952.
- Husain, M., Parton, A., Hodgson, T. L., Mort, D., & Rees, G. (2003). Self-control during response conflict by human supplementary eye field. *Nature neuroscience*, 6(2), 117-118.
- Hutton, S. B. (2008). Cognitive control of saccadic eye movements. *Brain and cognition*, 68(3), 327-340.

- Hutton, S. B., & Ettinger, U. (2006). The antisaccade task as a research tool in psychopathology: a critical review. *Psychophysiology*, *43*(3), 302-313.
- Ignashchenkova, A., Dicke, P. W., Haarmeier, T., & Thier, P. (2004). Neuron-specific contribution of the superior colliculus to overt and covert shifts of attention. *Nature neuroscience*, *7*(1), 56-63.
- Isoda, M., & Tanji, J. (2002). Cellular activity in the supplementary eye field during sequential performance of multiple saccades. *Journal of neurophysiology*, *88*(6), 3541-3545.
- Isseroff, A., Rosvold, H. E., Galkin, T. W., & Goldman-Rakic, P. S. (1982). Spatial memory impairments following damage to the mediodorsal nucleus of the thalamus in rhesus monkeys. *Brain research*, *232*(1), 97-113.
- Jamadar, S., Fielding, J., & Egan, G. (2013). Quantitative meta-analysis of fMRI and PET studies reveals consistent activation in fronto-striatal-parietal regions and cerebellum during antisaccades and prosaccades. *Frontiers in psychology*, *4*(749), 1-15.
- Jantz, J. J., Watanabe, M., Everling, S., & Munoz, D. P. (2013). Threshold mechanism for saccade initiation in frontal eye field and superior colliculus. *Journal of Neurophysiology*, *109*(11), 2767-2780.
- Janvin, C., Aarsland, D., Larsen, J. P., & Hugdahl, K. (2003). Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, *15*(3), 126-131.
- Jiang, Y., Olson, I. R., & Chun, M. M. (2000). Organization of visual short-term memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *26*(3), 683-702.
- Johnston, K., & Everling, S. (2006). Monkey dorsolateral prefrontal cortex sends task-selective signals directly to the superior colliculus. *Journal of Neuroscience*, *26*(48), 12471-12478.
- Johnston, K., Levin, H. M., Koval, M. J., & Everling, S. (2007). Top-down control-signal dynamics in anterior cingulate and prefrontal cortex neurons following task switching. *Neuron*, *53*(3), 453-462.
- Joti, P., Kulashekhar, S., Behari, M., & Murthy, A. (2007). Impaired inhibitory oculomotor control in patients with Parkinson's disease. *Experimental brain research*, *177*(4), 447-457.
- Kaller, C. P., Rahm, B., Spreer, J., Weiller, C., & Unterrainer, J. M. (2010). Dissociable contributions of left and right dorsolateral prefrontal cortex in planning. *Cerebral cortex*, *21*(2), 307-317.

- Kane, M. J., Bleckley, M. K., Conway, A. R., & Engle, R. W. (2001). A controlled-attention view of working-memory capacity. *Journal of Experimental Psychology: General*, *130*(2), 169-183.
- Karatekin, C. (2006). Improving antisaccade performance in adolescents with attention - deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Experimental Brain Research*, *174*(2), 324-341.
- Karlawish, J., Cary, M., Moelter, S. T., Siderowf, A., Sullo, E., Xie, S., & Weintraub, D. (2013). Cognitive impairment and PD patients' capacity to consent to research. *Neurology*, *81*(9), 801-807.
- Kato, M., Miyashita, N., Hikosaka, O., Matsumura, M., Usui, S., & Kori, A. (1995). Eye movements in monkeys with local dopamine depletion in the caudate nucleus. I. Deficits in spontaneous saccades. *Journal of Neuroscience*, *15*(1), 912-927.
- Kawagoe, R., Takikawa, Y., & Hikosaka, O. (2004). Reward-predicting activity of dopamine and caudate neurons—a possible mechanism of motivational control of saccadic eye movement. *Journal of neurophysiology*, *91*(2), 1013-1024.
- Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., Cho, R. Y., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2004). Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science*, *303*(5660), 1023-1026.
- Kingstone, A., Klein, R., Morein-Zamir, S., Hunt, A., Fisk, J., & Maxner, C. (2002). Orienting attention in aging and Parkinson's disease: distinguishing modes of control. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *24*(7), 951-967.
- Kitagawa, M., Fukushima, J., & Tashiro, K. (1994). Relationship between antisaccades and the clinical symptoms in Parkinson's disease. *Neurology*, *44*(12), 2285-2285.
- Kiyota, N., & Fujiwara, K. (2010). Effects of anti-saccade training with neck flexion on eye movement performance, presaccadic potentials and prefrontal hemodynamics in the elderly. *European journal of applied physiology*, *110*(6), 1143-1154.
- Klein, C., & Foerster, F. (2001). Development of prosaccade and antisaccade task performance in participants aged 6 to 26 years. *Psychophysiology*, *38*(2), 179-189.
- Klein, C., Heinks, T., Andresen, B., Berg, P., & Moritz, S. (2000). Impaired modulation of the saccadic contingent negative variation preceding antisaccades in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *47*(11), 978-990.
- Klein, R. M., Castel, A. D., & Pratt, J. (2006). The effects of memory load on the time course of inhibition of return. *Psychonomic Bulletin & Review*, *13*(2), 294-299.

