

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

**Évaluation des mécanismes d'inhibition dans le Trouble cognitif  
léger et la Maladie d'Alzheimer**

par

Sara Bélanger

Département de psychologie

Faculté des Arts et Sciences

Option Neuropsychologie Recherche/Intervention

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de

Philosophae Doctor (Ph.D.) en psychologie

Janvier 2009

© Sara Bélanger, 2009

Université de Montréal

Faculté des études supérieures



**Cette thèse intitulée :**

**Évaluation des mécanismes d'inhibition dans le Trouble cognitif  
léger et la Maladie d'Alzheimer**

**présentée par :**

**Sara Bélanger**

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

**Président rapporteur : \_\_\_\_\_**

**Directrice de recherche : \_\_\_\_\_**

**Examineur interne : \_\_\_\_\_**

**Examineur externe : \_\_\_\_\_**

**Représentant du doyen de la FAS : \_\_\_\_\_**

## SOMMAIRE

Le Trouble cognitif léger suscite un intérêt grandissant au sein de la communauté scientifique et clinique. En effet, ce syndrome, qui se définit par des difficultés cognitives présentes chez les personnes âgées et objectivées à l'évaluation neuropsychologique, sans toutefois être d'une sévérité équivalente à celles retrouvées dans la démence, est un facteur de risque significatif vers la conversion, dans un avenir plus ou moins rapproché, à la Maladie d'Alzheimer (MA). Les personnes atteintes de TCL sont donc des personnes ciblées pour l'implémentation de traitements pour l'instant palliatifs, dont l'efficacité est accrue lorsqu'ils sont administrés tôt dans le décours de la maladie. Ainsi, plusieurs travaux s'attachent présentement à raffiner le diagnostic des personnes avec TCL et à l'identifier celles qui sont le plus à risque de décliner cognitivement et de convertir vers une démence.

Les travaux de cette thèse visent à explorer les caractéristiques cognitives, soit les déficits de l'inhibition, qui pourraient être présents chez les personnes avec TCL, puisque ces atteintes figurent parmi les déficits exécutifs les plus prégnants chez les personnes atteintes de la MA. Dans un premier temps, les connaissances relatives au TCL, à la MA, aux principaux modèles de l'inhibition et aux atteintes retrouvées dans le TCL et la MA sont exposées (Chapitre 1 et Chapitre 2). Ensuite, les études réalisées dans le cadre de cette thèse seront présentées. Afin d'étudier les atteintes de l'inhibition dans le TCL et la MA, nous avons adapté des paradigmes souvent employés pour mesurer les capacités d'inhibition, afin de les rendre plus spécifiques et sensibles aux atteintes de ces mécanismes. Pour ce faire, nous avons dans un premier temps développé une adaptation informatisée de la tâche de Hayling (Chapitre 3), dans laquelle les essais appartenant à chacune des conditions sont présentés de façon non-bloquée afin de forcer les participants à

solliciter leurs capacités d'inhibition sémantique. Dans un deuxième temps, nous avons utilisé une tâche de Stroop contenant des proportions différentes d'items congruents (0 et 75%; Chapitre 4), afin d'étudier deux mécanismes contribuant à l'efficacité de l'inhibition, soit la résistance à l'interférence et la capacité de maintien du but de la tâche lorsqu'un but plus automatique/rapide est renforcé. L'informatisation de ces deux tâches a permis d'obtenir des mesures précises des temps de réaction pour chacun des items. Toutes deux ont été administrées à des groupes de participants jeunes et âgés en santé, avec TCL et finalement atteints de la MA.

Les principaux résultats mettent en lumière chez les personnes avec TCL des atteintes supérieures à celles retrouvées dans le vieillissement normal, mais moins aiguës que dans la MA, ce pour l'ensemble de ces mécanismes. Par ailleurs, l'étude employant une adaptation de la tâche de Hayling a permis d'identifier que la mesure des déficits de l'inhibition sémantique peut se révéler utile dans la prédiction du déclin cognitif et de la conversion à la MA à l'intérieur de 2 ans. Les implications de ces résultats, ainsi que des limites de ces études, sont discutées (Chapitre 5).

Mots clés : Inhibition, Trouble cognitif léger, Maladie d'Alzheimer, vieillissement, fonctions exécutives, Hayling, Stroop

## ABSTRACT

In recent year, Mild cognitive impairment (MCI) has inspired tremendous interest from the research and clinical communities. A key factor in the explosion of attention is that it represents a major risk factor toward the development of Alzheimer's disease (AD). MCI is hallmarked by cognitive difficulties in older individuals, as confirmed by neuropsychological evaluation, which do not reach the severity of those found in dementia, and as such are otherwise below the clinical threshold. Persons with MCI are thus targeted for the implementation of treatments, so far palliative, whose efficacy partly depends upon their early introduction in the course of the disease. Consequently, many studies are presently aimed at providing more precise diagnostic criteria for persons with MCI and at identifying those who are at a higher risk of converting to dementia.

The studies in this thesis aim to identify cognitive characteristics, such as inhibition deficits, that could be present in persons with MCI, given that this type of impairment is one of the most important among executive deficits found in persons suffering from AD. First, knowledge concerning MCI, AD, the main theoretical inhibition models and the impairments in MCI and AD are presented (Chapter 1 and 2). Then, the core studies composing this thesis are presented. In order to study the inhibition impairments in MCI and AD, we have adapted paradigms that are often used to measure inhibitory capacities. This was done to make those tasks more specific and sensitive to impairments of those mechanisms. To do so, we developed a computerised version of the Hayling task (Chapter 3). In this version, trials from each condition were unblocked in order to force participants to rely on semantic inhibition. Then, we used a Stroop task comprised of different proportions of congruent items (0 and 75%; Chapter 4). This was designed to distinguish

between the ability to resist interference and goal maintenance capacities, two mechanisms contributing to inhibition efficiency. Computerization of both tasks allowed obtaining precise measures of reaction times, for each trial. Both were administered to groups of healthy young and older participants, as well as groups of MCI and AD participants.

The main results revealed greater impairments in participants with MCI than in healthy older adults for all inhibitory mechanisms. Those impairments were however less severe than the ones found among the AD group. Furthermore, our study using the adapted Hayling paradigm indicated that semantic inhibition impairments may have predictive value regarding future cognitive decline or conversion to AD within the typical 2 year window. These results are discussed in terms of their implications and limitations (Chapter 5).

Keywords: Inhibition, Mild cognitive impairment, Alzheimer's Disease, aging, executive functions, Hayling, Stroop

## TABLE DES MATIÈRES

<b>Sommaire</b> .....	iii
<b>Liste des tableaux</b> .....	ix
<b>Liste des figures</b> .....	x
<b>Liste des abréviations</b> .....	xii
<b>Remerciements</b> .....	xiii
<b>CHAPITRE 1 Introduction générale</b> .....	<b>1</b>
1.1 La Maladie d'Alzheimer et le Trouble cognitif léger .....	4
1.1.1 La Maladie d'Alzheimer .....	4
1.1.2 Le Trouble cognitif léger .....	5
- Historique et évolution du concept .....	5
- Définition actuelle .....	6
1.1.3 Étiologie de la MA et du TCL : aspects neuropathologiques et génétiques .....	7
1.1.4 Atteintes neuropsychologiques dans la MA et le TCL .....	10
- Caractéristiques neuropsychologiques du TCL .....	11
- L'importance des mesures neuropsychologiques.....	12
1.2 L'inhibition .....	14
1.2.1 Les modèles de l'inhibition .....	14
- Taxonomie de l'inhibition proposée par Nigg .....	15
- Le modèle de contrôle de l'action de Norman et Shallice .....	16
- L'inhibition selon Hasher et Zacks : un rôle central au sein du fonctionnement exécutif .....	17
- Apport de Miyake et collaborateurs .....	18
1.2.2 L'inhibition dans le vieillissement normal et pathologique...	19



- L'inhibition dans le vieillissement normal .....	19
- Atteintes de l'inhibition dans la MA .....	21
- Atteintes exécutives et de l'inhibition dans le TCL .....	22
<b>1.3 Objectifs et hypothèses de recherche .....</b>	<b>25</b>
1.3.1 Article 2 : Étude de l'inhibition sémantique dans le TCL et la MA, réalisée à l'aide d'une adaptation de la tâche de Hayling.....	27
1.3.2 Article 3 : Investigation des mécanismes d'inhibition dans le TCL et la MA; l'effet de congruence dans la tâche de Stroop .....	28
 <b>CHAPITRE 2 Article n° 1 .....</b>	<b>30</b>
Dysfonctions de la mémoire de travail et du contrôle de l'attention dans la Maladie d'Alzheimer. Belleville, S. & Bélanger, S. Dans C. Belin, A.-M. Ergis, O. Moreaud (Eds). <u>Actualités sur les démences: aspects cliniques et neuropsychologiques</u> . Marseille: Solal., p. 35-50. (2006)	
 <b>CHAPITRE 3 Article n° 2 .....</b>	<b>85</b>
Semantic inhibition impairment in Mild Cognitive Impairment: a distinctive feature of up-coming cognitive decline? Bélanger, S. & Belleville, S. <i>Neuropsychologia</i> .	
 <b>CHAPITRE 4 Article n° 3 .....</b>	<b>140</b>
Inhibition impairments in Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment and healthy aging: effect of congruency proportion in a Stroop task. Bélanger, S., Belleville, S. & Gauthier, S. <i>Neuropsychology</i> .	
 <b>CHAPITRE 5 Discussion générale .....</b>	<b>193</b>
5.1 Rappel des objectifs expérimentaux, des principaux résultats et des retombées cliniques .....	194
5.2 Impacts des déficits d'inhibition chez les personnes répondant aux critères du TCL .....	205
5.2.1 Les impacts fonctionnels .....	205
5.2.2 Les approches de traitement .....	206
5.2.3 Identification diagnostique .....	209
5.2.4 Corrélats neuroanatomiques .....	210
5.3 Limites et perspectives futures .....	211
5.4 Références .....	215

## Liste des tableaux

### CHAPITRE 3

Table I. Demographic and clinical characteristics of participants.

Table II. Number and percentage of errors in each condition.

Table III. Individual pattern of performance of Stable and Decliner MCI on Score and RTs in the Inhibition Condition.

### CHAPITRE 4

Table I. Demographic and clinical characteristics of participants.

Table II. Goal maintenance effect: Percentage of errors committed by each group of participants on the Incongruent trials of the *0%* and *75% Congruency conditions*.

## Liste des figures

### CHAPITRE 3

Figure 1. Condition associated with each sentence in lists A and B.

Figure 2. Total score obtained by each Group in the (a) *Automatic condition*, (b) *Inhibition condition*.

Figure 3. Average RTs obtained by each Group in the (a) *Automatic Condition* and (b) *Inhibition Condition*.

Figure 4. Percentage of responses scored 3, 1 or 0 points in the *inhibition condition*, for each group.

Figure 5. RTs obtained by each Group in the *inhibition condition* for (a) 3-points responses and (b) 1-point responses.

Figure 6. Score obtained in a) *Automatic condition* and b) *Inhibition Condition* by healthy aged controls, Stable MCI and MCI Decliners participants.

Figure 7. Proportion of 3-points and 1-point responses provided by aged control participants, Stable MCI and MCI Decliners.

Figure 8. RTs obtained in the *Inhibition Condition* by Aged Controls, Stable MCI and MCI Decliners.

## CHAPITRE 4

Figure 1. Interference effect: Mean RT of healthy younger and older adults on the *Naming Control condition* trials and on the *Incongruent trials of the 0% Congruency condition*.

Figure 2. Interference effect: Mean RT of healthy younger and older adults on the *Congruent and Incongruent trials of the 75% Congruency condition*.

Figure 3. Interference effect: Mean RT of healthy older adults, older persons with MCI and older persons with AD of the *Naming Control condition* and on the *Incongruent trials of the 0% Congruency condition*.

Figure 4. Interference effect: Mean RT of healthy older adults, older persons with MC and older persons with AD on the *Congruent and Incongruent Trials of the 75% Congruency condition* (Interference effect).

Figure 5. Goal maintenance effect: Mean RT of healthy younger and older adults on the *Incongruent trials of the 0% Congruency condition* and of the *75% Congruency condition*.

Figure 6. Goal-maintenance effect: Mean RT in healthy older adults, older persons with MCI and older persons with AD on the *Incongruent trials of the 0% Congruency condition* and the *75% Congruency condition*.

**Liste des abréviations**

AD: Alzheimer's disease

MA: Maladie d'Alzheimer

MCI : Mild cognitive impairment

MdeT : Mémoire de travail

TCL: Trouble cognitif léger

RT : Reaction time

VN : Vieillessement normal

## REMERCIEMENTS

Avant toute chose, je tiens à remercier très chaleureusement ma directrice de recherche, Sylvie Belleville, pour son implication et sa rigueur. Sa passion de la recherche et son souci de contribuer, par le biais de ses travaux, au bien-être des patients ont été et demeureront définitivement une source d'inspiration. Son influence et son expérience m'auront très certainement permis de développer mon esprit scientifique, jusque dans ma pratique clinique, et de comprendre que la rencontre entre ces deux mondes est impérative et enrichissante.

J'adresse un merci particulier aux autres étudiants de mon laboratoire. Je n'aurais pu rêver de meilleurs collègues, autant pour leurs qualités personnelles qu'intellectuelles. Merci aussi aux assistants de recherche, dont Émilie Lepage, véritable pilier pour le laboratoire. Un merci bien spécial à Samira Mellah, pour son implication dévouée dans l'informatisation des tâches de cette thèse, ainsi qu'à Caroline Proulx et Stéphanie Sylvain-Roy, pour le grand plaisir que j'ai eu à travailler avec elles et pour leur travail essentiel dans le recrutement et l'évaluation des participants.

Un grand merci à tout le personnel du CERNEC et de l'Institut, en particulier Stéphane Denis, l'équipe d'informatique de l'Institut de Gériatrie (Johanne, Marc, Marcello et Dominic), Maria Sanchez et notre regrettée Suzanne Lamothe, pour l'aide considérable qu'ils m'ont souvent apportée. Un immense merci à Bernard Bouchard, devenu un ami cher et absolument incomparable, pour son support et son amitié inconditionnelle. Il m'aura, peut-être plus que quiconque, aidé à traverser cet océan parfois houleux qu'est

l'accomplissement des études doctorales. À celles qui n'auront pas pu terminer cette traversée, j'adresse une pensée toute spéciale.

Je tiens à remercier tous les participants, qui ont généreusement bravé les longues séances d'expérimentation, puisque sans eux, ces pages seraient blanches. Les moments passés avec eux m'ont souvent apporté de belles rencontres, fort intéressantes et enrichissantes au plan personnel.

Je désire également remercier les organismes subventionnaires qui ont appuyé ma formation académique, principalement le Fond de la recherche en santé du Québec (FRSQ) et la Société Alzheimer du Canada (SAC).

Finalement et surtout, je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à ceux et celles qui m'ont entourée au cours des dernières années et m'ont nourrie de leur amitié, tout particulièrement Stéphanie, Luce, Anne, Élizabeth, Véronique, Sylvia, Jessica, Anne-Laure, Francis C., Mélissa, Maggie, Mélanie, Félix-Antoine, Geneviève et bien d'autres - je vous porte dans mon cœur. Et, plus que tout, merci à mes parents, dont la fierté est le plus beau compliment qui soit.

*À ma famille, à mon Amour  
ainsi qu'aux amitiés impérissables forgées au cours de cette thèse*



## **CHAPITRE 1**

### **Introduction générale**

Le diagnostic précoce de la Maladie d'Alzheimer (MA) est un enjeu clinique majeur, en raison du nombre croissant de personnes qui en sont atteintes et parce que les traitements de cette maladie apportent davantage de bénéfices lorsqu'administrés tôt dans son développement (Belleville, Lepage, Bherer, Chertkow, & Gauthier, 2002; C. J. Patterson et al., 1999; Sramek, Veroff, & Cutler, 2000). En plus des atteintes de mémoire typiquement retrouvées, les dysfonctions exécutives, dont les déficits d'inhibition, figurent parmi les premiers symptômes de cette maladie (Amieva et al., 2002; Amieva et al., 1998; Baddeley, Baddeley, Bucks, & Wilcock, 2001; Belleville et al., 2002; Belleville, Peretz, & Malenfant, 1996; Belleville, Rouleau, Van der Linden, & Collette, 2003; Collette, Schmidt, Scherrer, Adam, & Salmon, 2007; Collette, Van der Linden, & Salmon, 1999; Collie & Maruff, 2000; Perry & Hodges, 1999; Sgaramella et al., 2001). Elles sont donc probablement des marqueurs précoces de la MA.