- Klein, R. M., & MacInnes, W. J. (1999). Inhibition of return is a foraging facilitator in visual search. *Psychological science*, *10*(4), 346-352.
- Konishi, S., Kawazu, M., Uchida, I., Kikyo, H., Asakura, I., & Miyashita, Y. (1999). Contribution of working memory to transient activation in human inferior prefrontal cortex during performance of the Wisconsin Card Sorting Test. *Cerebral Cortex*, *9*(7), 745-753.
- Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kikyo, H., Kameyama, M., & Miyashita, Y. (1999). Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain*, *122*(5), 981-991.
- Konrad, K., Neufang, S., Hanisch, C., Fink, G. R., & Herpertz-Dahlmann, B. (2006). Dysfunctional attentional networks in children with attention deficit/hyperactivity disorder: evidence from an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Biological psychiatry*, *59*(7), 643-651.
- Lange, K. W., Robbins, T. W., Marsden, C. D., James, M., Owen, A. M., & Paul, G. M. (1992). L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology*, *107*(2-3), 394-404.
- Lasker, A. G., Zee, D. S., Hain, T. C., Folstein, S. E., & Singer, H. S. (1987). Saccades in Huntington's disease Initiation defects and distractibility. *Neurology*, *37*(3), 364-364.
- Lecerf, T., & De Ribaupierre, A. (2005). Recognition in a visuospatial memory task: The effect of presentation. *European Journal of Cognitive Psychology*, *17*(1), 47-75.
- Lees, A. J., & Smith, E. (1983). Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain*, *106*(2), 257-270.
- Leigh, R. J., & Kennard, C. (2004). Using saccades as a research tool in the clinical neurosciences. *Brain*, *127*(3), 460-477.
- Leigh, R. J., & Zee, D. S. (2015). *The neurology of eye movements* (Vol. 90). Oxford University Press, NY: New York.
- Lesh, T. A., Niendam, T. A., Minzenberg, M. J., & Carter, C. S. (2011). Cognitive control deficits in schizophrenia: mechanisms and meaning. *Neuropsychopharmacology*, *36*(1), 316-338.
- Levy, R. (1994). Aging-associated cognitive decline. *International Psychogeriatrics*, *6*(1), 63-68.
- Lewis, S. J., Slabosz, A., Robbins, T. W., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2005). Dopaminergic basis for deficits in working memory but not attentional set-shifting in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *43*(6), 823-832.

- Liu, J., Bai, J., & Zhang, D. (2008). Cognitive control explored by linear modelling behaviour and fMRI data during Stroop tasks. *Physiological Measurement*, 29(7), 703-710.
- Liversedge, S. P., & Findlay, J. M. (2000). Saccadic eye movements and cognition. *Trends in cognitive sciences*, 4(1), 6-14.
- Lorenzo-López, L., Amenedo, E., & Cadaveira, F. (2008). Feature processing during visual search in normal aging: electrophysiological evidence. *Neurobiology of Aging*, 29(7), 1101-1110.
- Lowe, D. G., & Mitterer, J. O. (1982). Selective and divided attention in a Stroop task. *Canadian Journal of Psychology/Revue canadienne de psychologie*, 36(4), 684-700.
- Lu, X., Matsuzawa, M., & Hikosaka, O. (2002). A neural correlate of oculomotor sequences in supplementary eye field. *Neuron*, 34(2), 317-325.
- Luna, B., Thulborn, K. R., Munoz, D. P., Merriam, E. P., Garver, K. E., Minshew, N. J., ... & Sweeney, J. A. (2001). Maturation of widely distributed brain function subserves cognitive development. *Neuroimage*, 13(5), 786-793.
- MacDonald, A. W. III, & Carter, C. S. (2003). Event-related FMRI study of context processing in dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, 112(4), 689-697.
- MacDonald, A. W. III, Cohen, J. D., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*, 288(5472), 1835-1838.
- MacLeod, C. M. (1991). Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychological bulletin*, 109(2), 163-203.
- Marie, R. M., Barre, L., Dupuy, B., Viader, F., Defer, G., & Baron, J. C. (1999). Relationships between striatal dopamine denervation and frontal executive tests in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 260(2), 77-80.
- Marklund, P., Fransson, P., Cabeza, R., Petersson, K. M., Ingvar, M., & Nyberg, L. (2007). Sustained and transient neural modulations in prefrontal cortex related to declarative long-term memory, working memory, and attention. *Cortex*, 43(1), 22-37.
- Massen, C. (2004). Parallel programming of exogenous and endogenous components in the antisaccade task. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 57(3), 475-498.
- Matsuda, T., Matsuura, M., Ohkubo, T., Ohkubo, H., Matsushima, E., Inoue, K., ... & Kojima, T. (2004). Functional MRI mapping of brain activation during visually guided saccades and

antisaccades: cortical and subcortical networks. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 131(2), 147-155.

Matsumoto, R., Nair, D. R., Ikeda, A., Fumuro, T., LaPresto, E., Mikuni, N., ... & Najm, I. (2012). Parieto-frontal network in humans studied by cortico-cortical evoked potential. *Human brain mapping*, 33(12), 2856-2872.

Menon, V., Adleman, N. E., White, C. D., Glover, G. H., & Reiss, A. L. (2001). Error-related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task. *Human brain mapping*, 12(3), 131-143.

Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure and Function*, 214(5-6), 655-667.

Merims, D., & Freedman, M. (2008). Cognitive and behavioural impairment in Parkinson's disease. *International Review of Psychiatry*, 20(4), 364-373.

Middleton, F. A., & Strick, P. L. (2000). Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain and cognition*, 42(2), 183-200.

Milea, D., Lobel, E., Lehéricy, S., Leboucher, P., Pochon, J. B., Pierrot-Deseilligny, C., & Berthoz, A. (2007). Prefrontal cortex is involved in internal decision of forthcoming saccades. *Neuroreport*, 18(12), 1221-1224.

Milham, M. P., Banich, M. T., & Barad, V. (2003). Competition for priority in processing increases prefrontal cortex's involvement in top-down control: an event-related fMRI study of the stroop task. *Cognitive brain research*, 17(2), 212-222.

Miller, G. A. (1994). The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review*, 101(2), 343-352.

Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual review of neuroscience*, 24(1), 167-202.

Miller, I. N., & Cronin-Golomb, A. (2010). Gender differences in Parkinson's disease: clinical characteristics and cognition. *Movement Disorders*, 25(16), 2695-2703.

Miller, E. K., Erickson, C. A., & Desimone, R. (1996). Neural mechanisms of visual working memory in prefrontal cortex of the macaque. *Journal of Neuroscience*, 16(16), 5154-5167.

Milner, B. (1963). Effects of different brain lesions on card sorting: The role of the frontal lobes. *Archives of neurology*, 9(1), 90-100.

Mink, J. W. (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in neurobiology*, 50(4), 381-425.

- Mink, J. W. (2003). The basal ganglia and involuntary movements: impaired inhibition of competing motor patterns. *Archives of neurology*, *60*(10), 1365-1368.
- Mirsky, J. B., Heuer, H. W., Jafari, A., Kramer, J. H., Schenk, A. K., Viskontas, I. V., ... & Boxer, A. L. (2011). Anti-saccade performance predicts executive function and brain structure in normal elders. *Cognitive and behavioral neurology: official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, *24*(2), 50-58.
- Mittenberg, W., Seidenberg, M., O'leary, D. S., & DiGiulio, D. V. (1989). Changes in cerebral functioning associated with normal aging. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *11*(6), 918-932.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive psychology*, *41*(1), 49-100.
- Monchi, O., Petrides, M., Doyon, J., Postuma, R. B., Worsley, K., & Dagher, A. (2004). Neural bases of set-shifting deficits in Parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*, *24*(3), 702-710.
- Monchi, O., Petrides, M., Petre, V., Worsley, K., & Dagher, A. (2001). Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, *21*(19), 7733-7741.
- Morgan, M. J., & Ward, R. (1980). Conditions for motion flow in dynamic visual noise. *Vision research*, *20*(5), 431-435.
- Moustafa, A. A., Sherman, S. J., & Frank, M. J. (2008). A dopaminergic basis for working memory, learning and attentional shifting in Parkinsonism. *Neuropsychologia*, *46*(13), 3144-3156.
- Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. (2003). The unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS): status and recommendations. *Movement Disorders*, *18*(7), 738-750.
- Müller, V. I., Langner, R., Cieslik, E. C., Rottschy, C., & Eickhoff, S. B. (2015). Interindividual differences in cognitive flexibility: influence of gray matter volume, functional connectivity and trait impulsivity. *Brain Structure and Function*, *220*(4), 2401-2414.
- Munoz, D. P., Broughton, J. R., Goldring, J. E., & Armstrong, I. T. (1998). Age-related performance of human subjects on saccadic eye movement tasks. *Experimental brain research*, *121*(4), 391-400.

- Munoz, D. P., Dorris, M. C., Paré, M., & Everling, S. (2000). On your mark, get set: brainstem circuitry underlying saccadic initiation. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 78(11), 934-944.
- Müri, R. M., Vermersch, A. I., Rivaud, S., Gaymard, B., & Pierrot-Deseilligny, C. (1996). Effects of single-pulse transcranial magnetic stimulation over the prefrontal and posterior parietal cortices during memory-guided saccades in humans. *Journal of Neurophysiology*, 76(3), 2102-2106.
- Nachev, P., Kennard, C., & Husain, M. (2008). Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(11), 856-869.
- 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.
- Nebes, R. D., & Madden, D. J. (1988). Different patterns of cognitive slowing produced by Alzheimer's disease and normal aging. *Psychology and Aging*, 3(1), 102-103.
- Neill, W. T. (1977). Inhibitory and facilitatory processes in selective attention. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 3(3), 444-450.
- Nelson, H. E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*, 12(4), 313-324.
- Noël, X., Bechara, A., Dan, B., Hanak, C., & Verbanck, P. (2007). Response inhibition deficit is involved in poor decision making under risk in nonamnesic individuals with alcoholism. *Neuropsychology*, 21(6), 778-786.
- Noiret, N., Vigneron, B., Diogo, M., Vandell, P., & Laurent, É. (2017). Saccadic eye movements: what do they tell us about aging cognition?. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 24(5), 575-599.
- Norman, D. A., & Shallice, T. (1986). Attention to action. In *Consciousness and self-regulation* (pp. 1-18). Boston, MA: Springer.
- Nyffeler, T., Müri, R. M., Bucher-Ottiger, Y., Pierrot-Deseilligny, C., Gaymard, B., & Rivaud-Pechoux, S. (2007). Inhibitory control of the human dorsolateral prefrontal cortex during the anti-saccade paradigm— a transcranial magnetic stimulation study. *European Journal of Neuroscience*, 26(5), 1381-1385.
- Obeso, J. A., Rodríguez-Oroz, M. C., Benitez-Temino, B., Blesa, F. J., Guridi, J., Marin, C., & Rodríguez, M. (2008). Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(S3).