À la lumière de récentes données, qui suggèrent que certains de ces déficits exécutifs sont présents dès les stades précliniques de la MA, soit chez des personnes souffrant de Trouble cognitif léger (TCL, Belleville, Chertkow, & Gauthier, 2007; Levinoff, Saumier, & Chertkow, 2005; Loewenstein et al., 2004; Traykov et al., 2007; Zamarian, Semenza, Domahs, Benke, & Delazer, 2007; Zhang, Han, Verhaeghen, & Nilsson, 2007), l'objectif principal de cette thèse est d'évaluer la présence des déficits d'inhibition chez les personnes répondant aux critères du TCL. Ces recherches visent également à évaluer le degré de continuum ou de rupture entre ces conditions, en comparant l'atteinte de l'inhibition des personnes avec MA à celles retrouvées chez des personnes avec TCL, ainsi qu'à celles observées au cours du vieillissement normal (VN). Les résultats découlant de cette thèse pourraient permettre d'acquérir une compréhension plus raffinée du stade préclinique de la MA, en terme de caractérisation des atteintes

neuropsychologiques associées. Ils pourraient également permettre le développement d'outils cliniques plus sensibles aux atteintes de l'inhibition. Enfin, ils pourraient mener à l'établissement de pronostic plus exact face au degré de risque, à moyen terme, de subir un déclin cognitif significatif.

La première partie de cette introduction traitera de la MA et du TCL. La seconde portion présentera brièvement les modèles théoriques d'inhibition pertinents dans le cadre de cette thèse. Ensuite, les objectifs généraux et les hypothèses pour chacune des études seront présentés. Notons que dans le cadre de ces deux premiers volets, les aspects pertinents à la problématique, mais non traités en profondeur dans les articles de la thèse, seront couverts. Les revues de littérature plus spécifiques aux articles seront quant à elle présentées au sein de ceux-ci, mais abordés plus brièvement dans l'introduction de la thèse, afin d'éviter la redondance. Le corps de la thèse contient trois articles. Le premier est une revue de la littérature portant sur la mémoire de travail dans la MA. Le second rapporte une étude portant sur l'évaluation des capacités d'inhibition sémantique chez les personnes avec MA et TCL, à partir d'une version adaptée de la tâche de Hayling, dans laquelle le participant doit compléter une phrase par un mot non-relié au contexte (par ex., « j'ai trouvé la définition du mot dans le ... »). Enfin, le troisième article porte sur une étude des mécanismes nécessaires à l'efficacité de l'inhibition, soit la résistance à l'interférence et le maintien d'un but non-automatique, par le biais d'une tâche de Stroop, où le participant doit nommer la couleur de l'encre dans laquelle un nom de couleur est écrit, plutôt que de le lire (par ex., «Bleu» écrit en rouge). Toutefois, la version employée contient des conditions aux proportions de congruence différentes, afin de mettre à l'épreuve non seulement les mécanismes de résistance à l'interférence, mais aussi ceux du maintien du but de la tâche, dans un contexte où un but plus automatique et rapide est renforcé.

## 1.1 La Maladie d'Alzheimer et le Trouble cognitif léger

### 1.1.1 La Maladie d'Alzheimer

La Maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative associée à la présence surnuméraire de plaques séniles beta-amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires (DNF). La MA est la démence la plus fréquemment recensée au sein des pays industrialisés (Brunnstrom, Gustafson, Passant, & Englund, 2008; Canadian study of health and aging: study methods and prevalence of dementia," 1994; Cummings, Jeffrey, & Benson, 1992; Ravaglia et al., 2005). En effet, elle affecterait au Canada 1 adulte sur 20 âgé de plus de 65 ans (Diamond, 2005). De plus, on estime que le nombre de personnes qui en sont atteintes triplera aux États-Unis d'ici 2050, pour totaliser 13.7 millions d'individus si aucune avancée majeure n'est réalisée au plan de sa prévention et/ou de son traitement (Hebert, Scherr, Bienias, Bennett, & Evans, 2003), provoquant du fait même une lourde augmentation des coûts socio-économiques qui y sont associés.

Le diagnostic certain de la MA ne peut être posé qu'à l'analyse post-mortem des anomalies histopathologiques du tissu cérébral. Du vivant du patient (*in vivo*), le diagnostic de la MA repose plutôt sur des critères cliniques d'inclusion et d'exclusion. Selon le DSM-IV (APA, 1987), un diagnostic de Démence de type Alzheimer (DTA) repose sur l'observation d'un déclin significatif et progressif de la mémoire ainsi que d'au moins un autre domaine cognitif, en l'absence d'explication alternative (par ex., un épisode de délirium, une dépression ou une autre pathologie neurologique). Les déficits doivent être suffisamment importants pour occasionner une altération significative du fonctionnement, social ou professionnel, par rapport au fonctionnement antérieur. Les critères diagnostic de

MA du NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 1984) graduent quand à eux le diagnostic *in vivo* de «possible» à «probable», en fonction du degré de certitude de la présence de la maladie. Néanmoins, puisque la pathologie évolue de façon graduelle, on observe dans la plupart des cas une phase transitoire entre le vieillissement sain et la démence. On réfère maintenant généralement à cette phase sous le nom de Trouble cognitif léger (TCL).

### **1.1.2 Le Trouble cognitif léger**

#### Historique et évolution du concept

Le concept de TCL fait référence à un syndrome où s’amorce un déclin cognitif supérieur à celui anticipé dans le VN, mais d’une ampleur insuffisante pour que soient rencontrés les critères de la démence. Au cours des dernières décennies, différentes typologies ont été proposées pour rendre compte de cette période transitoire. En premier lieu, des stades pré-cliniques ont été intégrés à des échelles de démence. Ce fut le cas notamment du stade 0.5 (démence questionnable) du Clinical Dementia Scale (CDR; Hughes, Berg, Danzinger, Coben, & Martin, 1982), ou encore du Stade 3 (Mild cognitive decline) du Global Deterioration Scale (GDS; Reisberg, Ferris, De Leon, & Crook, 1982). Par ailleurs, afin de mieux circonscrire cette phase transitoire, certaines appellations distinctes ont été proposées, comme le *Age-Associated Memory Impairment* (AAMI) et le *Cognitive Impairment no Dementia* (CIND) (pour une revue de la documentation, voir Reisberg et al., 2008). Toutefois, aucun de ces concepts ne correspond vraiment à la phase prodromale de la MA. Par exemple, la notion d’AAMI recoupe celle du VN. Le concept de CIND, pour sa part, ne s’avère pas suffisamment spécifique puisqu’il inclut les troubles cognitifs associés à toute une gamme d’étiologies. Par conséquent, la notion de TCL a été proposée vers la fin des années 80, par le groupe de recherche de l’Université de New York (rapporté par Petersen & Morris, 2005) afin de désigner des personnes âgées qui, bien que

n'étant pas atteintes de démence, ne pouvaient être considérées cognitivement saines pour leur âge. Ce concept a ensuite été popularisé par Petersen afin de référer à des personnes se trouvant probablement dans les stades pré-cliniques de la MA (Petersen et al., 1995; Petersen et al., 1997; Petersen et al., 1999).

### Définition actuelle

Afin d'établir les critères cliniques et de recherche les plus réalistes, précis et applicables possibles, le concept de TCL est en constante évolution. La définition du TCL faisant sans doute actuellement le plus consensus est celle élaborée par Petersen et ses collègues (1999; 2001). Selon Petersen, les personnes âgées qui répondent aux critères du TCL présentent des plaintes cognitives, généralement rattachées à la mémoire, qui sont objectivées à l'évaluation neuropsychologique et sont préférablement corroborées par des proches. Ces personnes âgées ne rencontrent toutefois pas les critères diagnostiques de la démence, car leurs déficits ne sont pas suffisamment étendus, sévères ou fonctionnellement significatifs. Par ailleurs, bien que les atteintes psychiatriques significatives soient généralement considérées parmi les critères d'exclusion du TCL, on relève chez ces personnes la présence plus importante de symptômes neuropsychiatriques (anxiété, dépression) que chez les individus âgés sains (par ex., Clément, Belleville, Bélanger, & Chassé, en révision)

À l'instar de la MA, le TCL est positivement associé à l'âge et est négativement corrélé avec un faible niveau de scolarité. Les estimations de sa prévalence varie, allant de 5 % (Hanninen, Hallikainen, Tuomainen, Vanhanen, & Soininen, 2002; Tognoni et al., 2005) à plus de 20% au sein de la population âgée (Lopez et al., 2003). Le fait de répondre aux critères de TCL représente un facteur de risque majeur vers le développement de la

MA. Généralement, le suivi longitudinal de cette population indique que leur taux d'évolution vers une MA s'établit à environ 15% sur une base annuelle (par ex., Chertkow, 2002; DeCarli, 2003). Cela représente un taux de conversion largement supérieur à celui observé dans la population âgée en général (1 à 4%, par ex. Hebert, Beckett, Scherr, & Evans, 2001; Kukull et al., 2002). Les taux de progression annuelle vers la MA varient cependant en fonction des cohortes et des critères méthodologiques employés, pouvant aller jusqu'à 28% (Schmidtke & Hermeneit, 2007), voire même 41% (Geslani, Tierney, Herrmann, & Szalai, 2005). On estime que la démence touchera éventuellement la moitié des personnes avec TCL à l'intérieur d'une période de 5 ans (Gauthier et al., 2006). Certaines études indiquent même que la démence représente éventuellement une finalité universelle pour ces patients (par ex., Hodges, Erzinclioglu, & Patterson, 2006), alors que d'autres rapportent au contraire qu'une importante proportion des personnes rencontrant les critères de TCL retrouvent un niveau de fonctionnement cognitif normal après un certain temps (par ex., Ritchie, Artero, & Touchon, 2001).

### **1.1.3 Étiologie de la MA et du TCL : aspects neuropathologiques et génétiques**

La MA est associée à la prolifération des plaques séniles beta-amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires, à la dégénérescence des tissus cérébraux, au dysfonctionnement neuronal et éventuellement à la mort des cellules. Ces altérations conduisent à une atrophie corticale, à une altération des fonctions cognitives et à une dégradation du fonctionnement dans la vie courante (Marshall, Fairbanks, Tekin, Vinters, & Cummings, 2006). Toutefois, rappelons que la présence d'anomalies histopathologiques ne peut être directement constatée que par autopsie. Du vivant du patient, on peut indirectement mesurer leur présence par le biais de bio-indicateurs dans le liquide cébro-spinal. Cette méthode s'avèrerait cependant peu spécifique, bien qu'elle puisse jouer un

rôle dans l'identification préclinique de la MA (Blennow, 2004; Blennow & Hampel, 2003; M. De Leon, 2004; M. J. De Leon et al., 2006). Bien que les liens de causalité directe entre la sévérité de la MA, la quantité ainsi que le type d'anomalies histologiques soient encore incertains (Chetelat, Desgranges, de la Sayette, Viader, & Eustache, 2004; pour une revue de la documentation, voir Fouquet, Villain, Chétalat, Eustache, & Desgranges, 2007), il semble raisonnable d'affirmer que le diagnostic de MA repose sur des observations cliniques qui traduisent en fait un processus de détérioration neuronale sous-jacent relativement avancé. Par ailleurs, bien qu'aucun gène spécifique n'ait à ce jour été identifié comme le responsable universel du développement de cette maladie, certains y sont robustement associés. Dans la forme la plus courante de la maladie, la présence de l'allèle ApoE 4 (van Duijn, 2004), serait liée à un risque au moins deux fois plus élevé de développer la MA (Evans et al., 1997; Snowden et al., 2007). Il modulerait son âge d'apparition (impact maximal entre 60 et 70 ans Davidson et al., 2007), influencerait l'expression des différents phénotypes de profil d'atteintes cognitives (Snowden et al., 2007) et serait associé à une plus grande atrophie hippocampique (Lehtovirta et al., 1995), à des atteintes de mémoire plus aiguës ainsi qu'à un déclin global plus rapide (Wilson et al., 2002). À l'inverse, certains gènes pourraient avoir un effet protecteur, par exemple l'allèle ApoE 2 (7% chez les personnes atteintes de MA, contre 16.5% dans l'échantillon de personnes âgées saines selon Snowden et al., 2007). Si un ensemble de facteurs histopathologiques, biochimiques, génétiques et environnementaux semblent impliqués, les causes précises du développement de la MA, le degré d'importance de chacun de ces facteurs ainsi que les interrelations qui existent entre eux sont malheureusement encore méconnus (Patterson et al., 2008).



Le TCL, tout comme la MA, est associé à la présence de plaques séniles et de DNF. Ainsi, chez les personnes qui répondent aux critères du TCL, on en dénombrerait un nombre intermédiaire à celui retrouvé dans le VN et la MA, particulièrement au sein du lobe temporal (Bennett, Schneider, Bienias, Evans, & Wilson, 2005; Mitchell, Mufson, & Schneider, 2002; Morris, Storandt, Miller, & al., 2001; Mufson et al., 1999). En outre, on peut initialement observer des atteintes au niveau de certaines aires cérébrales chez les personnes avec TCL appelées à développer la MA. Mentionnons une perte de la substance grise dans le cortex cingulaire postérieur et le précuneus, des modifications des activations/désactivations au repos, un hypométabolisme temporo-pariétal droit ou encore l'observation d'un dérèglement métabolique ou d'atrophies au niveau de l'hippocampe et du cortex enthorinal. (Apostolova et al., 2006; deToledo-Morrell et al., 2004; Fouquet et al., 2007; Jack et al., 1999; Modrego, 2006) Par ailleurs, dans l'optique où le TCL représente un prodrome de la MA, les marqueurs génétiques retrouvés devraient être analogues dans les deux cas. Sans qu'il n'existe de consensus à l'heure actuelle par rapport aux corrélats génétiques du TCL (voir van Duijn, 2004, pour une revue), certaines études ont en effet établis des liens entre la présence du gène ApoE 4 et le déclin cognitif chez les patients avec TCL (Dik et al., 2000; Drzezga et al., 2005; Reinvang, Espeseth, & Gjerstad, 2005; Tervo et al., 2004). Ce gène serait également lié à des différences dans l'activité cérébrale (généralement interprétée comme des processus de compensation) et des signes d'atrophie cérébrale régionale chez des personnes âgées saines qui en sont porteuses (Bondi et al., 1995; Wishart, Saykin, McAllister et al., 2006; Wishart, Saykin, Rabin et al., 2006). Toutefois, la sensibilité et la spécificité de ce gène en tant que prédicteur d'un déclin cognitif significatif n'apparaissent pas suffisantes; elles ne seraient optimales qu'en association avec

d'autres mesures diagnostiques, notamment les performances sur des tests neuropsychologiques (principalement mnésiques) et/ou d'imagerie cérébrale.

(Devanand et al., 2005; Drzezga et al., 2005; Klages, Fisk, & Rockwood, 2003)

En somme, bien que plusieurs avancées aient été faites au cours des dernières années pour comprendre les changements cérébraux et les caractéristiques génétiques de la MA, les processus étiologiques de la maladie sont encore mal compris, et certains marqueurs, biologiques ou génétiques, se montrent parfois peu spécifiques à la MA et au TCL, ou encore ne sont directement observables que de façon post-mortem. Du vivant du patient, les caractéristiques neuropsychologiques et cliniques sont encore des indicateurs cruciaux de la présence d'une MA ou d'un TCL. En clinique, ces indicateurs sont généralement plus facilement accessibles et mesurables que les indicateurs neurobiologiques ou génétiques.

#### **1.1.4 Atteintes neuropsychologiques dans la MA et le TCL**

Même si une certaine hétérogénéité est parfois observée dans le patron des déficits cognitifs de la MA (Joanette, Belleville, Gely-Nargeot, Ska, & Valdois, 2000; Snowden et al., 2007), un profil typique de progression des atteintes est généralement dégagé. Ainsi, puisque les lésions neuropathologiques des personnes atteintes de MA touchent d'abord le lobe temporal interne, plus particulièrement l'hippocampe et le cortex enthorinal, les fonctions mnésiques, principalement la mémoire épisodique, se dégradent de façon importante en tout début de maladie. Le diagnostic clinique repose d'ailleurs en grande partie sur la mesure de ces déficits, qui figurent au cœur des plaintes formulées par les patients ou leurs proches. Les anomalies histopathologiques envahissent ensuite les autres cortex associatifs (pariétal, frontal) et enfin le système limbique, s'associant à une détérioration éventuellement significative des fonctions cognitives qui y sont reliées (langagières, exécutives, praxiques ou visuo-spatiales). Encore récemment, les fonctions exécutives - qui regroupent l'ensemble des processus nécessaires à la régulation de

l'activité cognitive lors du traitement de tâches complexes et/ou nouvelles et/ou conflictuelles, et dont le rôle est de faciliter l'adaptation du sujet à des situations nouvelles (Bjorklund & Hasnishfeger, 1995; Seron, Van der Linden, & André, 1999) - n'étaient pas considérées comme étant atteintes de façon marquée et précoce chez les patients atteints de MA (Pillon, Dubois, Lhermitte, & Agid, 1986). Toutefois, plusieurs récents travaux indiquent qu'à l'instar de la mémoire épisodique, les fonctions exécutives sont touchées dès les premières phases du développement de la MA (Amieva et al., 1998; Baddeley et al., 2001; Baudic et al., 2006; Belleville & Bélanger, 2006; Belleville et al., 2002; Belleville et al., 1996; Belleville et al., 2003; Collette et al., 1999; Collie & Maruff, 2000; Perry & Hodges, 1999; Sgaramella et al., 2001; Stockholm, Vogel, Gade, & Waldemar, 2006). Ces déficits exécutifs ne peuvent être entièrement attribués à l'atteinte de facteurs plus généraux tels une détérioration cognitive globale ou un ralentissement du traitement de l'information (Collette et al., 1999), mais pourraient résulter de la détérioration de composantes exécutives spécifiques. Certains auteurs ont proposé que l'inhibition était l'une des composantes exécutives les plus touchées dans la MA (Amieva et al., 2002; Collette, Van der Linden, Delrue, & Salmon, 2002). Avant d'aborder les études portant sur les fonctions exécutives et l'inhibition, nous décrivons brièvement le patron d'atteintes cognitives chez les TCL.