- Olanow, C. W., & Brundin, P. (2013). Parkinson's Disease and Alpha Synuclein: Is Parkinson's Disease a Prion-Like Disorder?. *Movement Disorders*, 28(1), 31-40.
- Olson, C. R., & Gettner, S. N. (1995). Object-centered direction selectivity in the macaque supplementary eye field. *Science*, 269(5226), 985-988.
- Olson, C. R., Gettner, S. N., Ventura, V., Carta, R., & Kass, R. E. (2000). Neuronal activity in macaque supplementary eye field during planning of saccades in response to pattern and spatial cues. *Journal of Neurophysiology*, 84(3), 1369-1384.
- Olson, C. R., & Tremblay, L. (2000). Macaque supplementary eye field neurons encode object-centered locations relative to both continuous and discontinuous objects. *Journal of Neurophysiology*, 83(4), 2392-2411.
- Owen, A. M., Doyon, J., Dagher, A., Sadikot, A., & Evans, A. C. (1998). Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET. Implications for higher cortical functions. *Brain: a journal of neurology*, 121(5), 949-965.
- Owen, A. M., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Summers, B. A., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (1995). Dopamine-dependent frontostriatal planning deficits in early Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 9(1), 126-140.
- Palmer, J., Huk, A. C., & Shadlen, M. N. (2005). The effect of stimulus strength on the speed and accuracy of a perceptual decision. *Journal of vision*, 5(5), 376-404.
- Paolo, A. M., Tröster, A. I., Blackwell, K. T., Koller, W. C., & Axelrod, B. N. (1996). Utility of a Wisconsin Card Sorting Test short form in persons with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 18(6), 892-897.
- Paxton, J. L., Barch, D. M., Racine, C. A., & Braver, T. S. (2007). Cognitive control, goal maintenance, and prefrontal function in healthy aging. *Cerebral cortex*, 18(5), 1010-1028.
- Payne, J. W. (1976). Task complexity and contingent processing in decision making: An information search and protocol analysis. *Organizational behavior and human performance*, 16(2), 366-387.
- Payne, J. W., Bettman, J. R., & Johnson, E. J. (1988). Adaptive strategy selection in decision making. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 14(3), 534-552.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of neurology*, 56(3), 303-308.

- Petrides, M. (2000). The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. *Experimental brain research*, 133(1), 44-54.
- Pierrot-Deseilligny, C., Milea, D., & Müri, R. M. (2004). Eye movement control by the cerebral cortex. *Current opinion in neurology*, 17(1), 17-25.
- Pierrot-Deseilligny, C. H., Müri, R. M., Nyffeler, T., & Milea, D. (2005). The role of the human dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behavior. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1039(1), 239-251.
- Pierrot-Deseilligny, C., Müri, R. M., Ploner, C. J., Gaymard, B., Demeret, S., & Rivaud-Pechoux, S. (2003). Decisional role of the dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behaviour. *Brain*, 126(6), 1460-1473.
- Pierrot-Deseilligny, C. H., Rivaud, S., Gaymard, B., & Agid, Y. (1991). Cortical control of reflexive visually-guided saccades. *Brain*, 114(3), 1473-1485.
- Pierrot-Deseilligny, C., Rivaud, S., Gaymard, B., Müri, R., & Vermersch, A. I. (1995). Cortical control of saccades. *Annals of neurology*, 37(5), 557-567.
- Pinkhardt, E. H., & Kassubek, J. (2011). Ocular motor abnormalities in Parkinsonian syndromes. *Parkinsonism & related disorders*, 17(4), 223-230.
- Ploner, C. J., Rivaud-Péchéoux, S., Gaymard, B. M., Agid, Y., & Pierrot-Deseilligny, C. (1999). Errors of memory-guided saccades in humans with lesions of the frontal eye field and the dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of neurophysiology*, 82(2), 1086-1090.
- Polymeropoulos, M. H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S. E., Dehejia, A., Dutra, A., ... & Stenroos, E. S. (1997). Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *science*, 276(5321), 2045-2047.
- Posner, M.I. (1980). Orienting of attention. *Quarterly journal of experimental psychology*, 32(1), 3-25.
- Posner, M.I., & DiGirolamo, G. J. (2000). Cognitive neuroscience: origins and promise. *Psychological bulletin*, 126(6), 873-889.
- Posner, M.I., & Snyder, C.R.R. (1975). Attention and cognitive control. In R.L. Solso (Ed.), *Information processing and cognition*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Postle, B. R., & D'Esposito, M. (1999). Dissociation of human caudate nucleus activity in spatial and nonspatial working memory: an event-related fMRI study. *Cognitive Brain Research*, 8(2), 107-115.

- Priyadarshi, A., Khuder, S. A., Schaub, E. A., & Shrivastava, S. (2000). A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicity*, *21*, 435-440.
- Purcell, B. A., Weigand, P. K., & Schall, J. D. (2012). Supplementary eye field during visual search: salience, cognitive control, and performance monitoring. *Journal of Neuroscience*, *32*(30), 10273-10285.
- Rabbitt, P. (1997). Introduction: Methodologies and models in the study of executive function. *Methodology of frontal and executive function*, 1-38.
- Rayner, K. (1998). Eye movements in reading and information processing: 20 years of research. *Psychological bulletin*, *124*(3), 372-422.
- Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1994). A selective and critical review of neuropsychological deficits and the frontal lobes. *Neuropsychology review*, *4*(3), 161-198.
- Reuter, B., Jäger, M., Bottlender, R., & Kathmann, N. (2007). Impaired action control in schizophrenia: the role of volitional saccade initiation. *Neuropsychologia*, *45*(8), 1840-1848.
- Revonsuo, A. N. T. T. I., Portin, R., Koivikko, L., Rinne, J. O., & Rinne, U. K. (1993). Slowing of Information Processing in Parkinson' s Disease. *Brain and cognition*, *21*(1), 87-110.
- Riccio, C. A., Hall, J., Morgan, A., Hynd, G. W., Gonzalez, J. J., & Marshall, R. M. (1994). Executive function and the Wisconsin Card Sorting Test: Relationship with behavioral ratings and cognitive ability. *Developmental Neuropsychology*, *10*(3), 215-229.
- Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E. A., & Nieuwenhuis, S. (2004). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *science*, *306*(5695), 443-447.
- Riddoch, M. J., Chechlacz, M., Mevorach, C., Mavritsaki, E., Allen, H., & Humphreys, G. W. (2010). The neural mechanisms of visual selection: the view from neuropsychology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1191*(1), 156-181.
- Rivaud-Pechoux, S., Vidailhet, M., Brandel, J. P., & Gaymard, B. (2006). Mixing pro-and antisaccades in patients with parkinsonian syndromes. *Brain*, *130*(1), 256-264.
- Robinson, D. A. (1972). Eye movements evoked by collicular stimulation in the alert monkey. *Vision research*, *12*(11), 1795-1808.
- Roitman, J. D., & Shadlen, M. N. (2002). Response of neurons in the lateral intraparietal area during a combined visual discrimination reaction time task. *Journal of neuroscience*, *22*(21), 9475-9489.
- Royall, D. R., Lauterbach, E. C., Cummings, J. L., Reeve, A., Rummans, T. A., Kaufer, D. I., ... & Coffey, C. E. (2002). Executive control function: a review of its promise and challenges

for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 14(4), 377-405.