### Caractéristiques neuropsychologiques du TCL

Différents types de TCL sont distingués, en fonction de leur patron de déficits neuropsychologiques. Par conséquent, il a été proposé de distinguer les patients TCL en fonction de leur patron général d'atteintes cognitives (Busse, Bischkopf, Riedel-Heller, & Angermeyer, 2003; Lopez et al., 2006; Petersen & Morris, 2005). Selon Petersen et Morris (2005), ces différents types de TCL pourraient correspondre à des prodromes distincts, bien

que l'on note une certaine variabilité dans l'évolution clinique de chacun d'entre eux (Busse, Hensel, Guhne, Angermeyer, & Riedel-Heller, 2006). Les patients présentant des difficultés uniquement dans la sphère mnésique (*TCL Amnestique domaine unique*), ou dans différentes sphères incluant la mémoire (*TCL Amnestique domaines multiples*), pourraient présenter un risque plus élevé d'évoluer vers une démence, généralement la MA (Boyle, Wilson, Aggarwal, Tang, & Bennett, 2006). En revanche, les personnes avec TCL présentant un profil neuropsychologique caractérisé par des déficits cognitifs *excluant* la mémoire (*TCL non-amnestique*) pourraient quant à elles être plus à risque d'évoluer vers une démence d'un autre type (par ex., Démence à corps de Lewy, démence fronto-temporale ou MA atypique, Petersen & Morris, 2005).

Parmi les fonctions cognitives principalement touchées dans le TCL, figurent les fonctions exécutives. Notons que l'efficacité de ces fonctions semble sensible au vieillissement, même sain. En effet, plusieurs études récentes suggèrent que la MdeT, l'attention divisée, la capacité de mettre en branle et de maintenir des stratégies appropriées à une tâche ainsi que les capacités d'alternance et de coordination simultanée de deux tâches, sont affectées par l'âge (voir Bherer, Belleville, & Hudon, 2004 ; Collette, Péters, Hogge, & Majerus, 2007; Verhaeghen & Cerella, 2002, pour des revues de la documentation). Chez les personnes avec TCL, l'évaluation neuropsychologique suggère parfois des difficultés exécutives, qui semblent plus importantes que celles normalement liées à l'âge, tout en étant moins sévères que celles retrouvées dans la MA. En effet, les personnes avec TCL obtiennent des résultats plus faibles que les personnes âgées saines lorsqu'elles doivent exécuter simultanément deux tâches (Belleville et al., 2007; Belleville et al., 2003; Zamarian et al., 2007). Elles seraient plus sensibles à l'interférence (Loewenstein et al., 2004) et commettraient davantage de persévérations, ce qui suggère des difficultés d'alternance et de flexibilité cognitive (Traykov et al., 2007). Néanmoins, les

déficits exécutifs ne sont pas systématiquement objectivés à l'évaluation neuropsychologique et certains travaux indiquent plutôt une préservation de ces fonctions. Par exemple, des études rapportent des capacités préservées de manipulation en MdeT (Belleville et al., 2007) et des problèmes d'alternance qui sont légers, restreints à la dimension spatiale des tâches, et qui semblent aisément compensés par la pratique (Belleville, Bherer, Lepage, Chertkow, & Gauthier, 2008; Schmitter-Edgecombe & Sanders, 2009). Ainsi, bien que certaines composantes du fonctionnement exécutif des personnes avec TCL sont altérées, d'autres semblent préservées. Cependant, peu d'études ont examiné spécifiquement les fonctions exécutives chez les TCL. De plus, il est possible que les paradigmes employés dans le cadre des études ne soient pas suffisamment spécifiques à l'étude de l'inhibition.

L'identification des caractéristiques cognitives permettant de prédire l'évolution clinique des personnes avec TCL est un thème de recherche en effervescence. Le raffinement des connaissances à ce niveau permettrait entre autres l'introduction rapide d'un traitement ciblé. Bien qu'elle se soit graduellement imposée dans les cercles scientifiques et cliniques, la définition du TCL demeure en constante évolution. Ainsi, les critères du TCL ainsi que les différents profils associés doivent être mieux circonscrits, afin de faciliter un diagnostic plus spécifique, fiable et pouvant contribuer au pronostic.

#### L'importance des mesures neuropsychologiques

De façon générale, les travaux montrent que les épreuves neuropsychologiques sont des prédicteurs du déclin cognitif ou de la conversion à la MA chez les personnes âgées qui sont équivalents, ou même supérieurs, aux techniques d'imagerie (Visser et al., 1999) ou de marquage génétique (Amieva, Letenneur et al., 2004; Marquis et al., 2002), tout en étant souvent plus accessibles et moins coûteuses. Ainsi, les performances aux tests de mémoire épisodique (par ex., l'épreuve de mémoire verbale de RI/RL-16, Van der Linden et al.,

2004) seraient des marqueurs efficaces d'une future progression vers la MA (Arnaiz et al., 2004). De plus, plusieurs travaux suggèrent que les mesures attentionnelles et exécutives peuvent jouer un rôle central dans la détection des personnes hautement à risque de convertir vers une MA (Bisiacchi, Borella, Bergamaschi, Carretti, & Mondini, 2008). Certains ont montré que la combinaison d'atteintes mnésiques *et* exécutives prédirait fortement la progression vers la MA chez les personnes avec TCL (Tabert et al., 2006). En effet, Griffith et ses collègues (2006) ont montré que, sur la base d'une combinaison des résultats initiaux à une épreuve mnésique (Visual Reproduction Percent Retention du Weschler Memory Scale) et exécutive (échelle d'Initiation/Perseveration de la Mattis Dementia Rating Scale; MDRS), il était possible de départager dans 85.7% des cas les personnes avec TCL qui progresseront vers une MA à l'intérieur d'une période de 1 à 2 ans, de celles dont l'état cognitif demeurera stable. D'autres études, telles que celles de Rapp et Rieschies (2005) rapportent que, dans le cadre d'un suivi longitudinal de 4 ans réalisé auprès de 187 participants âgés, les tests attentionnels et exécutifs sont de meilleurs prédicteurs de la MA que les épreuves mnésiques. De même, Amieva et ses collaborateurs (2004) ont montré qu'une tâche d'attention sélective visuelle (Letter Cancellation Task), et non de mémoire, était l'épreuve neuropsychologique la plus discriminante du déclin, à court terme, des personnes avec TCL. Dans l'ensemble, ces résultats soulignent l'importance des mesures exécutives dans l'établissement du pronostic.

Parmi les fonctions exécutives, l'inhibition apparaît particulièrement pertinente pour le diagnostic précoce de la MA. Son importance s'explique par le rôle central qu'elle joue dans la plupart des modèles théoriques du fonctionnement exécutif (Norman & Shallice, 1986), par le fait qu'il s'agit d'une des composantes les plus sensibles au VN (Hasher et Zack, réf) et parce qu'elle est couramment évaluée dans la pratique clinique. La prochaine

section portera sur l'inhibition dans la MA et le TCL. Mais d'abord, nous la définirons et présenterons brièvement les principaux modèles pertinents pour son étude.

## **1.2 L'inhibition**

Le terme «inhibition» provient du latin «inhibire», qui signifie «arrêter un objet en mouvement». Appellation ensuite utilisée par les physiologistes afin de décrire le processus actif de suppression d'une action excitatrice, elle fut reprise par la psychologie cognitive. (Boujon, 2002, cité dans Fournet, Mosca & Moreaud, 2007) Dans ce cadre, l'inhibition réfère à l'ensemble des mécanismes permettant de supprimer les informations devenues inutiles, d'empêcher les informations non-pertinentes d'entrer en mémoire de travail et de freiner l'activation des schémas connus lorsqu'ils ne sont pas appropriés dans un contexte donné (Bjorklund & Hasnishfeger, 1995; Hasher, Stoltzfus, Zacks, & Rypma, 1991; Hasher & Zacks, 1988).

### **1.2.1 Les modèles de l'inhibition**

Plusieurs modélisations accordent un rôle central à l'inhibition au sein des processus de régulation exécutive. Ainsi, Collette et ses collaborateurs (2007) soulignent, à l'instar d'autres auteurs, que l'inhibition est un aspect fondamental du fonctionnement cognitif et émotionnel, impliqué dans l'accomplissement d'une variété de tâches et de processus. Pourtant, il n'existe actuellement pas de réel consensus dans la littérature en regard d'un modèle théorique intégré de l'inhibition. Le terme «inhibition» est ainsi souvent utilisé de façon imprécise par les auteurs, sans qu'ils ne fassent toujours référence au même processus ou au même niveau de traitement cognitif, et en reposant sur un ensemble très variés de paradigmes expérimentaux. Or, en raison des faibles corrélations retrouvées entre



les tâches, l'inhibition n'est généralement pas conceptualisée de façon unitaire, mais plutôt comme une fonction qu'il est possible de fractionner en différents types ou en différentes étapes, mesurables par différents paradigmes. Il est donc important de bien comprendre les processus impliqués dans les protocoles cliniques ou expérimentaux auxquels on a recours. Malgré l'absence de consensus, un certain nombre de cadres théoriques ont été proposés afin d'expliquer les différents résultats rapportés chez les populations normales ou pathologiques.

#### Taxonomie de l'inhibition proposée par Nigg

Une taxonomie des différents types d'inhibition a été proposée par Nigg (2000) afin de fournir un cadre de référence utile à la recherche portant sur les dysfonctions de l'inhibition au sein des psychopathologies. Pour se faire, cet auteur s'est basé sur les constats de la recherche en psychologie cognitive, en neurosciences, ainsi que dans le domaine de la psychologie de la personnalité. Il propose en tout huit types d'inhibition, régis par différents circuits neuronaux.

Nigg distingue l'inhibition liée aux processus primaires (par ex., perceptuels,) de celle qui demande un contrôle cognitif; il différencie donc les processus «périphériques» des «centraux», ou encore les processus «automatiques» des «contrôlés». Cette proposition rejoint d'une certaine façon celle de Harnishfeger (1995), selon laquelle il existe entre autre des processus d'inhibition non-intentionnels et intentionnels. Les premiers feraient référence à un traitement attentionnel qui supprimerait les informations non-pertinentes avant même leur entrée dans la conscience. En revanche, les seconds correspondraient à des processus

délibérés pour traiter les informations non-pertinentes (provenant des pensées de l'individu, ou de l'environnement) et les supprimer, de façon volontaire et délibérée.

Parmi l'inhibition liée aux mécanismes délibérés et nécessitant un effort accru (*effortful inhibition*), Nigg identifie entre autres deux mécanismes qui apparaissent particulièrement pertinents dans le contexte de la MA et de son prodrome. D'une part, les systèmes de *contrôle de l'interférence* bloqueraient l'interférence due au partage des ressources ou à la compétition qui s'établit entre une réponse très bien apprise, qui n'est toutefois pas celle que l'on recherche dans un contexte donné, et une réponse moins bien apprise mais qui doit être privilégiée dans le cadre de la tâche. Selon lui, la tâche de Stroop (1935) est le paradigme le plus représentatif pour ce processus. D'autre part, l'*inhibition comportementale*, un autre type d'inhibition nécessitant un plus grand niveau de contrôle, permet la suppression d'une réponse automatique/préparée (ou encore la restriction d'une réponse sociale inappropriée). Nigg suggère d'employer la tâche de Stop-signal (Logan, Cowan, & Davis, 1984) pour mesurer ce processus. Mentionnons également la tâche de Hayling (1997), pouvant aisément être considérée comme une mesure de suppression de réponse automatique, mais dans le registre sémantique plutôt que moteur.

### Le modèle de contrôle de l'action de Norman et Shallice

Pour Norman et Shallice (1986), les actions ne peuvent s'effectuer qu'au travers d'un jeu d'activation et d'inhibition des schémas stockés dans un répertoire. Dans le cas des actions routinières, elles sont automatiquement activées via les schémas sur-appris et la résolution des conflits se fait de façon semi-automatique. Toutefois, lorsqu'un individu fait face à des situations nouvelles, conflictuelles ou inhabituelles, des actions nouvelles et non routinières doivent être mises en place. Pour cela, le Système de supervision de l'attention (SSA) activera les schémas appropriés au contexte donné. Ce système inhibera également les schémas qui entrent en conflit avec les demandes particulières de ce contexte, ou qui doivent être adaptés aux contraintes d'une situation nouvelle. Il est possible de dresser un parallèle entre le SSA et l'administrateur central du modèle de la mémoire de travail de Baddeley (1986), dont le rôle est de contrôler et de réguler les fonctions cognitives. Les tâches qui mesurent le SSA doivent donc confronter le participant à une situation nouvelle et/ou inhabituelle. La tâche de Hayling (Burgess & Shallice, 1996), développée à l'origine pour valider ce modèle, demeure l'un des paradigmes les plus fréquemment employés pour tester le SSA.

### L'inhibition selon Hasher et Zacks : un rôle central au sein du fonctionnement exécutif

Parmi les conceptions prédominantes de l'inhibition, mentionnons le modèle de Hasher et Zacks (par ex., Hasher, Quig, & May, 1997; Hasher et al., 1991; Hasher & Zacks, 1988). Dans une récente revue de l'ensemble de leurs travaux portant sur les variations de l'inhibition dues à l'âge (Hasher, Lustic, & Zacks, 2008), ces auteurs mettent l'emphase sur l'inhibition en tant que processus central, se trouvant au cœur de la modulation du contrôle attentionnel, de l'organisation des fonctions exécutives et de la mémoire de travail.

Hasher et Zacks identifient trois processus d'inhibition. En premier lieu, la *fonction d'accès et de filtrage* effectue l'activation initiale des représentations, tout en limitant l'entrée des informations en mémoire de travail. Cette fonction, plutôt vaste et automatique, est en relation avec les buts qui permettent d'identifier quelles informations doivent accéder à la conscience. Ainsi, selon ces auteurs, plusieurs tâches neuropsychologiques se voulant le reflet de diverses fonctions cognitives seraient en fait hautement dépendantes de ce processus d'inhibition. Par exemple, de nombreuses tâches de vitesse ou d'attention visuelle sélective emploient une feuille sur laquelle sont présentés des cibles et des distracteurs. Dans ce contexte, la performance du participant dépendra en grande partie de sa capacité à inhiber l'accès de l'information non-pertinente (i.e. les distracteurs). Les paradigmes employés pour mesurer cette fonction font donc appel à des tâches comprenant des distracteurs, et dans lesquelles seule l'information pertinente doit être sélectionnée.

La *fonction de suppression*, quant à elle, permettrait un ajustement efficace aux demandes et aux objectifs changeants des tâches, en retirant du focus attentionnel les informations devenues non-pertinentes. Cette fonction réduira donc l'activation en mémoire de travail des informations qui ne sont plus nécessaires à la tâche. La performance aux tâches d'oubli dirigé, d'empan de mots ou d'amorçage négatif pourrait refléter la fonction de suppression.

Finalement, la *fonction de restriction* est définie comme celle qui contrôle la production de réponses automatiques/rapides/fortement activées par le contexte. Elle empêche donc que les réponses dominantes ne soient produites avant que d'autres plus appropriées au contexte n'aient été envisagées. Le but visé est de faire en sorte que les réponses dominantes, mais non pertinentes, ne prennent pas le contrôle de la pensée. La tâche de Hayling ou celle de Stroop pourraient mesurer l'efficacité de la fonction de restriction.