Rubia, K., Russell, T., Overmeyer, S., Brammer, M. J., Bullmore, E. T., Sharma, T., ... & Taylor, E. (2001). Mapping motor inhibition: conjunctive brain activations across different versions of go/no-go and stop tasks. *Neuroimage*, 13(2), 250-261.

Rubin, D. C. (1999). Frontal-striatal circuits in cognitive aging: evidence for caudate involvement. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 6(4), 241-259.

Ruff, C. C., Bestmann, S., Blankenburg, F., Bjoertomt, O., Josephs, O., Weiskopf, N., ... & Driver, J. (2007). Distinct causal influences of parietal versus frontal areas on human visual cortex: evidence from concurrent TMS-fMRI. *Cerebral cortex*, 18(4), 817-827.

Salthouse, T. A. (2005). Relations between cognitive abilities and measures of executive functioning. *Neuropsychology*, 19(4), 532-545.

Samuel, M., Ceballos-Baumann, A. O., Blin, J., Uema, T., Boecker, H., Passingham, R. E., & Brooks, D. J. (1997). Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. *Brain: a journal of neurology*, 120(6), 963-976.

Sanchez-Cubillo, I., Perianez, J. A., Adrover-Roig, D., Rodriguez-Sanchez, J. M., Rios-Lago, M., Tirapu, J. E. E. A., & Barcelo, F. (2009). Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(3), 438-450.

Sato, T. R., & Schall, J. D. (2003). Effects of stimulus-response compatibility on neural selection in frontal eye field. *Neuron*, 38(4), 637-648.

Satake, W., Nakabayashi, Y., Mizuta, I., Hirota, Y., Ito, C., Kubo, M., ... & Tomiyama, H. (2009). Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. *Nature genetics*, 41(12), 1303-1307.

Sauseng, P., Klimesch, W., Schabus, M., & Doppelmayr, M. (2005). Fronto-parietal EEG coherence in theta and upper alpha reflect central executive functions of working memory. *International Journal of Psychophysiology*, 57(2), 97-103.

Sawamoto, N., Honda, M., Hanakawa, T., Fukuyama, H., & Shibasaki, H. (2002). Cognitive slowing in Parkinson's disease: a behavioral evaluation independent of motor slowing. *Journal of Neuroscience*, 22(12), 5198-5203.

- Sawamoto, N., Piccini, P., Hotton, G., Pavese, N., Thielemans, K., & Brooks, D. J. (2008). Cognitive deficits and striato-frontal dopamine release in Parkinson's disease. *Brain*, *131*(5), 1294-1302.
- Schall, J. D. (2001). Neural basis of deciding, choosing and acting. *Nature Reviews Neuroscience*, *2*(1), 33-42.
- Schall, J. D. (2002). The neural selection and control of saccades by the frontal eye field. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, *357*(1424), 1073-1082.
- Schall, J. D., Morel, A., & Kaas, J. H. (1993). Topography of supplementary eye field afferents to frontal eye field in macaque: implications for mapping between saccade coordinate systems. *Visual neuroscience*, *10*(2), 385-393.
- Schiller, P. H., Sandell, J. H., & Maunsell, J. H. (1987). The effect of frontal eye field and superior colliculus lesions on saccadic latencies in the rhesus monkey. *Journal of neurophysiology*, *57*(4), 1033-1049.
- Schlag-Rey, M., Amador, N., Sanchez, H., & Schlag, J. (1997). Antisaccade performance predicted by neuronal activity in the supplementary eye field. *Nature*, *390*(6658), 398-401.
- Schlag-Rey, M., Schlag, J., & Dassonville, P. (1992). How the frontal eye field can impose a saccade goal on superior colliculus neurons. *Journal of Neurophysiology*, *67*(4), 1003-1005.
- Schneider, W., & Shiffrin, R. M. (1977). Controlled and automatic human information processing: I. Detection, search, and attention. *Psychological review*, *84*(1), 1-66.
- Schrag, A., Jahanshahi, M., & Quinn, N. (2000). What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *69*(3), 308-312.
- Seo, H., & Lee, D. (2009). Behavioral and neural changes after gains and losses of conditioned reinforcers. *Journal of Neuroscience*, *29*(11), 3627-3641.
- Shallice, T. (1988). *From neuropsychology to mental structure*. Cambridge University Press.
- Sheridan, M. A., Hinshaw, S., & D'esposito, M. (2007). Efficiency of the prefrontal cortex during working memory in attention -deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *46*(10), 1357-1366.
- Shiffrin, R. M., & Schneider, W. (1977). Controlled and automatic human information processing: II. Perceptual learning, automatic attending and a general theory. *Psychological review*, *84*(2), 127-190.