#### Apport de Miyake et collaborateurs

Pour Miyake et ses collaborateurs (2000), l'inhibition fait partie, tout comme la *mise à jour* et la *flexibilité*, des processus autonomes qui sont indispensables à la réalisation des tâches cognitives complexes (comme par exemple la réalisation des problèmes de la Tour de Hanoi ou encore la génération aléatoire de nombres). Ce modèle, tout comme celui de Nigg, s'est intéressé à l'inhibition contrôlée et délibérée, plutôt qu'à l'inhibition «réactive» qui caractérise l'amorçage négatif ou l'inhibition de retour. Ce modèle repose sur une étude au cours de laquelle 137 jeunes participants sains devaient compléter un ensemble d'épreuves mesurant chacun des processus. Ces auteurs ont montré, à l'aide d'analyses factorielles confirmatoires, que le paradigme de Stroop détenait l'indice de fidélité le plus élevé parmi

ceux sélectionnés pour mesurer l'inhibition (soit les tâches de Stop-Signal et d'Antisaccade). Ils ont aussi rapporté que l'inhibition, bien que reliée aux autres composantes exécutives, représentait probablement une composante de contrôle autonome. Notons toutefois que cette étude ne visait pas à dégager différents types d'inhibition ou différents processus inhibiteurs. Par ailleurs, dans une étude subséquente, Friedman et Miyake (2004) concluent que la plupart des tâches d'inhibition mesurent en fait deux types d'inhibition distinctes, soit la *résistance à l'interférence* et l'*inhibition des distracteurs et des réponses dominantes*. La *résistance à l'interférence proactive* réfère à l'habileté à bloquer des informations préalablement encodées, mais devenues non-pertinentes dans un nouveau contexte. Par exemple, dans le cadre de tâches de type AB-AC-AD, les participants doivent mémoriser des paires de mots dont un des membres a été préalablement associés à un autre mot. L'*inhibition des distracteurs et des réponses dominantes* correspond quant à elle à la capacité de faire abstraction des informations qui entrent en compétition avec la résolution de la tâche et de supprimer délibérément les réponses automatiques/dominantes au profit d'une réponse moins automatique, lorsque requise par le contexte.

En somme, malgré la diversité des modèles portant sur l'inhibition, certaines grandes lignes se dégagent. D'abord, l'inhibition occupe une position centrale dans la plupart des modèles du contrôle exécutif ou du contrôle attentionnel. Ensuite, différentes fonctions d'inhibition peuvent être distinguées, dont celles qui font appel aux fonctions de restriction. Rappelons que l'inhibition automatique/réflexive est mesurée par des tâches qui sollicitent des mécanismes d'inhibition qui se mettent en branle sans que le participant n'en soit véritablement conscient, comme par exemple lorsqu'une localisation spatiale doit être

inhibée, ou dans des tâches d'inhibition de retour, ou encore d'amorçage négatif. L'inhibition contrôlée/exécutive, quant à elle, est reflétée par des tâches où l'inhibition effectuée par le participant est consciente et délibérée. (Andres, Guerrini, Phillips, & Perfect, 2008; Nigg, 2000) Comme nous le verrons dans la section suivante, les mécanismes d'inhibition exécutive sont déjà fragilisés dans le VN, et sont également susceptibles d'être encore plus atteints dans la MA et le TCL.

### **1.2.2 L'inhibition dans le vieillissement normal et pathologique**

#### L'inhibition dans le vieillissement normal

Plusieurs études mettent en évidence des modifications de l'inhibition dans le VN (Andrès & Van der Linden, 1996; Belleville, Rouleau, & Van der Linden, 2006; Bruyer, Van der Linden, Rectem, & Galvez, 1995; Fournet, Mosca, & Moreaud, 2007; Hasher et al., 2008; McDowd & Oseas-Kreger, 1991; Nieuwenhuis, Ridderinkhof, de Jong, Kok, & van der Molen, 2000). Ces études soutiennent que les capacités d'inhibition perdraient globalement de leur efficacité au cours du VN. Ainsi, les personnes âgées laisseraient non seulement davantage émerger à la conscience des informations non-pertinentes (fonction d'accès et filtrage), mais elles peineraient également à les effacer, même lorsqu'elles sont avisées du fait qu'elles ne doivent pas en tenir compte (fonction de suppression). Cela s'avèrerait spécialement le cas des réponses qui sont les plus fortement activées par le contexte de la tâche (fonction de restriction). Notons toutefois que certaines études indiquent que bien que les fonctions de suppression et de restriction soient touchées dans le VN, les fonctions d'accès et de filtrage seraient préservées (Feyereisen & Charlot, 2008; Rouleau & Belleville, 1996).

Certaines études ont proposé que les troubles d'inhibition de la personne âgée seraient présents dans les tâches qui demandent un contrôle délibéré et qui feraient donc appel à l'inhibition dite *exécutive*, par opposition à l'inhibition dite automatique, réflexive ou sans effort, qui elle ne nécessiterait pas de véritable contrôle conscient. L'inhibition exécutive serait donc atteinte chez les personnes âgées, ce qui est compatible avec la baisse d'efficacité des lobes frontaux dans le VN (Salat, Kaye, & Janowsky, 1999) et est en lien avec l'atteinte des fonctions de suppression et de restriction du modèle de Hasher et Zacks. Cette hypothèse permettrait de rendre compte du fait que les personnes âgées obtiennent généralement des performances réduites à des tâches d'inhibition qui sollicitent un contrôle exécutif, telles que le Stroop (Andres et al., 2008; Belleville et al., 2006; Dulaney & Rogers, 1994; Houx, Jolles, & Vreeling, 1993; Spieler, Balota, & Faust, 1996), le Stop Signal ou encore la tâche de Hayling (Andres & Van der Linden, 2000; Belleville et al., 2006).



### Atteintes de l'inhibition dans la MA

Comme nous le mentionnions plus haut, les déficits exécutifs n'étaient jusqu'à tout récemment pas considérés comme une caractéristique marquante et précoce des patients atteints de MA (Pillon et al., 1986). Certains auteurs ont proposé que l'inhibition était en fait l'une des composantes exécutives les plus touchées dans la MA (Amieva et al., 2002; Amieva et al., 1998; Collette et al., 2002; Simone & Baylis, 1997), et que l'impact de cette atteinte sur le fonctionnement cognitif global et sur l'autonomie fonctionnelle était substantiel (Collette et al., 1999). Ainsi, les personnes souffrant de la MA éprouvent d'importantes difficultés lors de l'exécution de tâches nécessitant la mise en place active de mécanismes inhibiteurs, et sont plus sensibles que les âgés normaux à l'interférence en présence de distracteurs. Par exemple, ils commettent plus d'erreurs au Stroop (Belleville et al., 2006; Fisher, Freed, & Corkin, 1990; Spieler et al., 1996), montrent des atteintes des processus d'inhibition sémantique dans une tâche de Hayling (Belleville et al., 2006; Collette et al., 2002; Collette et al., 1999) ou encore parviennent mal à inhiber une stratégie préalablement apprise, mais devenue non-pertinente dans le cadre d'une autre tâche (Amieva, Lafont et al., 2004). (pour des revues de la documentation, voir Amieva, Phillips, Della Sala, & Henry, 2004; Belleville & Bélanger, 2006, chapitre 1; Fournet et al., 2007).

Par contre, en raison de leurs déficits mnésiques, les participants avec MA obtiennent des performances adéquates aux tâches où les éléments mémorisés engendrent généralement de l'interférence, tels que les tâches de récence de la cible (*probe recency*, Collette et al., 2007). Considérant que les effets d'inhibition que l'on cherche à observer dans les tâches d'amorçage négatif reposent également sur l'encodage de stimuli ayant

préalablement été traités, elles sont donc moins susceptibles de mettre en évidence des atteintes de l'inhibition dans le cadre d'une pathologie touchant la mémoire.

Par ailleurs, comme dans le cas des personnes âgées saines, la distinction entre l'inhibition automatique et contrôlée pourrait s'avérer pertinente pour rendre compte des atteintes dans la MA. Alors que l'inhibition automatique semble relativement préservée dans la MA, l'inhibition exécutive serait quant à elle plus gravement atteinte. En effet, les études réalisées auprès de participants atteints de MA montrent que leur résultats tendent à être relativement préservés dans des tâches d'inhibition de retour ou encore d'inhibition motrice simple telles que le Go/NoGo (Amieva et al., 2002; Langley, Overmier, Knopman, & Prod'Homme, 1998). À l'inverse, les déficits d'inhibition sont prégnants lorsque les capacités d'inhibition sont évaluées avec des tâches qui requièrent un plus haut niveau de contrôle exécutif, comme dans le cas des études susmentionnées.

En somme, l'inhibition, particulièrement l'inhibition contrôlée, est l'une des composantes exécutives les plus atteintes dans la MA, et ce, même dans les stades légers de la maladie.

#### Atteintes exécutives et de l'inhibition dans le TCL

Les performances des personnes avec TCL à l'évaluation neuropsychologique tendent à montrer plusieurs similitudes avec celles des personnes atteintes de MA, mais à un degré moindre de sévérité. Ainsi, et bien que le TCL soit généralement défini en fonction d'atteintes significatives de la mémoire épisodique, les études récentes suggèrent qu'à l'instar des personnes atteintes de la MA, les personnes avec TCL subiraient également une baisse de l'efficacité du contrôle attentionnel et des fonctions exécutives

(Belleville et al., 2007; Belleville et al., 2003; Levinoff et al., 2005; Traykov et al., 2007; Zamarian et al., 2007).

Toutefois, des déficits exécutifs ne sont pas systématiquement objectivés à l'évaluation neuropsychologique des personnes avec TCL, et certaines études indiquent une préservation relative pour au moins certaines des fonctions exécutives. Par exemple, des études rapportent des capacités préservées de manipulation en mémoire de travail (Belleville et al., 2007) et des déficits d'alternance qui sont légers et restreints à la dimension spatiale des tâches (Belleville, Bherer, Lepage, Chertkow, & Gauthier, 2008). Ainsi, il appert que si certaines composantes du fonctionnement exécutif des personnes avec TCL sont altérées, d'autres pourraient être préservées. Cependant, il est également possible que les paradigmes employés dans le cadre de ces études manquent de sensibilité pour détecter les atteintes exécutives plus subtiles, ou encore partielles, chez des personnes répondant aux critères du TCL.

L'inhibition n'a pour sa part fait l'objet que de peu d'études chez les personnes avec TCL, et les résultats des quelques études publiées à ce jour ne sont pas uniformes. Ainsi, certains travaux indiquent une diminution de la capacité à inhiber des informations visuelles non-pertinentes (Wylie, Ridderinkhof, Eckerle, & Manning, 2007), ou encore des atteintes de l'inhibition d'associations arithmétiques sur-apprises lors d'une épreuves de résolution de problèmes (Zamarian et al., 2007). Dans ce dernier cas cependant, la réussite de la tâche semble non seulement dépendre des capacités d'inhibition, mais également des aptitudes de mémoire de travail. Par ailleurs, des études suggèrent une préservation des mécanismes d'inhibition sémantique lorsqu'évalués à l'aide de la tâche de Hayling (Belleville et al., 2007). De même, les capacités de résistance à l'interférence des TCL sont

semblables à celles de participants âgés témoins lorsque mesurées par une tâche de Stroop conventionnelle. (Zhang et al., 2007) Conséquemment, aucun consensus n'existe à savoir si les capacités d'inhibition sont atteintes chez cette population.

Il est possible que les divergences des résultats obtenus au sein de la population TCL soient en fait dues à un manque de sensibilité des paradigmes employés, qui ne parviendraient pas à mettre en évidence des déficits d'inhibition plus subtils. Par exemple, il est vraisemblable que certaines des tâches employées permettent le déploiement de stratégies alternatives, mises en place par les participants afin de contourner la nécessité de recourir à l'inhibition d'informations ou de réponses automatiques. En effet, l'aspect de nouveauté est important afin de solliciter les mécanismes d'inhibition. Ainsi, la présentation regroupée d'items pour lesquels les participants doivent effectuer une inhibition peut inciter ceux-ci à ne plus tenir compte des caractéristiques du stimulus qu'ils devront par la suite inhiber. Par exemple, dans le cas de la tâche de Hayling, le fait de présenter dans un même bloc les items pour lesquels le participant doit inhiber le mot manquant peut amener le participant à éviter de porter attention à la phrase elle-même, réduisant du même coup l'activation du mot-cible et donc la nécessité de l'inhiber. De même, dans une tâche de Stroop, le fait de présenter successivement plusieurs stimuli incongruents (c'est-à-dire des noms de couleur écrits dans une encre de couleur différente), réduit la nécessité pour le participant d'inhiber la stratégie de lecture, plus rapide et automatique que la dénomination de couleur : puisque la lecture est dans ce contexte *toujours* inadéquate, le participant peut ne pas ré-activer cette réponse, réduisant par le fait même la nécessité de l'inhiber à chaque essai.

Il est aussi possible que différents types d'inhibition ne soient pas tous touchés de la même façon, ou encore que différents processus contribuant à l'inhibition puissent être différemment atteints dans les phases précoces de la MA. Par exemple, l'échec au test de Stroop peut dépendre de la capacité du participant à résister à l'interférence lexico-sémantique induite par le stimulus, de sa vitesse à activer le nom de la couleur et de sa capacité à maintenir le but de la tâche. Or, seule une analyse fine des réponses obtenues et/ou une adaptation particulière des caractéristiques de la tâche peut permettre de déterminer la source de l'échec ou de la mettre en évidence.

### **1.3 Objectifs et hypothèses de recherche**

En résumé, les mécanismes d'inhibition, particulièrement ceux qui nécessitent un plus grand niveau de contrôle exécutif, sont atteints dans la MA, et ce, semble-t-il, dès les premières phases de la maladie (Amieva et al., 1998; Baddeley et al., 2001; Belleville et al., 2002; Belleville et al., 1996; Belleville et al., 2003; Collette et al., 1999; Collie & Maruff, 2000; Perry & Hodges, 1999; Sgaramella et al., 2001). Par contre, il existe peu de données sur la présence et la nature de ces atteintes lors de la phase préclinique de la MA, et notamment dans le TCL. Certaines recherches montrent des déficits exécutifs chez les personnes répondant aux critères du TCL (Belleville et al., 2007; Levinoff et al., 2005; Loewenstein et al., 2004; Traykov et al., 2007; Zamarian et al., 2007; Zhang et al., 2007), mais on en connaît peu sur les atteintes des processus d'inhibition, pourtant centraux au fonctionnement exécutif optimal. Il est possible que certains des résultats négatifs obtenus jusqu'à maintenant soient en fait attribuables à l'emploi de paradigmes qui ne permettent pas d'appréhender des atteintes de l'inhibition sans doute plus subtiles et plus sélectives chez les personnes avec TCL que chez celles souffrant de la MA.

L'objectif général de cette thèse vise à caractériser les capacités d'inhibition chez des personnes âgées avec MA et chez des personnes répondant aux critères de TCL. Ce travail permettra ainsi de comparer l'atteinte de l'inhibition des personnes avec MA à celles des personnes avec TCL. Ce travail permettra en outre de mieux comprendre l'atteinte chez ces populations, par rapport aux changements qui sont observés au cours du vieillissement normal (VN). Une telle comparaison permettra d'évaluer le degré de continuum ou de rupture entre ces conditions. De façon secondaire, ces études contribueront à mieux comprendre l'effet du VN sur les capacités d'inhibition.

Notre analyse de la littérature nous mène à poser certaines hypothèses générales. 1) D'abord, les personnes avec MA et TCL montreront une réduction des mécanismes d'inhibition par rapport aux participants âgés sains. Leur performance sera donc globalement déficitaire aux tâches mesurant l'inhibition.

2) Ensuite, l'atteinte chez les participants avec TCL sera moins sévère que celle observée chez les MA, mais touchera les mêmes composantes. Ces deux groupes se distingueront donc quantitativement mais pas qualitativement. Il s'agit d'un patron attendu si le TCL et la MA reflète bel et bien différents degrés de sévérité d'un même processus neuropathologique.

3) Enfin, les personnes âgées saines montreront un déclin des fonctions d'inhibition par rapport aux participants témoins jeunes. Ce déclin se reflètera sur l'ensemble des mesures d'inhibition.

Les travaux rapportés dans cette thèse ont donné lieu à une revue de la littérature portant sur la mémoire de travail dans la MA rapportée au chapitre 2 et à deux articles de

recherche rapportés aux chapitres 3 et 4. Les sections qui suivent présentent brièvement les objectifs et les hypothèses relatives aux parties empiriques des chapitres 3 et 4.

### **1.3.1 Article 2 : Étude de l'inhibition sémantique dans le TCL et la MA, réalisée à l'aide d'une adaptation de la tâche de Hayling.**

L'article 2 s'intéresse à l'inhibition sémantique dans le VN, le TCL et la MA. Notre revue de la littérature indique en effet que ce type d'inhibition devient moins efficient avec l'âge (Andres & Van der Linden, 2000; Bielak, Mansueti, Strauss, & Dixon, 2006) et qu'il est atteint dans la MA (Belleville et al., 2006; Collette et al., 1999). Toutefois, la version classique de la tâche de Hayling (Burgess & Shallice, 1996) ne permet pas de mettre en évidence un déclin des capacités d'inhibition sémantique chez les individus répondant aux critères du TCL (Belleville et al., 2007). Il est possible que cela soit dû au fait que dans sa présentation originale, cette tâche ne procure pas de mesures assez précises de la performance et qu'elle permet de contourner la nécessité de recourir à l'inhibition sémantique. Nous emploierons donc, dans le cadre de l'étude présentée dans cet article, une adaptation de la tâche de Hayling qui pourrait permettre de contrôler ces faiblesses méthodologiques. Les modifications effectuées sont les suivantes : 1) l'informatisation de la tâche afin de contrôler le rythme de présentation et un enregistrement précis des temps de réaction, ainsi que 2) la présentation non-bloquée des conditions automatique et d'inhibition, afin d'accroître la nécessité pour les participants de s'appuyer sur l'inhibition sémantique lors de l'accomplissement de la tâche. La tâche sera administrée à des groupes de jeunes et âgés en santé, à des personnes âgées répondant aux critères du TCL et à des personnes atteintes de la MA.

Cette adaptation de la tâche de Hayling devrait permettre une mesure plus fine des mécanismes d'inhibition sémantique chez les personnes avec TCL. Nous examinerons également la valeur pronostique des résultats à cette tâche chez les patients avec TCL, c'est-à-dire que nous évaluerons dans quelle mesure la performance initiale à cette tâche prédit la probabilité d'un déclin cognitif significatif au terme d'un suivi longitudinal de deux ans.

Nous faisons l'hypothèse que des atteintes se manifesteront chez les personnes avec MA, et chez les personnes avec TCL, et que celles-ci se manifesteront par des temps de réaction plus lents, un pourcentage d'erreurs plus important, ou encore un score plus faible aux essais d'inhibition chez ces personnes, lorsque comparées aux performances des personnes âgées en santé. Les performances des participants avec TCL devraient se situer entre celles des participants âgés sains et celles des participants avec MA. Parallèlement, nous nous attendons à observer un effet de l'âge, c'est-à-dire des performances réduites chez les personnes âgées sans trouble cognitif par rapport aux participants jeunes.

### **1.3.2. Article 3 : Investigation des mécanismes d'inhibition dans le TCL et la MA; l'effet de congruence dans la tâche de Stroop.**

L'article 3 rapportera une étude examinant deux mécanismes contribuant aux capacités d'inhibition dans une tâche de Stroop, soit 1) la résistance à l'interférence et 2) le maintien du but de la tâche dans un contexte où un but compétitif, mais non pertinent au contexte, est renforcé. Plusieurs études ont suggéré que les personnes atteintes de la MA font montre de capacités d'inhibition réduites à la tâche de Stroop (Amieva et al., 2002; Bondi et al., 2002; Fisher et al., 1990; Spieler et al., 1996). Toutefois, peu d'études ont été réalisées auprès de personnes avec TCL (Duong, Whitehead, Hanratty, & Chertkow, 2006;



Kramer et al., 2006; Traykov et al., 2007) et les données issues de ces rares travaux sont divergentes. Par ailleurs, aucune recherche n'a porté sur les différents processus d'inhibition qui peuvent être mis à l'épreuve dans un paradigme comportant une majorité d'items congruents. Nous proposons d'utiliser dans cette étude une adaptation du paradigme de Stroop semblable à celle utilisée par Kane et Engle (2003) auprès de participants jeunes en santé. D'abord, il s'agit d'une tâche de Stroop informatisée permettant de contrôler le rythme de présentation des essais et de mesurer avec précision les temps de réaction pour chaque essai. De plus, le paradigme comporte deux conditions, soit 1) l'une dans laquelle tous les essais sont incongruents et 2) l'une composée d'une majorité d'essais congruents (75%) et d'une minorité d'essais incongruents (25%). Kane et Engle ainsi que de nombreux autres auteurs ont montré que la difficulté à résoudre les items incongruents de la Condition 75% de congruence par rapport à ceux de la Condition-0% de congruence met en évidence des déficits au plan des habiletés de maintien du but de la tâche, en regard d'un but plus automatique mais inadéquat. En effet, dans la Condition 75% de congruence, on renforce la tâche de lecture en introduisant une importante proportion d'items congruents. Par ailleurs, la comparaison de la performance aux items congruents et incongruents reflète la résistance à l'interférence. Dans cette seconde étude, nous comparerons les performances de participants jeunes et âgés sains, ainsi que des personnes âgées atteintes de TCL et de MA. Nous faisons l'hypothèse d'une diminution dans les habiletés de maintien du but de la tâche et d'une atteinte de la résistance à l'interférence chez les participants âgés, par rapport aux jeunes, chez les participants avec TCL par rapport aux âgés sains et chez les participants avec MA par rapport à ceux avec TCL. Le patron de performance devrait donc être le suivant : Participants jeunes > VN > TCL > MA.

## **CHAPITRE 2**

### **Article n° 1**

#### **Dysfonction de la mémoire de travail et du contrôle de l'attention dans la Maladie d'Alzheimer**

Sylvie Belleville & Sara Bélanger

Résumé

Les troubles de la mémoire de travail font partie de la description cognitive des personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer. Un grand nombre d'études ont visé à caractériser et expliquer la source de cette atteinte. Ces travaux ont le plus souvent adopté le cadre théorique de la mémoire de travail de Baddeley et Hitch. Dans le cadre de ce modèle, on rapporte que les composantes de la boucle phonologique sont fonctionnelles chez la majorité des patients. L'atteinte porte plutôt sur le système de contrôle de l'attention de la mémoire de travail. Le fractionnement du système de contrôle de l'attention a permis de mettre en évidence une atteinte couvrant plusieurs composantes. Les capacités de manipulation et d'alternance, l'attention divisée et l'inhibition sont atteintes de façon sévère chez ces patients. Toutefois, il existe une relative hétérogénéité des dysfonctions cognitives à travers les patients ce qui indique que les fonctions de contrôle doivent être évaluées de façon extensive dans le travail clinique.

Plusieurs études ont porté sur la compréhension des atteintes cognitives impliquées dans la maladie d'Alzheimer (MA). Un nombre important de ces travaux ont porté sur le contrôle de l'attention et la mémoire de travail (MdeT), particulièrement ces dernières années. Les plaintes les plus fréquentes des patients atteints de MA ainsi que les observations cliniques indiquent en effet que les atteintes du contrôle de l'attention sont au cœur des difficultés vécues par ces personnes dans leur vie quotidienne et ce dès les premiers stades de la maladie. Ainsi, les personnes atteintes de MA rapportent non seulement des difficultés à mémoriser de nouvelles informations, mais également des difficultés à exécuter des activités complexes ou faisant appel à l'attention et à la flexibilité mentale comme, préparer un repas élaboré ou conduire en région urbaine. Ces difficultés à exécuter des activités complexes sont susceptibles d'être sous-tendues par une atteinte des composantes de contrôle attentionnel et/ou de la MdeT.

### 1. La mémoire de travail

La MdeT est un système de mémorisation à court terme dont le rôle est de maintenir et de manipuler l'information nécessaire pour réaliser les actions immédiates. La MdeT joue un rôle de premier plan dans la réalisation d'un ensemble d'activités cognitives telles que la résolution de problèmes, la compréhension du langage, le calcul mental etc. (pour une revue, voir (Gathercole & Baddeley, 1993; Logie, 1993; Van der Linden & Poncelet, 1998). Une atteinte de la MdeT peut d'avoir des répercussions majeures dans différentes sphères du fonctionnement cognitif. Son évaluation est importante dans une perspective clinique et sa valeur heuristique est considérable.

## 2. Le modèle de Baddeley et Hitch

Le modèle de la MdeT de Baddeley et Hitch (1986; 1974) représente une des propositions théoriques les plus influentes pour rendre compte des processus de maintien à court terme de l'information. Selon ce modèle, la rétention temporaire et la manipulation de l'information reposent sur le fonctionnement coordonné d'un ensemble de sous-composantes dont la boucle phonologique, le registre visuospatial et l'administrateur central. La boucle phonologique est responsable du maintien de l'information verbale. Elle est constituée d'un "magasin" où l'information est maintenue sous une forme phonologique – le système de stockage phonologique –, et d'un processus de répétition subvocale qui permet de maintenir active l'information contenue dans ce magasin (Baddeley, 1986; Baddeley & Hitch, 1974). Le fonctionnement de ces sous-composantes verbales est inféré à partir de différentes observations empiriques. Ainsi, le rappel sériel immédiat (l'empan) d'items proches sur le plan phonologique (par exemple, les lettres B–C–D) est inférieur à celui d'items qui se distinguent entre eux sur cette dimension (par exemple, les lettres V–R–J; (A. Baddeley, 1966; Conrad & Hull, 1964). Cet effet de similarité phonologique serait causé par une confusion lors du rappel entre les traits phonologiques des items se trouvant dans le système de stockage phonologique. Selon ce modèle, la présence d'un effet de similarité phonologique indique que l'information verbale est bel et bien maintenue dans un système de nature phonologique. Par ailleurs, l'information encodée dans le système phonologique est de courte durée, à moins qu'elle ne soit rafraîchie par la procédure de répétition subvocale qui permet le maintien actif de la trace au moyen d'un processus d'autorépétition articulaire. Selon le modèle de Baddeley et Hitch, le fonctionnement de cette procédure se manifesterait dans l'effet de longueur de mots. On sait en effet que le rappel immédiat de mots courts comme PAIN–JUPE–SAC est meilleur que celui de mots longs comme

BIBLIOTHÈQUE-MÉDICAMENT-ANNIVERSAIRE. L'effet viendrait de ce que les derniers prennent plus de temps à être récapitulés par la procédure de répétition subvocale (A. Baddeley, Thomson, & Buchanan, 1975).

Le rappel sériel immédiat pour du matériel verbal est généralement réduit dans la MA surtout quand on fait appel à des items qui ne sont pas des chiffres (en début d'évolution, l'empan de chiffre est en effet normal). Bien que cette atteinte de l'empan verbal puisse s'expliquer par un dysfonctionnement de la boucle phonologique, il ne semble pas que ce soit le cas, à tout le moins si on tient compte des données empiriques recueillies sur la base des effets de similarité phonologique et de longueur de mots. En effet, les effets de longueur de mots et de similarité phonologique sont présents dans la MA (Belleville et al., 1996; Miller, 1972; R. G. Morris, 1984, 1987). Ces patients montrent un meilleur rappel pour les items qui ne riment pas que pour les items qui riment. Ils montrent également un meilleur rappel pour des items courts que pour des items longs. La présence des effets attendus de similarité phonologique et de longueur de mots indique que ces personnes encodent les propriétés phonologiques et articulatoires de l'information verbale et les utilisent lors du rappel. Soulignons toutefois que certaines données suggèrent un ralentissement de la procédure de répétition subvocale. Des auteurs ont mesuré la vitesse de comptage et la vitesse de lecture des patients avec MA. Celles-ci étant ralenties, les auteurs ont conclu à un ralentissement de la procédure de répétition subvocale (Hulme, Lee, & Brown, 1993; R. G. Morris, 1987). Une telle conclusion n'est toutefois valable que si la vitesse d'articulation constitue bel et bien une mesure valide de la répétition subvocale en MdeT, ce qui n'est pas acquis. Notons aussi que les effets de similarité phonologique et de longueur de mots sont manifestes quand on examine les moyennes de groupe mais qu'une portion de patients avec MA ne montre pas les effets attendus (Belleville et al., 1996; Belleville, Rouleau et al.,

2003). Ces patients pourraient donc se caractériser par une atteinte précoce de la boucle phonologique. On peut penser qu'ils ont une atteinte du langage plus marquée que les autres patients, et que cette atteinte se manifeste entre autres par une diminution de l'accès au code phono-articulatoire lors du rappel sériel immédiat d'items verbaux (Belleville et al., 1996).

Dans le modèle de Baddeley & Hitch, le registre visuo-spatial est responsable du maintien temporaire de l'information visuo-spatiale et de la manipulation des images mentales (Logie & Pearson, 1997). Les tâches de MdeT faisant appel à du matériel visuo-spatial indiquent une réduction dans la capacité de rappel et de manipulation pour ce type de matériel (ex : (Sahakian et al., 1988; Sahgal et al., 1992). Ces difficultés pourraient s'expliquer par une atteinte précoce et sévère du registre visuo-spatial de la MdeT. Soulignons toutefois qu'elles pourraient aussi s'expliquer par la complexité des tâches généralement utilisées pour mesurer la MdeT visuo-spatiale (Miyake et al., 2000b).

### 3. La mémoire de travail en tant que système de contrôle de l'attention

La MdeT est de plus en plus envisagée comme un système de contrôle de l'attention, c'est-à-dire comme un système jouant un rôle dans les tâches d'attention complexe (Engle, 2001). Dans le modèle de la MdeT de Baddeley et Hitch, l'administrateur central agit en tant que système central de contrôle attentionnel. L'administrateur central permettrait, entre autres, de coordonner les opérations des sous-systèmes spécialisés et, de façon plus générale, de procéder à la sélection stratégique des actions.

Les processus de contrôle attentionnels pourraient jouer le rôle d'une MdeT sans qu'il ne soit nécessaire de les associer aux sous-systèmes de maintien phonologique et visuo-

spatial (voir par exemple, (Engle, 2001). Le modèle de supervision attentionnel de Norman et Shallice (1986) est un exemple de ce type d'approche. Ce modèle a été proposé pour rendre compte de la réalisation des actions complexes ou nouvelles. Selon ce modèle, la plupart des actions sont réalisées de façon automatique ou semi-automatique sans nécessiter la mise en branle d'un système de contrôle. En revanche, la survenue de conflits entre des actions à exécuter, le recours à des actions nouvelles ou la nécessité de coordonner un ensemble complexe d'actions solliciterait un système de supervision attentionnel (SAS). Le SAS permettrait de sélectionner les actions appropriées en focalisant et en alternant l'attention. Le contrôle attentionnel exercé par le SAS agirait par des systèmes descendants qui biaiseraient l'activation des actions élémentaires via des processus d'inhibition et de contrôle. Selon le modèle du SAS, l'inhibition est donc au cœur du contrôle de l'attention.

Des travaux ont permis d'identifier d'autres composantes de contrôle attentionnel qui pourraient être tout aussi cruciales, bien qu'indépendantes de l'inhibition (Belleville, Lepage et al., 2002; Belleville, Rouleau et al., 2003; Miyake et al., 2000b). Le fractionnement en sous-composantes de contrôle élémentaires et indépendantes complexifie l'évaluation du contrôle attentionnel dans la MA puisqu'il a comme implication qu'on ne peut le mesurer avec une seule tâche. Il est toutefois susceptible de mener à une caractérisation plus riche et possiblement plus valide de l'atteinte du contrôle attentionnel dans cette maladie. Dans la prochaine section, nous examinerons comment la MA altère différentes composantes du contrôle attentionnel potentiellement indépendantes (voir aussi le chapitre portant sur le trouble cognitif léger ou mild cognitive impairment pour une description des anomalies des composantes du contrôle de l'attention dans cette population).



#### 4. Le contrôle de l'attention dans la MA

L'identification de composantes élémentaires de contrôle attentionnel a permis de systématiser l'évaluation de ces atteintes dans la MA et d'en mieux comprendre la nature. Il est maintenant possible d'examiner les effets de la MA sur les différents mécanismes élémentaires proposés dans les modèles actuels du contrôle de l'attention.

*A. Inhibition.* L'inhibition réfère à l'ensemble des mécanismes permettant de supprimer les informations devenues inutiles, d'empêcher les informations non-pertinentes d'entrer en MdeT et d'arrêter l'activation des schémas connus lorsqu'ils ne sont pas appropriés (Bjorklund & Hasnishfeger, 1995; Hasher, Stoltzfus, Zacks, & Rypma, 1991a; Hasher & Zacks, 1988). L'inhibition n'est généralement pas conceptualisée de façon unitaire, mais plutôt comme une fonction qu'il est possible de fractionner en différents types, mesurables par différents paradigmes. On distingue par exemple l'inhibition de schémas surappris, l'inhibition sémantique, ou encore l'inhibition de réponses motrices.