- Simon-Sanchez, J., Schulte, C., Bras, J. M., Sharma, M., Gibbs, J. R., Berg, D., ... & Krüger, R. (2009). Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nature genetics*, *41*(12), 1308-1312.
- Smith, T. J., & Henderson, J. M. (2011). Looking back at Waldo: Oculomotor inhibition of return does not prevent return fixations. *Journal of Vision*, *11*(1), 1-11.
- Smith, A. D., Hood, B. M., & Gilchrist, I. D. (2008). Visual search and foraging compared in a large-scale search task. *Cognitive processing*, *9*(2), 121-126.
- So, N. Y., & Stuphorn, V. (2010). Supplementary eye field encodes option and action value for saccades with variable reward. *Journal of Neurophysiology*, *104*(5), 2634-2653.
- Sommer, M. A., & Wurtz, R. H. (2000). Composition and topographic organization of signals sent from the frontal eye field to the superior colliculus. *Journal of Neurophysiology*, *83*(4), 1979-2001.
- Sommer, M. A., & Wurtz, R. H. (2004). What the brain stem tells the frontal cortex. I. Oculomotor signals sent from superior colliculus to frontal eye field via mediodorsal thalamus. *Journal of neurophysiology*, *91*(3), 1381-1402.
- Somsen, R. J. (2007). The development of attention regulation in the Wisconsin Card Sorting Task. *Developmental science*, *10*(5), 664-680.
- Shadlen, M. N., & Newsome, W. T. (1996). Motion perception: seeing and deciding. *Proceedings of the national academy of sciences*, *93*(2), 628-633.
- Shadlen, M. N., & Newsome, W. T. (2001). Neural basis of a perceptual decision in the parietal cortex (area LIP) of the rhesus monkey. *Journal of neurophysiology*, *86*(4), 1916-1936.
- Sharpe, M. H. (1990). Distractibility in early Parkinson's disease. *Cortex*, *26*(2), 239-246.
- Shulman, G. L., Fiez, J. A., Corbetta, M., Buckner, R. L., Miezin, F. M., Raichle, M. E., & Petersen, S. E. (1997). Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in cerebral cortex. *Journal of cognitive neuroscience*, *9*(5), 648-663.
- Silver, M. R., Grossberg, S., Bullock, D., Histed, M. H., & Miller, E. K. (2012). A neural model of sequential movement planning and control of eye movements: Item-order-rank working memory and saccade selection by the supplementary eye fields. *Neural Networks*, *26*, 29-58.
- Statistique Canada. (2015). Série de documents de travail de la recherche sur la santé, produit no82-003-X au catalogue de Statistique Canada, Ottawa, Ontario. <https://www.statcan.gc.ca/pub/82-003-x/2014011/article/14112-fra.htm> (site consulté le 3 mai 2018). Vol. 25 no 11.

- Starkstein, S. E., Mayberg, H. S., Leiguarda, R., Preziosi, T. J., & Robinson, R. G. (1992). A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *55*(5), 377-382.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, *18*(6), 643-662.
- Stuphorn, V., Brown, J. W., & Schall, J. D. (2009). Role of supplementary eye field in saccade initiation: executive, not direct, control. *Journal of neurophysiology*, *103*(2), 801-816.
- Stuss, D. T., Levine, B., Alexander, M. P., Hong, J., Palumbo, C., Hamer, L., ... & Izukawa, D. (2000). Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with focal frontal and posterior brain damage: effects of lesion location and test structure on separable cognitive processes. *Neuropsychologia*, *38*(4), 388-402.
- Sugrue, L. P., Corrado, G. S., & Newsome, W. T. (2005). Choosing the greater of two goods: neural currencies for valuation and decision-making. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*(5), 363-375.
- Sullivan, E. V., Mathalon, D. H., Zipursky, R. B., Kersteen-Tucker, Z., Knight, R. T., & Pfefferbaum, A. (1993). Factors of the Wisconsin Card Sorting Test as measures of frontal-lobe function in schizophrenia and in chronic alcoholism. *Psychiatry research*, *46*(2), 175-199.
- Tales, A., Muir, J., Jones, R., Bayer, A., & Snowden, R. J. (2004). The effects of saliency and task difficulty on visual search performance in ageing and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *42*(3), 335-345.
- Tatler, B. W., & Hutton, S. B. (2007). Trial by trial effects in the antisaccade task. *Experimental brain research*, *179*(3), 387-396.
- Thompson, K. G., Biscoe, K. L., & Sato, T. R. (2005). Neuronal basis of covert spatial attention in the frontal eye field. *Journal of Neuroscience*, *25*(41), 9479-9487.
- Torta, D. M. E., Castelli, L., Zibetti, M., Lopiano, L., & Geminiani, G. (2009). On the role of dopamine replacement therapy in decision-making, working memory, and reward in Parkinson's disease: does the therapy-dose matter?. *Brain and cognition*, *71*(2), 84-91.
- Tranel, D., Anderson, S. W., & Benton, A. (1994). Development of the concept of "executive functions" and its relationship to the frontal lobes. In F. Boller & H. Spinnler (Eds.), *Handbook of neuropsychology: Vol. 9, Section 12. The frontal lobes* (pp. 123-149). New York, NY: Academic Press.
- Treisman, A. M., & Gelade, G. (1980). A feature-integration theory of attention. *Cognitive psychology*, *12*(1), 97-136.