Le paradigme de Stroop (Stroop, 1935), qui requiert de nommer la couleur de l'encre d'un mot correspondant à une autre couleur (par ex., le mot « rouge » écrit en « bleu »), peut être conçu comme une mesure de l'inhibition de schémas surappris. La capacité de résister à l'interférence produite par la compétition qui s'établit entre la lecture du mot – processus rapide - et la dénomination de la couleur est interprétée comme une mesure de l'efficacité des mécanismes d'inhibition. À cette tâche, les personnes avec MA produisent davantage d'erreurs et montrent une plus grande latence de dénomination de la couleur que leurs contrôles (Fisher, Freed, & Corkin, 1990b; Spieler, Balota, & Faust, 1996b). Spieler et

collaborateurs (1996b) ont montré que la probabilité de produire une réponse rapide mais erronée s'accroît avec l'évolution de la maladie. De plus, ils rapportent des effets de facilitation lors de la dénomination de stimuli congruents (par exemple., « vert » écrit en vert), ce qui suggère chez ces patients une difficulté à inhiber l'automatisme de lecture au profit d'une stratégie de traitement de l'information contrôlée. Il faut noter que l'effet Stroop demeure sujet à interprétation et certains auteurs ont proposé des explications alternatives. Ainsi, selon Bondi et al. (2002), la faible performance des participants avec MA dans ce paradigme serait non seulement imputable à des déficits des mécanismes d'inhibition, mais également à une faible capacité d'activation des représentations sémantiques, associée à la dénomination de couleurs.

Le paradigme de Hayling (P. W. Burgess & Shallice, 1996) a été employé afin d'évaluer l'intégrité des mécanismes d'inhibition sémantique dans la MA. Dans cette procédure, les participants doivent compléter une phrase dont il manque le dernier mot avec un mot n'entretenant aucun lien sémantique avec le contexte induit par la phrase. Les patients avec MA sont sévèrement touchés à cette tâche (Belleville, Rouleau, & Van der Linden, en révision ; Collette, Van der Linden, Delrue, & Salmon, 2002b; Collette et al., 1999 ). Mentionnons par ailleurs que les patients avec la MA ne montrent pas d'atteinte à la tâche d'écoute inattentive, dans laquelle ils doivent mémoriser des séries de chiffres tout en entendant différents sons (langage connu, langage inconnu, bruit neutre) dont ils ne doivent pas tenir compte (Belleville, Rouleau et al., 2003). Leur capacité à empêcher les informations phonologiques non-pertinentes d'accéder à la MdeT n'est donc pas atteinte.

L'inhibition des réponses motrices réflexives a été évaluée par une mesure de l'habileté à supprimer intentionnellement un mouvement oculaire automatique ou appris. La

capacité de contrôler ce type de mouvements décroît dans la MA (Amieva, Phillips et al., 2004; Currie, Ramsden, McArthur, & Maruff, 1991; Nieuwenhuis, Ridderinkhof, de Jong, Kok, & van der Molen, 2000a; Olincy, Ross, Youngd, & Freedman, 1997b). Des difficultés d'inhibition motrice ont aussi été mises en évidence avec le paradigme de Selective Reaching Task, dans lequel les personnes avec la MA peuvent difficilement s'abstenir d'appuyer sur une cible motrice distractive, même s'ils sont conscients du fait qu'ils doivent l'ignorer (Simone & Baylis, 1997b). Au Stop-Signal, dans lequel un signal sonore indique au participant de s'abstenir de répondre à une cible, on note une atteinte légère de l'inhibition motrice (Amieva et al., 2002b). Toutefois, les résultats ne sont pas concluant avec le paradigme du Go/NoGo dans lequel le patient répond à une cible et s'abstient de répondre à une autre cible. Il est possible que le Stop-Signal soit plus complexe que le paradigme du Go/NoGo car il demande d'inhiber une réponse généralement pertinente. En effet, dans le Go/NoGo, la réponse devant être inhibée est la même tout au long de la tâche, alors que dans le Stop-signal, un signal externe indique au participant qu'il doit inhiber sa réponse au hasard des essais.

Des atteintes des mécanismes d'inhibition chez les personnes avec MA sont également mises en évidence par des études investiguant leurs corrélats neuronaux avec la technique des potentiels évoqués cognitifs. En effet, certains travaux effectués dans le domaine des potentiels évoqués cognitifs mettent en évidence des modifications de certaines composantes électrophysiologiques normalement associées à l'inhibition chez le sujet sain, notamment la N400 qui reflète l'inhibition sémantique (Iragui, Kutas, & Salmon, 1996; Ostrosky-Solis, Castaneda, Perez, Castillo, & Bobes, 1998; Revonsuo, Portin, Juottonen, & Rinne, 1998), la négativité liée à l'erreur (ERN, une déflexion négative centrale générée après que le sujet ait fourni une réponse qu'il *sait* être inadéquate;(Mathalon et al., 2003)

ainsi que la N2, qui mesure l'inhibition motrice (Chayasirisobhon *et al.*, 1985; Yokoyama, Nakashima, Shimoyama, Urakami, & Takahashi, 1995) et dont les modifications sont corrélées au ratio de perfusion des régions frontales chez les patients atteints de MA légère (O'Mahony *et al.*, 1996). Les anomalies de ces composantes électrophysiologiques appuient l'hypothèse d'une atteinte spécifique des capacités d'inhibition dans la MA. De plus, ces études permettent d'en évaluer l'assise neurobiologique.

Par ailleurs, les études qui ont examiné chez un même groupe de patients si l'atteinte de l'inhibition était globale ou sélective ont apporté des résultats contradictoires. Ainsi, Collette *et al.* (2002b) ont mis en évidence des déficits *étendus*, touchant une variété de processus inhibiteurs. En revanche, les résultats d'Amieva *et al.* (2002b) suggèrent plutôt une atteinte *sélective* des mécanismes d'inhibition. L'existence d'une atteinte globale ou sélective de l'inhibition dans la MA reste donc à éclaircir. Ainsi, les différences entre ces deux études pourraient s'expliquer par des différences de sévérité de la maladie chez les participants, les patients plus atteints montrant des déficiences plus généralisées. Par ailleurs, la proposition de Nigg (2000), qui différencie les mécanismes inhibiteurs réflexifs, ou automatiques, de ceux requérant un contrôle conscient, pourrait permettre de mieux comprendre les patrons d'atteintes des patients avec MA. Certains auteurs ont proposé que les mécanismes d'inhibition automatiques sont préservés jusqu'à tardivement dans la progression de la maladie, alors que les processus complexes sont ceux qui sont atteints de façon précoce (Moulin *et al.*, 2002).

*B. Alternance.* Certaines données empiriques portant sur l'attention sélective visuo-spatiale suggèrent des difficultés d'alternance chez les personnes avec MA. Parasuraman,

Greenwood, Haxby et Grady (1992) ont utilisé une procédure d'indication de l'orientation spatiale auprès de ces patients. Ils ont montré qu'ils sont plus ralentis que leur contrôles par la présentation d'un indice invalide, c'est-à-dire indiquant une position erronée. Filoteo et collaborateurs (1992) ont également observé une difficulté à alterner entre les propriétés locales et globales lors d'une tâche de détection de cible dans un stimulus hiérarchique. Ces deux résultats sont compatibles avec une difficulté particulière à alterner le focus attentionnel dans l'espace.

Dans une étude récente, Belleville et collaborateurs (2002) ont évalué directement les capacités d'alternance de règle chez des personnes avec MA et trouble cognitif léger. Dans cette étude, on présentait visuellement des paires de chiffres et le participant devait appuyer sur une touche correspondant soit au chiffre placé à droite, soit au chiffre placé à gauche. Un indice présenté de façon aléatoire indiquait au participant d'alterner la consigne. Les résultats à cette tâche pourtant simple indiquent un large coût d'alternance chez les patients avec MA. Ils sont compatibles avec les difficultés observées par ces patients à des tâches cliniques mesurant l'alternance comme dans la partie B du *Trail Making Test* (Amieva, Lafont et al., 1998b). Amieva et al. (2004) ont utilisé une procédure de Stroop inversé dans laquelle ils alternaient la passation d'un Stroop classique et la présentation d'un Stroop inversé (c'est-à-dire dans lequel le participant devait lire le mot plutôt que dénommer la couleur). Les personnes souffrant de MA, mais pas les normaux, commettaient davantage d'erreurs dans la condition classique lorsqu'ils devaient d'abord effectuer la condition inversée. Toutefois, ils commettaient aussi davantage d'erreurs dans la condition inversée lorsqu'elle suivait la condition classique. Ces données confirment les difficultés d'inhibition des personnes avec MA, mais indiquent également une difficulté à alterner la réponse (ou la règle). Les difficultés d'alternance et d'inhibition pourraient donc se potentialiser chez ces personnes.

C. Manipulation Plusieurs tâches de « MdeT complexe » mesurent les capacités de manipulation. Classiquement, ces tâches impliquent de la part du sujet qu'il maintienne une information tout en lui imposant un changement d'ordre ou de format. Les performances des personnes souffrant de MA sont atteintes dans des tâches exigeant une manipulation active de l'information en MdeT (Belleville, Rouleau et al., 2003; Kensinger, Shearer, Locascio, Growdon, & Corkin, 2003).

Kensinger et al. (2003) a utilisé une procédure d'empan de phrase. Dans cette tâche, on présentait une série de phrases et le participant devait répondre à une brève question sur chacune d'elle (ex : L'aigle volait au dessus de la ville. Qu'est-ce qui volait?). Le participant devait ensuite rapporter le dernier item de tous les énoncés. Les personnes avec MA rapportaient significativement moins d'items. L'atteinte était toutefois partiellement reliée aux troubles sémantiques des patients MA.

La tâche d'empan alphabétique est un autre exemple d'épreuve exigeant une telle manipulation (Belleville, Rouleau, & Caza, 1998). Dans cette tâche, on demande au participant de rappeler une série de mots dans l'ordre alphabétique plutôt que dans l'ordre de présentation. On vérifie que les patients connaissent bien leur alphabet au préalable et on ajuste la longueur des séries aux capacités d'empan des patients. On peut ainsi s'assurer que l'atteinte est bel et bien causée par une difficulté à manipuler activement les mots. Les personnes souffrant de MA éprouvent des difficultés importantes à cette tâche lors du rappel alphabétique et l'effet semble relativement homogène, puisque la plupart des patients sont atteints (Belleville, Rouleau et al., 2003).

D. Attention divisée. Le contrôle attentionnel a aussi été évalué en demandant aux participants de coordonner l'exécution de tâches concurrentes. Les personnes avec MA sont sévèrement atteintes au paradigme de Brown-Peterson qui exige le maintien d'une information à court terme tout en réalisant une activité concurrente (par exemple, faire des additions simples ou répéter une syllabe à voix haute, (Belleville et al., 1996; R. G. Morris, 1986). L'atteinte a été interprétée comme une difficulté à coordonner les deux activités concurrentes, et donc comme une atteinte de l'attention divisée. Il est important toutefois de souligner que l'interprétation du Brown-Peterson est équivoque puisque la tâche concurrente bloque généralement l'articulation subvocale. La chute de la performance lors du rappel en condition concurrente pourrait donc être associée à la fragilité de la trace phonologique dans une condition où l'articulation concurrente est bloquée et n'est donc pas disponible pour la rafraîchir. Nos propres résultats ne vont toutefois pas dans ce sens puisque l'atteinte à la procédure de Brown-Peterson n'est pas toujours associée à l'atteinte phonologique chez les patients MA que nous avons évalués (Belleville et al., 1996). De plus, Morris (1986) a rapporté des difficultés même lorsque la tâche concurrente était motrice (taper sur la table). Enfin, Sebastian, Menor et Elosua (2001) ont examiné la nature des erreurs commises dans cette tâche par les personnes souffrant de MA. Les patients commettaient surtout des erreurs de persévération, c'est-à-dire qu'ils répétaient les lettres présentées lors des essais précédents. De telles erreurs ne peuvent s'interpréter par la présence d'une trace phonologique faible. Elles suggèrent plutôt un dysfonctionnement du contrôle attentionnel, de la mise à jour ou des capacités d'inhibition.

Baddeley, Logi, Bressi, Della Sala et Spinnler (1986) ont utilisé un paradigme combinant différentes tâches et une tâche visuo-spatiale. Ils ont observé des atteintes sévères dans des conditions qui exigeaient d'exécuter les deux tâches de façon simultanée. Une

question importante est de savoir si l'atteinte en attention divisée renvoie à une difficulté spécifique dans la réalisation de double tâche ou si elle ne reflète que la difficulté des personnes MA avec les tâches plus complexes en général. Pour cela, Baddeley, Baddeley, Bucks et Wilcock (2001) ont utilisé des tâches qui incluaient chacune deux niveaux de difficulté : temps de réaction simple vs au choix; recherche visuelle de lettres avec distracteurs similaires vs différents; attention focalisée vs divisée. Dans les tâches de TR, les personnes avec MA étaient plus lentes que les âgés normaux, mais elles n'étaient pas plus ralenties dans le temps de réaction au choix que dans le temps de réaction simple. Dans la tâche de recherche visuelle, les personnes avec MA montraient un gradient d'atteinte en fonction de la similarité des distracteurs. Enfin, les résultats indiquaient une atteinte importante de l'attention divisée chez les personnes souffrant de MA. Les résultats ne sont donc pas entièrement compatibles avec un simple effet lié à la complexité des tâches, bien qu'on puisse critiquer la façon dont ces auteurs ont manipulé ce facteur. En effet, la manipulation de la complexité se faisait en changeant parfois la modalité des tâches de telle façon qu'elle en modifiait également la nature des processus impliqués.

Dans une étude plus récente et mieux conçue, Logie, Cocchini, Della Sala et Baddeley (2004) ont évalué l'attention divisée en combinant la poursuite visuelle au rappel de chiffres. Ils ont manipulé la complexité en faisant varier la vitesse de la cible à poursuivre ainsi que le nombre d'items à rappeler. Les données indiquent une atteinte de l'attention divisée chez les personnes avec MA. Toutefois, l'augmentation de la difficulté de l'une ou de l'autre tâche n'avait pas plus d'impact chez les MA que chez leurs contrôles et elle n'accroissait pas les difficultés des personnes MA en attention divisée. Ces données



suggèrent que l'atteinte des personnes avec MA résulte bel et bien d'une difficulté à réaliser deux actions concurrentes et ne relève pas d'un simple effet de complexité de la tâche.

### 5. Les modèles procéduralistes de la MdeT

Le modèle de Baddeley & Hitch ne constitue en aucune façon la seule manière de conceptualiser la rétention à court terme. Il existe des modèles de la rétention à court terme qui s'organisent autour de la notion de *domaine d'information* ou de codes (ex: verbal, musical, spatial) et qui postulent des liens étroits entre mémoire(s) et systèmes perceptifs de traitement de l'information (pour une revue, voir (Belleville, Caza, & Mottron, 2001). Dans cette perspective, un certain nombre de modèles mettent l'accent sur le fait que la performance de maintien à court terme de matériel verbal est reliée directement à la nature des composantes impliquées dans la production et la compréhension du langage (Allport, 1985 ; Belleville et al., 2001 ; Belleville, Caza, & Peretz, 2003 ; Crowder, 1993 ; N. Martin & Saffran, 1997; R. C. Martin, Shelton, & Yaffe, 1994; Saffran, 1990 ). La compréhension et la production du langage mettent en jeu différents niveaux hiérarchisés de connaissances ou représentations (Ellis & Young, 1988), notamment les niveaux phonologique, lexical et sémantique. L'ensemble de ces représentations - et non simplement les représentations phono-articulatoires - serait activé dans une tâche de rappel immédiat d'une série d'items verbaux comme elles le sont dans la production et la compréhension du langage. Ces modèles sont appuyés entre autres par le fait que les propriétés lexicales et sémantiques influencent le rappel à court terme dans certaines conditions d'évaluation et chez certaines populations (ex :(Belleville, Caza et al., 2003; Caza, Belleville, & Gilbert, 2002). L'empan est meilleur pour des mots que pour des non-mots (Hulme, Maughan, & Brown, 1991

), ou encore pour des mots de haute fréquence, d'imagerie élevée ou appartenant à la même catégorie sémantique que pour des mots de basse fréquence, d'imagerie faible ou appartenant à différentes catégories sémantiques (Bourassa & Besner, 1994; Caza & Belleville, 1996; Poirier & Saint-Aubin, 1995; Watkins & Watkins, 1977).

Nous avons mentionné plus haut que les personnes avec MA montrent une diminution de leur empan. Les personnes avec MA ont des atteintes sémantiques et lexicales. Puisque ces représentations supportent le rappel sériel immédiat, la difficulté des personnes MA à accéder à des représentations lexico-sémantiques intactes pourrait sous-tendre leur diminution d'empan. Pour évaluer cette hypothèse, nous avons comparé le rappel de trois types d'items qui variaient en fonction de leur contenu lexical et sémantique : des non-mots qui ne possèdent ni représentation lexicale, ni représentation sémantique, des items grammaticaux (ex : ainsi, ceci) qui possèdent une représentation lexicale mais peu de représentation sémantique, et des mots abstraits qui possèdent des représentations lexicale et sémantique (Caza & Belleville, 1999). L'influence des représentations lexicales sur le rappel pouvait être inféré en comparant le rappel des non-mots au rappel des items grammaticaux (effet lexical) alors que l'impact des représentations sémantiques pouvait être inféré en comparant le rappel des items grammaticaux au rappel des mots (effet sémantique). Dans ce paradigme, les personnes avec MA présentaient un effet sémantique comparable à celui des âgés normaux mais un effet lexical significativement plus important (Caza & Belleville, 2005). L'effet lexical était associé au trouble exécutif dans la MA (tel que mesuré par la procédure de rappel alphabétique décrite plus haut). Les patients MA ayant un fonctionnement exécutif plus important étaient aussi ceux chez qui l'effet lexical était le plus fort. Il est donc possible que ces données reflètent une forme de compensation stratégique

chez les personnes avec MA. L'utilisation des propriétés lexicales des items dépendait d'un fonctionnement relativement normal des capacités de contrôle attentionnel.

## 6. Conclusion

Les études des dernières années ont montré une atteinte importante de la MdeT dans la MA. L'atteinte porte sur plusieurs tâches dont la réalisation dépend des composantes de contrôle attentionnel de la MdeT. Ces données empiriques sont compatibles avec l'impression clinique et avec la nature de la plainte des personnes atteintes de la maladie. L'atteinte des processus de contrôle attentionnel apparaît tôt dans l'évolution de la maladie. Néanmoins, le patron d'atteinte n'est pas complètement homogène à travers les patients. Plusieurs études ont montré l'existence de sous-groupes de patients. Baddeley, Bressi, Della Sala, Logie et Spinnler (1991) ont distingué un sous-groupe avec atteinte du contrôle attentionnel vs atteinte de la boucle phonologique. Belleville et collaborateurs (1996) rapportent que l'atteinte du contrôle attentionnel est présent chez une très grande majorité de patient mais que l'atteinte phonologique ne se rajoute que chez environ 50% d'entre eux. Enfin, même si la plupart des patients sont atteints dans les tâches de contrôle attentionnel, des double-dissociations ont été rapportées à travers les composantes de contrôle (Belleville, Rouleau et al., 2003). La mise en évidence d'un fonctionnement normal pour une des composantes ne peut donc garantir que les autres composantes soient aussi intactes. La MdeT et les différentes composantes du contrôle de l'attention doivent donc être évaluées systématiquement et extensivement dans le cadre du travail clinique. De plus, leur évaluation se justifie par le caractère invalidant d'une atteinte du contrôle attentionnel dans la réalisation d'un très grand nombre d'activités quotidiennes. Malheureusement, les outils pour évaluer ces fonctions sont encore relativement rares. En général, les outils cliniques pouvant

permettre une évaluation du contrôle de l'attention en MdeT et disposant de normes importantes sont peu valides sur le plan scientifique. De plus, les tâches utilisées dans les protocoles expérimentaux et qui permettraient une analyse plus fine des composantes atteintes ne disposent souvent pas de normes étendues et/ou sont peu étudiées sur le plan de leur qualité métrologique (pour une exception, voir certains sous-tests de la batterie Memoria,(Belleville, Chatelois, Fontaine, & Peretz, 2002). L'évaluation de la MdeT et des composantes de contrôle de l'attention représente donc encore un défi important pour le clinicien.

## Références

- Albert, M., Blacker, D., Moss, M. B., Tanzi, R., & McArdle, J. J. (2007). Longitudinal change in cognitive performance among individuals with mild cognitive impairment. *Neuropsychology, 21*(2), 158-169.
- Allport, D. A. (1985). Distributed memory, modular subsystems and dysphasia. In S. Newman & R. Epstein (Eds.), *Current perspective in dysphasia* (pp. 32-60). London: Churchill Livingstone.
- Amieva, H., Lafont, S., Auriacombe, S., Le Carret, N., Dartigues, J. F., Orgogozo, J. M., et al. (2002a). Inhibitory breakdown and dementia of the Alzheimer type: a general phenomenon? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 24*(4), 503-516.
- Amieva, H., Lafont, S., Auriacombe, S., Le Carret, N., Dartigues, J. F., Orgogozo, J. M., et al. (2002b). Inhibitory breakdown and dementia of the Alzheimer type: a general phenomenon? *J Clin Exp Neuropsychol, 24*(4), 503-516.
- Amieva, H., Lafont, S., Auriacombe, S., Rainville, C., Orgogozo, J. M., Dartigues, J. F., et al. (1998a). Analysis of error types in the trial making test evidences an inhibitory deficit in dementia of the Alzheimer type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 20*(2), 280-285.
- Amieva, H., Lafont, S., Auriacombe, S., Rainville, C., Orgogozo, J. M., Dartigues, J. F., et al. (1998b). Analysis of error types in the trial making test evidences an inhibitory deficit in dementia of the Alzheimer type. *J Clin Exp Neuropsychol, 20*(2), 280-285.
- Amieva, H., Lafont, S., Rainville, C., Dartigues, J. F., & Fabrigoule, C. (1998). Analysis of Inhibitory Dysfunction in Patients with Alzheimer's Disease and Normal Elderly Adults in Two Verbal Tasks. *Brain and Cognition, 37*, 58-60.

- Amieva, H., Lafont, S., Rouch-Leroyer, I., Rainville, C., Dartigues, J. F., Orgogozo, J. M., et al. (2004). Evidencing inhibitory deficits in Alzheimer's disease through interference effects and shifting disabilities in the Stroop test. *Archives of Clinical Neuropsychology, 19*(6), 791-803.
- Amieva, H., Letenneur, L., Dartigues, J. F., Rouch-Leroyer, I., Sourgen, C., D'Alchee-Biree, F., et al. (2004). Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to a population-based study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 18*(1), 87-93.
- Amieva, H., Phillips, L. H., Della Sala, S., & Henry, J. D. (2004). Inhibitory functioning in Alzheimer's disease. *Brain, 127*(Pt 5), 949-964.
- Andres, P. (2001). Supervisory attentional system in patients with focal frontal lesions. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 23*(2), 225-239.
- Andres, P., Guerrini, C., Phillips, L. H., & Perfect, T. J. (2008). Differential Effects of Aging on Executive and Automatic Inhibition *Developmental Neuropsychology, 33*(2), 101-123.
- Andres, P., & Van der Linden, M. (2000). Age-related differences in supervisory attentional system functions. *The Journals of Gerontology, series B. Psychological Sciences and Social Sciences, 55*(6), 373-380.
- Andrès, P., & Van der Linden, M. (1996). Les effets de l'âge et d'une lésion frontale sur les capacités d'oubli dirigé. *Revue de neuropsychologie, 6*, 426-427.
- APA. (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3rd, rev. ed.). Washington DC: American Psychiatric Association.
- APA. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.). Washington : DC: APA.

- Apostolova, L. G., Dutton, R. A., Dinov, I. D., Hayashi, K. M., Toga, A. W., Cummings, J. L., et al. (2006). Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. *Archives of Neurology*, *63*(5), 693-699.
- Arnaiz, E., Almkvist, O., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., Wahlund, L. O., Winblad, B., et al. (2004). Mild cognitive impairment: a cross-national comparison. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *75*(9), 1275-1280.
- Baddeley, A. (1966). Short-term memory for word sequences as a function of acoustic, semantic and formal similarity. *Q. J. Exp. Psychol.*, *18*, 362-365.
- Baddeley, A., Logie, R., Bressi, S., Della Sala, S., & Spinnler, H. (1986). Dementia and working memory. *Q J Exp Psychol A*, *38*(4), 603-618.
- Baddeley, A., Thomson, N., & Buchanan, M. (1975). Word length and the structure of short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *14*, 575-589.
- Baddeley, A. D. (1986). *Working memory*. New York: Oxford University Press.
- Baddeley, A. D., Baddeley, H. A., Bucks, R. S., & Wilcock, G. K. (2001). Attentional control in Alzheimer's disease. *Brain*, *124*(Pt 8), 1492-1508.
- 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* ( Pt 6), 2521-2542.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1974). Working memory In G. H. Bower (Ed.), *The Psychology of learning and motivation* (Vol. 8, pp. 47-90). New York: Academic Press.
- Baudic, S., Barba, G. D., Thibaudet, M. C., Smaghe, A., Remy, P., & Traykov, L. (2006). Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *21*(1), 15-21.
- Bélanger, S., & Belleville, S. (en prép.). Motor inhibition in Mild cognitive impairment.

- Bélangier, S., & Belleville, S. (in revision). Semantic inhibitory impairment in Mild Cognitive Impairment : a distinctive feature of up-coming cognitive decline? .  
*Neuropsychology*.
- Belleville, S. (2007). Cognitive training for persons with mild cognitive impairment.  
*International Psychogeriatrics*, 1-10.
- Belleville, S., & Bélangier, S. (2006). Dysfonctions de la mémoire de travail et du contrôle de l'attention dans la Maladie d'Alzheimer. In C. Belin, A. M. Ergis & O. Moreaud (Eds.), *Actualités sur les démences: aspects cliniques et neuropsychologiques* (pp. 35-50). Marseille: Solal.
- Belleville, S., Bherer, L., Lepage, E., Chertkow, H., & Gauthier, S. (2008). Task switching capacities in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment.  
*Neuropsychologia*, 46(8), 2225-2233.
- Belleville, S., Bherer, L., Lepage, É., Chertkow, H., & Gauthier, S. (under press). Task switching capacities in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*.
- Belleville, S., Caza, N., & Mottron, L. (2001). Conceptions linguistiques et procéduralistes de la rétention à court terme. In S. Majerus, M. Van der Linden & C. Belin (Eds.), *Relations entre perception, mémoire de travail et mémoire à long terme* (pp. 51-65). Marseille, France: Éditions Solal.
- Belleville, S., Caza, N., & Peretz, I. (2003). A neuropsychological argument for a processing view of memory. *Journal of Memory and Language*, 48, 686-703.
- Belleville, S., Chatelois, J., Fontaine, F., & Peretz, I. (2002). Memoria: Batterie informatisée d'évaluation de la mémoire pour Mac et PC. Montréal: Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal.



- Belleville, S., Chertkow, H., & Gauthier, S. (2007). Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology, 21*(4), 458-469.
- Belleville, S., Gilbert, B., Fontaine, F., Gagnon, L., Ménard, É., & Gauthier, S. (2006). Improvement of episodic memory in persons with mild cognitive impairment and healthy older adults. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 22*, 486-499.
- Belleville, S., & Lavoie, M. (unpublished).
- Belleville, S., Lepage, E., Bherer, L., Chertkow, H., & Gauthier, S. (2002). *Measures of executive functions and working memory in older persons with mild cognitive impairment*. Paper presented at the The Ninth Cognitive Aging Conference.
- Belleville, S., Mellah, S., Clément, F., Blanchet, S., Caza, N., Gilbert, B., et al. (2006). *Neuroimaging evidence of brain plasticity following episodic memory training in mild cognitive impairment*. Paper presented at the Conference on memory.
- Belleville, S., Peretz, I., & Malenfant, D. (1996). Examination of the working memory components in normal aging and in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychologia, 34*(3), 195-207.
- Belleville, S., Rouleau, N., & Caza, N. (1998). Effect of normal aging on the manipulation of information in working memory. *Memory and Cognition, 26*, 572-583.
- Belleville, S., Rouleau, N., & Van der Linden, M. (2006). Use of the Hayling task to measure inhibition of prepotent responses in normal aging and Alzheimer's disease. *Brain and Cognition, 62*(2), 113-119.
- Belleville, S., Rouleau, N., & Van der Linden, M. (en révision). Use of the Hayling task to measure inhibition of prepotent responses in normal aging and Alzheimer's disease.

- Belleville, S., Rouleau, N., Van der Linden, M., & Collette, F. (2003). Effect of manipulation and irrelevant noise on working memory capacity of patients with Alzheimer's dementia. *Neuropsychology, 17*(1), 69-81.
- Bennett, D. A., Schneider, J. A., Bienias, J. L., Evans, D. A., & Wilson, R. S. (2005). Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. *Neurology, 64*(5), 834-841.
- Bennett, D. A., Wilson, R. S., Schneider, J. A., Evans, D. A., Beckett, L. A., Aggarwal, N. T., et al. (2002). Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology, 59*(2), 198-205.
- Benton, A. L., Hamsher, K., Varney, N. R., & Spreen, O. (Eds.). (1983). *Contributions to neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.
- Beversdorf, D. Q., Ferguson, J. L., Hillier, A., Sharma, U. K., Nagaraja, H. N., Bornstein, R. A., et al. (2007). Problem solving ability in patients with mild cognitive impairment. *Cognitive and Behavioral Neurology, 20*(1), 44-47.
- Bielak, A. A., Mansueti, L., Strauss, E., & Dixon, R. A. (2006). Performance on the Hayling and Brixton tests in older adults: norms and correlates. *Archives of Clinical Neuropsychology, 21*(2), 141-149.
- Bisiacchi, P. S., Borella, E., Bergamaschi, B., Carretti, B., & Mondini, S. (2008). Interplay between memory and executive functions in normal and pathological aging. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 30*(6).
- Bjorklund, D. F., & Hasnishfeger, K. K. (1995). The evolution of inhibition mechanisms and their role in human cognition behavior. In F. N. D. C. J. Brainerd (Ed.), *Interference and inhibition in Cognition* (pp. 141-173). San Diego: Academic Press.
- Blennow, K. (2004). CSF biomarkers for mild cognitive impairment. *Journal of Internal Medicine, 256*, 224-234.

- Blennow, K., & Hampel, H. (2003). CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*, 2, 605-612.
- Bondi, M. W., Salmon, D. P., Monsch, A. U., Galasko, D., Butters, N., Klauber, M. R., et al. (1995). Episodic memory changes are associated with the APOE-epsilon 4 allele in nondemented older adults. *Neurology*, 45(12), 2203-2206.
- Bondi, M. W., Serody, A. B., Chan, A. S., Ebersone-Shumate, S. C., Delis, D. C., Hansen, L. A., et al. (2002). Cognitive and neuropathologic correlates of Stroop Color-Word Test performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 16(3), 335-343.
- Borkowska, A., Drozd, W., Jurkowski, P., & Rybakowski, J. K. (2007). The Wisconsin Card Sorting Test and the N-back test in mild cognitive impairment and elderly depression. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 1-7.
- Boujon, C. (2002). *L'inhibition au carrefour des neurosciences et des sciences de la cognition. Fonctionnements normal et pathologique*. Marseille: Solal.
- Bouquet, C. A., Bonnaud, V., & Gil, R. (2003). Investigation of supervisory attentional system functions in patients with Parkinson's disease using the Hayling task. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(6), 751-760.
- Bourassa, D., & Besner, D. (1994). Beyond the articulatory loop: A semantic contribution to serial order recall of subspan lists. *Psychonomic Bulletin and Review*, 1, 122-125.
- Boyle, P. A., Wilson, R. S., Aggarwal, N. T., Tang, Y., & Bennett, D. A. (2006). Mild cognitive impairment: risk of Alzheimer disease and rate of cognitive decline. *Neurology*, 67(3), 441-445.
- Brunnstrom, H., Gustafson, L., Passant, U., & Englund, E. (2008). Prevalence of dementia subtypes: A 30-year retrospective survey of neuropathological reports. *Archives of Gerontology and Geriatrics*.

- Bruyer, R., Van der Linden, M., Rectem, D., & Galvez, C. (1995). Effects of age and education on the Stroop interference. *Archives de Psychologie*, *63*, 257-267.
- Bugg, J. M., DeLosh, E. L., Davalos, D. B., & Davis, H. P. (2007). Age differences in Stroop interference: contributions of general slowing and task-specific deficits. *Neuropsychology Development and Cognition. Section B Aging, Neuropsychology and Cognition*, *14*(2), 155-167.
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996). Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, *34*(4), 263-272.
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (Artist). (1997). *The Hayling and Brixton Tests*
- Busse, A., Bischkopf, J., Riedel-Heller, S. G., & Angermeyer, M. C. (2003). Subclassifications for mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity. *Psychological Medicine*, *33*(6), 1029-1038.
- Busse, A., Hensel, A., Guhne, U., Angermeyer, M. C., & Riedel-Heller, S. G. (2006). Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*, *67*(12), 2176-2185.
- Canadian study of health and aging: study methods and prevalence of dementia. (1994). *CMAJ*, *150*(6), 899-913.
- Caza, N., & Belleville, S. (1996). *Contribution of semantic and lexical representations to working memory*. Paper presented at the Journal international de psychologie/International Journal of Psychology.
- Caza, N., & Belleville, S. (1999). Semantic contribution in immediate serial recall using an unlimited set of items: Evidence for a multi-level capacity view of short-term memory. *International Journal of Psychology [Special Issue on Short-term/Working Memory]*, *34*, 334-338.