- Treisman, A., & Souther, J. (1985). Search asymmetry: A diagnostic for preattentive processing of separable features. *Journal of Experimental Psychology: General*, *114*(3), 285-310.
- Troscianko, T., & Calvert, J. (1993). Impaired parallel visual search mechanisms in Parkinson's disease: implications for the role of dopamine in visual attention. *Clinical vision sciences*, *8*(3), 281-287.
- Trujillo, J. P., Gerrits, N. J., Vriend, C., Berendse, H. W., van den Heuvel, O. A., & van der Werf, Y. D. (2015). Impaired planning in Parkinson's disease is reflected by reduced brain activation and connectivity. *Human brain mapping*, *36*(9), 3703-3715.
- Uc, E. Y., Rizzo, M., Anderson, S. W., Sparks, J., Rodnitzky, R. L., & Dawson, J. D. (2006). Impaired visual search in drivers with Parkinson's disease. *Annals of neurology*, *60*(4), 407-413.
- Umeno, M. M., & Goldberg, M. E. (1997). Spatial processing in the monkey frontal eye field. I. Predictive visual responses. *Journal of neurophysiology*, *78*(3), 1373-1383.
- Upton, D. J., Bishara, A. J., Ahn, W. Y., & Stout, J. C. (2011). Propensity for risk taking and trait impulsivity in the Iowa Gambling Task. *Personality and individual differences*, *50*(4), 492-495.
- Vanderhasselt, M. A., De Raedt, R., Baeken, C., Leyman, L., & D'haenen, H. (2006). The influence of rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex on Stroop task performance. *Experimental brain research*, *169*(2), 279-282.
- Van Hilten, J. J., Braat, E. A. M., Van der Velde, E. A., Middelkoop, H. A. M., Van Dijk, J. G., Ligthart, G. J., & Roos, R. A. C. (1995). Hypokinesia in Parkinson's disease: influence of age, disease severity, and disease duration. *Movement disorders*, *10*(4), 424-432.
- Van Koningsbruggen, M. G., Pender, T., Machado, L., & Rafal, R. D. (2009). Impaired control of the oculomotor reflexes in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *47*(13), 2909-2915.
- Van Schouwenburg, M. R., den Ouden, H. E., & Cools, R. (2010). The human basal ganglia modulate frontal-posterior connectivity during attention shifting. *Journal of Neuroscience*, *30*(29), 9910-9918.
- Van Stockum, S., MacAskill, M., Anderson, T., & Dalrymple-Alford, J. (2008). Don't look now or look away: Two sources of saccadic disinhibition in Parkinson's disease?. *Neuropsychologia*, *46*(13), 3108-3115.
- Van Stockum, S., MacAskill, M. R., Myall, D., & Anderson, T. J. (2011). A perceptual discrimination task abnormally facilitates reflexive saccades in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, *33*(11), 2091-2100.

- Walker, M. F., Fitzgibbon, E. J., & Goldberg, M. E. (1995). Neurons in the monkey superior colliculus predict the visual result of impending saccadic eye movements. *Journal of neurophysiology*, 73(5), 1988-2003.
- Walton, M. E., Devlin, J. T., & Rushworth, M. F. (2004). Interactions between decision making and performance monitoring within prefrontal cortex. *Nature neuroscience*, 7(11), 1259-1265.
- Wardak, C., Ibos, G., Duhamel, J. R., & Olivier, E. (2006). Contribution of the monkey frontal eye field to covert visual attention. *Journal of Neuroscience*, 26(16), 4228-4235.
- Watamaniuk, S. N., & Sekuler, R. (1992). Temporal and spatial integration in dynamic random-dot stimuli. *Vision research*, 32(12), 2341-2347.
- West, R., & Moore, K. (2005). Adjustments of cognitive control in younger and older adults. *Cortex*, 41(4), 570-581.
- Wolfe, J. M. (2003). Moving towards solutions to some enduring controversies in visual search. *Trends in cognitive sciences*, 7(2), 70-76.
- Wolfe, J. M., Butcher, S. J., Lee, C., & Hyle, M. (2003). Changing your mind: on the contributions of top-down and bottom-up guidance in visual search for feature singletons. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 29(2), 483-502.
- Wood-Kaczmar, A., Gandhi, S., & Wood, N. W. (2006). Understanding the molecular causes of Parkinson's disease. *Trends in molecular medicine*, 12(11), 521-528.
- Woodman, G. F., & Luck, S. J. (2004). Visual search is slowed when visuospatial working memory is occupied. *Psychonomic bulletin & review*, 11(2), 269-274.
- Wout, M.V., Kahn, R. S., Sanfey, A. G., & Aleman, A. (2005). Repetitive transcranial magnetic stimulation over the right dorsolateral prefrontal cortex affects strategic decision-making. *Neuroreport*, 16(16), 1849-1852.
- Wu, M. T., Tang, P. F., Goh, J. O., Chou, T. L., Chang, Y. K., Hsu, Y. C., ... & Chiu, M. J. (2018). Task-Switching Performance Improvements After Tai Chi Chuan Training Are Associated With Greater Prefrontal Activation in Older Adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10(280), 1-17.
- Wurtz, R. H., & Albano, J. E. (1980). Visual-motor function of the primate superior colliculus. *Annual review of neuroscience*, 3(1), 189-226.
- Yip, S. W., Sacco, K. A., George, T. P., & Potenza, M. N. (2009). Risk/reward decision-making in schizophrenia: a preliminary examination of the influence of tobacco smoking and

relationship to Wisconsin Card Sorting Task performance. *Schizophrenia research*, 110(1), 156-164.

Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., & Mattis, P. (2003). A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cognitive and behavioral neurology*, 16(4), 193-210.

Zhang, M., & Barash, S. (2000). Neuronal switching of sensorimotor transformations for antisaccades. *Nature*, 408(6815), 971-975.

Zhou, X., Zhu, D., King, S. G., Lees, C. J., Bennett, A. J., Salinas, E., ... & Constantinidis, C. (2016). Behavioral response inhibition and maturation of goal representation in prefrontal cortex after puberty. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(12), 3353-3358.

Appendix 1

S3.1 File. Participant dataset with mean performance.

Subject ID	Age (y)	MoCA	MMSE	Pro ER (%)	Anti ER (%)	Pro SRT (ms)	Anti SRT (ms)	Memory % correct	Pop-out ST (ms)	Serial ST (ms)	DT (ms)
1	21	90,91	740,65	1111,65	1218,75
2	22	.	.	3	15,79	243	310	91,61	697,61	1063,86	1385,22
3	23	.	.	0	26,67	189	306	86,18	622,1	807,18	1324,25
4	27	.	.	7	28,57	236	321	92,2	771,84	1156,93	1080,38
5	26	85,71	660,32	1119,4	2114,45
6	22	.	.	5	6,06	258	337	94	.	1083,2	860,75
7	21	.	.	8	10	335	315	83,33	567,01	961,55	1215,41
8	37	87,64	448,75	815,25	813,61
9	21	.	.	3	3,45	207	298	88,13	735,86	1143,8	806,06
10	21	76,11	463,98	928,25	866,43
11	24	.	.	0	5,56	352	410	95,68	788,47	1268,87	1030,38
12	28	.	.	17	10,26	316	376	89,17	699,84	1213,21	1529,81
13	22	.	.	8	23,08	248	381	85	645,19	1548,79	1107,98
14	20	.	.	5	8,82	270	306	84,77	693,62	1216,83	1152,75
15	21	.	.	3	31,03	258	387	86,79	983,25	1375	1528,41
16	22	.	.	7	4,76	210	272	95,74	777,23	1143,65	900,17
17	22	.	.	5	13,89	219	322	91,98	584,2	958,87	749,82
18	21	.	.	10	18,18	238	478	91,88	769,83	1753,65	1622,1
19	20	.	.	31	57,69	206	248	83,23	641,12	1332,23	1013,53

20	21	.	.	0	3,03	194	233	92,59	591,51	797,61	2027,97
21	21	.	.	5	19,05	161	192	95,63	509,95	792,6	890,29
22	21	.	.	3	2,94	166	248	87,23	763,84	897,81	.
23	19	.	.	0	25,71	208	312	88,68	431,84	749,77	627,59
24	21	.	.	5	18,75	202	266	86,54	445,16	721,59	606,92
25	22	.	.	5	8,33	241	294	92,5	484,57	801,62	853,77
26	22	.	.	0	17,65	279	372	82,35	527,41	1077,12	839,5
27	22	.	.	0	25,81	145	245	94	720,3	1282,11	1527,3
28	24	.	.	4	0	259	276	78,57	528,29	1109,15	909,42
29	22	.	.	6	10	211	255	92,09	664,93	931,6	1055,55
30	19	.	.	0	17,65	137	218	89,81	563,11	874,19	577,79
31	19	.	.	0	27,27	265	365	87,5	647,14	1095,33	957,07
32	24	.	.	6	24,24	490	500	91,78	579,81	983,04	1064,73
33	33	.	.	0	19,44	159	248	80,89	609,11	849,08	617,74
34	22	77,62	544,3	836,42	1218,13
PD patients											
1	77	25	30	0	66,67	294	575	61,39	1198,13	1965,58	1962,34
2	69	25	30	79,34	1518,96	2661,59	3071,88
3	69	25	28	4	16,67	269	432	87,34	1012,58	1443,44	1020,4
4	85	27	29	6	25,64	253	412	77,78	913,94	1809,85	1181,74
5	59	25	30	2	23,4	236	378	83,95	636,41	962,1	1448,59
6	69	29	28	0	5,88	284	362	84,38	670	1639,75	1005,08
7	54	23	25	0	83,64	229	541	77,02	929,53	1885,74	2173,61
8	62	26	28	0	1,75	205	271	83,95	686,61	1456,54	1165,24
9	54	25	30	2	7,41	227	252	86,42	831,63	1353,4	918,88
10	69	27	30	0	14,55	239	316	85,16	828,27	1731,98	1182,67
11	53	28	30	0	0	197	256	84,87	711,58	1435,75	1173,06

12	74	29	30	0	39,29	204	267	80,65	833,74	1429,6	977,78
13	64	28	30	5	20	274	268	87,5	880,79	1605,04	837,03
14	67	28	30	78,95	.	.	3050,52
15	74	23	28	56,04	1349,74	2657,88	2243,45
16	66	23	29	33	73,33	335	343	69,81	1076,51	2088,45	1561,21
17	66	27	29	79,25	807,75	1886,92	1377,23
18	68	23	27	0	38,46	318	454	62,63	.	2235,56	2284,2
19	70	26	30	0	40,63	251	360	87,04	778,36	1461,57	1597,5
20	79	28	30	60,19	1346,85	2050,19	3252,52

Older adults

1	56	30	29	13	16,22	263	311	76,47	691,87	1218,26	1227,45
2	63	29	29	8	17,14	172	246	91,98	748,07	1245,4	896,57
3	71	25	30	7	40	292	431	81,88	834,56	1525,9	1431,13
4	53	29	29	3	3,2	196	231	85,8	650,89	1031,34	1104
5	68	29	30	0	20	226	309	80,75	702,06	1673,75	824,68
6	67	29	29	86,88	695,43	979,95	1242,44
7	65	25	30	0	68,18	259	398	77,02	679,71	1262,4	1173,72
8	68	27	30	0	54,29	213	333	80,29	719,68	1489,77	1066,15
9	69	27	25	3	20,59	259	322	81,25	807,81	1755,67	1527,78
10	52	30	29	22	23,68	237	311	87,65	822,58	1466,45	1580,42
11	61	24	25	0	3,23	156	250	78,62	720,72	1745,61	889,66
12	66	27	29	11	12	291	377	79,38	668,31	1160,24	875,44
13	73	30	29	9	5,26	362	303	80,25	756,49	1620,68	962,75
14	63	30	30	0	52,38	226	452	88,27	730,91	1628,54	2131,98
15	72	30	26	0	50	205	331	83,33	738,6	1539,18	1029,89
16	83	27	27	0	22,64	390	557	83,33	945,92	1661,94	1117
17	58	29	27	4	32	182	355	78,88	852,42	1581,07	787,41

18	60	30	29	0	6,67	263	292	82,72	658,97	1108,21	1482
19	75	24	27	2	17,39	199	275	85,09	611,75	1261,64	800,89
20	59	30	30	0	68,42	213	456	79,63	695,69	1144,93	1054,2
21	60	30	28	51	47,37	210	256	82,1	717,58	1072,59	1232,23
22	81	24	26	0	91,3	327	526	67,52	.	.	2806,18

Data shows mean per participant. Missing or non-applicable data is indicated by a dot. Anti, anti-saccade; DT, decision time, ER, error rate; MoCA, Montreal cognitive assessment; MMSE, Mini- Mental State examination; ms; milliseconds; pro, pro-saccade; SRT, saccade reaction time; ST, search time; y, year.