- Caza, N., & Belleville, S. (2005). Use of Lexical and Semantic Information as Cues to support Short-term Memory Performance in Patients with Alzheimer's Disease. *Brain and Language, 95*, 141-142.
- Caza, N., Belleville, S., & Gilbert, B. (2002). How loss of meaning with preservation of phonological word affects immediate serial recall performance: A linguistic account. *Neurocase, 8*, 255-273.
- Chayasirisobhon, S., Brinkman, S. D., Gerganoff, S., Gershon, S., Pomora, N., & Green, V. (1985). Event-related potential in Alzheimer disease. *Clinical Electroencephalography, 16*(1), 48-53.
- Chertkow, H. (2002). Mild cognitive impairment. *Curr Opin Neurol, 15*(4), 401-407.
- Chertkow, H., Massoud, F., Nasreddine, Z. S., Belleville, S., Joannette, Y., Bocti, C., et al. (2008). Diagnosis and treatment of dementia: 3. Mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia. *Canadian Medical Association Journal 178*(10), 1273-1285.
- Chetelat, G., Desgranges, B., de la Sayette, V., Viader, F., & Eustache, F. (2004). [At the boundary between normal aging and Alzheimer disease]. *Revue Neurologique (Paris), 160*(4 Pt 2), S55-63.
- Chiu, Y. C., Algase, D., Whall, A., Liang, J., Liu, H. C., Lin, K. N., et al. (2004). Getting lost: directed attention and executive functions in early Alzheimer's disease patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 17*(3), 174-180.
- Clément, F., Belleville, S., Bélanger, S., & Chassé, V. (en révision). Personality and psychological health in persons with mild cognitive impairment.
- Cohen, J. D., Dunbar, K., & McClelland, J. L. (1990). On the control of automatic processes: a parallel distributed processing account of the Stroop effect. *Psychol Rev, 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.
- Cohn, N. B., Dustman, R. E., & Bradford, D. C. (1984). Age-related decrements in Stroop Color Test performance. *Journal of Clinical Psychology*, 40(5), 1244-1250.
- Collette, F., Schmidt, C., Scherrer, C., Adam, S., & Salmon, E. (2007). Specificity of inhibitory deficits in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*.
- Collette, F., Van der Linden, M., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., & Salmon, E. (2001). The functional anatomy of inhibition processes investigated with the Hayling task. *Neuroimage*, 14(2), 258-267.
- Collette, F., Van der Linden, M., Delrue, G., & Salmon, E. (2002a). Frontal hypometabolism does not explain inhibitory dysfunction in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 16(4), 228-238.
- Collette, F., Van der Linden, M., Delrue, G., & Salmon, E. (2002b). Frontal hypometabolism does not explain inhibitory dysfunction in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 16(4), 228-238.
- Collette, F., Van der Linden, M., & Salmon, E. (1999). Executive dysfunction in Alzheimer's disease. *Cortex*, 35(1), 57-72.
- Collie, A., & Maruff, P. (2000). The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurosciences and Biobehavioral Reviews*, 24(3), 365-374.
- Conrad, R., & Hull, A. J. (1964). Information, acoustic confusion and memory span. *British Journal of Psychology*, 55, 429-432.
- Crowder, R. G. (1993). Short-term memory: where do we stand? *Mem Cognit*, 21(2), 142-145.

- Cummings, J. L., Doody, R., & Clark, C. (2007). Disease-modifying therapies for Alzheimer disease: challenges to early intervention. *Neurology*, *69*(16), 1622-1634.
- Cummings, J. L., Jeffrey, L., & Benson, F. D. (1992). Cortical Dementias: Alzheimer's Disease and Other Cortical Degenerations. In Butterwoth-Heinemann (Ed.), *Dementia. A Clinical Approach, 2nd Ed.* (pp. 45-75). Stoneham, USA.
- Currie, J., Ramsden, B., McArthur, C., & Maruff, P. (1991). Validation of a clinical antisaccadic eye movement test in the assessment of dementia. *Arch Neurol*, *48*(6), 644-648.
- Davidson, Y., Gibbons, L., Pritchard, A., Hardicre, J., Wren, J., Stopford, C., et al. (2007). Apolipoprotein E epsilon4 allele frequency and age at onset of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *23*(1), 60-66.
- De Leon, M. (2004). MRI and CSF studies in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Journal of Internal Medicine*, *256*(205-223).
- De Leon, M. J., DeSanti, S., Zinkowski, R., Mehta, P. D., Pratico, D., Segal, S., et al. (2006). Longitudinal CSF and MRI biomarkers improve the diagnosis of mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, *27*(3), 394-401.
- DeCarli, C. (2003). Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurol*, *2*(1), 15-21.
- Desrosiers, J., Bravo, G., Hebert, R., & Dubuc, N. (1995). Reliability of the revised functional autonomy measurement system (SMAF) for epidemiological research. *Age and Ageing*, *24*, 402-406.
- deToledo-Morrell, L., Stoub, T. R., Bulgakova, M., Wilson, R. S., Bennett, D. A., Leurgans, S., et al. (2004). MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. *Neurobiol Aging*, *25*(9), 1197-1203.

- Devanand, D. P., Pelton, G. H., Zamora, D., Liu, X., Tabert, M. H., Goodkind, M., et al. (2005). Predictive utility of apolipoprotein E genotype for Alzheimer disease in outpatients with mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 62(6), 975-980.
- Diamond, J. (2005). *Rapport sur la Maladie d'Alzheimer et la recherche actuelle*. Toronto.
- Dik, M. G., Jonker, C., Bouter, L. M., Geerlings, M. I., van Kamp, G. J., & Deeg, D. J. (2000). APOE-epsilon4 is associated with memory decline in cognitively impaired elderly. *Neurology*, 54(7), 1492-1497.
- Drzezga, A., Grimmer, T., Riemenschneider, M., Lautenschlager, N., Siebner, H., Alexopoulos, P., et al. (2005). Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET. *Journal of Nuclear Medicine*, 46(10), 1625-1632.
- Duarte, A., Hayasaka, S., Du, A., Schuff, N., Jahng, G. H., Kramer, J., et al. (2006). Volumetric correlates of memory and executive function in normal elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 406(1-2), 60-65.
- Dulaney, C. L., & Rogers, W. A. (1994). Mechanisms underlying reduction in Stroop interference with practice for young and old adults. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 20(2), 470-484.
- Duong, A., Whitehead, V., Hanratty, K., & Chertkow, H. (2006). The nature of lexico-semantic processing deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 44(10), 1928-1935.
- Ellis, A. W., & Young, A. W. (1988). *Human Cognitive Neuropsychology*. Hove (UK).
- Engle, R. W. (2001). Working Memory Capacity as Executive Attention. *Current Direct Psychol Science*, 11, 19-23.



- Engle, R. W. (2002). Working Memory Capacity as Executive Attention. *Current Directions in Psychological Science, 11*(1), 19-23.
- Erin, K. J., Phillips, N. A., Belleville, S., Goupil, D., Babins, L., Kelner, N., et al. (submitted). Profile of executive functioning in Mild cognitive impairment: disproportionate deficits in inhibitory controls. *Neuropsychology*.
- Evans, D. A., Beckett, L. A., Field, T. S., Feng, L., Albert, M. S., Bennett, D. A., et al. (1997). Apolipoprotein E epsilon4 and incidence of Alzheimer disease in a community population of older persons. *JAMA, 277*(10), 822-824.
- Farias, S. T., Mungas, D., Reed, B. R., Harvey, D., Cahn-Weiner, D., & Decarli, C. (2006). MCI is associated with deficits in everyday functioning. *Alzheimer Disease and Associated Disorders, 20*(4), 217-223.
- Feyereisen, P., & Charlot, V. (2008). Are there uniform age-related changes across tasks involving inhibitory control through access, deletion, and restraint functions? A preliminary investigation. *Experimental Aging Research, 34*(4), 392-418.
- Filoteo, J. V., Delis, D. C., Massman, P. J., Demadura, T., Butters, N., & Salmon, D. P. (1992). Directed and divided attention in Alzheimer's disease: impairment in shifting of attention to global and local stimuli. *J Clin Exp Neuropsychol, 14*(6), 871-883.
- Fisher, L. M., Freed, D. M., & Corkin, S. (1990a). Stroop Color-Word Test performance in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 12*(5), 745-758.
- Fisher, L. M., Freed, D. M., & Corkin, S. (1990b). Stroop Color-Word Test performance in patients with Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol, 12*(5), 745-758.

- 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.
- Fouquet, M., Villain, N., Chélatat, G., Eustache, F., & Desgranges, B. (2007). Imagerie cérébrale et physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. *Psychologie et Neuropsychiatrie du Vieillissement, 5*(4), 269-279.
- Fournet, N., Mosca, C., & Moreaud, O. (2007). Déficits des processus inhibiteurs dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer. *Psychologie et Neuropsychiatrie du Vieillissement, 5*(4), 281-294.
- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2004). The relations among inhibition and interference control functions: a latent-variable analysis. *Journal of Experimental Psychology: General, 133*(1), 101-135.
- Gathercole, S. E., & Baddeley, A. D. (1993). *Working memory and language*. Hove: Erlbaum.
- Gauthier, S. (2001). Alzheimer's disease: current and future therapeutic perspectives. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry, 25*(1), 73-89.
- Gauthier, S. (2004). Pharmacotherapy of mild cognitive impairment. *Dialogues in Clinical Neurosciences, 6*, 391-395.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., et al. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet, 367*(9518), 1262-1270.
- Geslani, D. M., Tierney, M. C., Herrmann, N., & Szalai, J. P. (2005). Mild cognitive impairment: an operational definition and its conversion rate to Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 19*(5-6), 383-389.

- Girelli, L., Sandrini, M., Cappa, S., & Butterworth, B. (2001). Number-Stroop performance in normal aging and Alzheimer's-type dementia. *Brain and Cognition, 46*(1-2), 144-149.
- Goekoop, R., Rombouts, S. A., Jonker, C., Hibbel, A., Knol, D. L., Truyen, L., et al. (2004). Challenging the cholinergic system in mild cognitive impairment: a pharmacological fMRI study. *Neuroimage, 23*(4), 1450-1459.
- Goekoop, R., Scheltens, P., Barkhof, F., & Rombouts, S. A. (2006). Cholinergic challenge in Alzheimer patients and mild cognitive impairment differentially affects hippocampal activation--a pharmacological fMRI study. *Brain, 129*(Pt 1), 141-157.
- Greene, J. D., Hodges, J. R., & Baddeley, A. D. (1995). Autobiographical memory and executive function in early dementia of Alzheimer type. *Neuropsychologia, 33*(12), 1647-1670.
- Gregory, C. A., & Hodges, J. R. (1996). Clinical features of frontal lobe dementia in comparison to Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission Suppl., 47*, 103-123.
- Griffith, H. R., Belue, K., Sicola, A., Krzywanski, S., Zamrini, E., Harrell, L., et al. (2003). Impaired financial abilities in mild cognitive impairment: a direct assessment approach. *Neurology, 60*(3), 449-457.
- Griffith, H. R., Netson, K. L., Harrell, L. E., Zamrini, E. Y., Brockington, J. C., & Marson, D. C. (2006). Amnestic mild cognitive impairment: diagnostic outcomes and clinical prediction over a two-year time period. *Journal of the International Neuropsychological Society, 12*(2), 166-175.
- Hanninen, T., Hallikainen, M., Tuomainen, S., Vanhanen, M., & Soininen, H. (2002). Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects. *Acta Neurologica Scandinavica, 106*(3), 148-154.

- Hasher, L., Lustic, C., & Zacks, R. (Eds.). (2008). *Inhibitory Mechanism and the Control of Attention*. Oxford: University Press.
- Hasher, L., Quig, M. B., & May, C. P. (1997). Inhibitory control over no-longer-relevant information: adult age differences. *Memory and Cognition*, *25*(3), 286-295.
- Hasher, L., Stoltzfus, E. R., Zacks, R. T., & Rypma, B. (1991a). Age and inhibition. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, *17*(1), 163-169.
- Hasher, L., Stoltzfus, E. R., Zacks, R. T., & Rypma, B. (1991b). Age and inhibition. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, *17*(1), 163-169.
- Hasher, L., & Zacks, R. T. (1988). Working memory, comprehension, and aging: A review and a new view. In G. H. B. (Ed.) (Ed.), *The psychology of learning and motivation* (Vol. 22). Orlando, FL: Academic Press.
- Hayward, G., Goodwin, G. M., & Harmer, C. J. (2004). The role of the anterior cingulate cortex in the counting Stroop task. *Experimental Brain Research*, *154*(3), 355-358.
- Hebert, L. E., Beckett, L. A., Scherr, P. A., & Evans, D. A. (2001). Annual incidence of Alzheimer disease in the United States projected to the years 2000 through 2050. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *15*(4), 169-173.
- Hebert, L. E., Scherr, P. A., Bienias, J. L., Bennett, D. A., & Evans, D. A. (2003). Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol*, *60*(8), 1119-1122.
- Heyn, P., Abreu, B. C., & Ottenbacher, K. J. (2004). The effect of exercise training on Elderly Persons with Cognitive Impairment and Dementia: a Meta-analysis *Archives of Physical Medecine and Rehabilitation*, *85*, 1694-1704.
- Hodges, J. R., Erzinclioglu, S., & Patterson, K. (2006). Evolution of Cognitive Deficits and Conversion to Dementia in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Very-

- Long-Term Follow-Up Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21(5-6), 380-391.
- Houx, P. J., Jolles, J., & Vreeling, F. W. (1993). Stroop interference: aging effects assessed with the Stroop Color-Word Test. *Experimental Aging Research*, 19(3), 209-224.
- Hughes, C. P., Berg, L., Danzinger, W. L., Coben, L. A., & Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry*, 140, 566-572.
- Hulme, C., Lee, G., & Brown, G. D. (1993). Short-term memory impairments in Alzheimer-type dementia: evidence for separable impairments of articulatory rehearsal and long-term memory. *Neuropsychologia*, 31(2), 161-172.
- Hulme, C., Maughan, S., & Brown, G. D. (1991). Memory for familiar and unfamiliar words: Evidence for a long-term memory contribution to short-term span. *Journal of Memory and Language*, 30, 363-374.
- Iragui, V., Kutas, M., & Salmon, D. P. (1996). Event-related brain potentials during semantic categorization in normal aging and senile dementia of the Alzheimer's type. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 100(5), 392-406.
- Jack, C. R., Jr., Petersen, R. C., Xu, Y. C., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., et al. (1999). Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, 52(7), 1397-1403.
- Jelic, V., & Winblad, B. (2003). Treatment of mild cognitive impairment: rationale, present and future strategies. *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum.*, 179, 83-93.
- Joanette, Y., Belleville, S., Gely-Nargeot, M., Ska, B., & Valdois, S. (2000). Pluralité des patrons d'atteinte cognitive accompagnant le vieillissement normal et la démence. *Revue Neurologique (Paris)*, 156(8-9), 759-766.

- 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.
- Kane, M. J., & Engle, R. W. (2003). Working-memory capacity and the control of attention: the contributions of goal neglect, response competition, and task set to Stroop interference. *Journal of Experimental Psychology: General, 132*(1), 47-70.
- Kaplan, E. F., Goodglass, H., & Weintraub, S. (Eds.). (1983). *The Boston Naming Test* (2nd ed.). Philadelphia PA: Lea & Febiger.
- Kato, M. (2001). [Prefrontal lobes and the attentional control: a neuropsychological study using modified Stroop test]. *Rinsho Shinkeigaku, 41*(12), 1134-1136.
- Kensinger, E. A., Shearer, D. K., Locascio, J. J., Growdon, J. H., & Corkin, S. (2003). Working memory in mild Alzheimer's disease and early Parkinson's disease. *Neuropsychology, 17*(2), 230-239.
- Kertesz, A., & Clydesdale, S. (1994). Neuropsychological deficits in vascular dementia vs Alzheimer's disease. Frontal lobe deficits prominent in vascular dementia. *Archives of Neurology, 51*(12), 1226-1231.
- Klages, J. D., Fisk, J. D., & Rockwood, K. (2003). APOE genotype, memory test performance, and the risk of Alzheimer's disease in the Canadian Study of Health and Aging. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 15*(1), 1-5.
- Koontz, J., & Baskys, A. (2005). Effects of galantamine on working memory and global functioning in patients with mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled study. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias, 20*(5), 295-302.
- Koso, M., & Hansen, S. (2006). Executive function and memory in posttraumatic stress disorder: a study of Bosnian war veterans. *European Psychiatry, 21*(3), 167-173.

- Koss, E., Ober, B. A., Delis, D. C., & Fienland, R. P. (1984). The Stroop test: Indicator of dementia severity. *International Journal of Neurosciences*, 24, 53-61.
- Kramer, J. H., Nelson, A., Johnson, J. K., Yaffe, K., Glenn, S., Rosen, H. J., et al. (2006). Multiple Cognitive Deficits in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(4), 306-311.
- Kukull, W. A., Higdon, R., Bowen, J. D., McCormick, W. C., Teri, L., Schellenberg, G. D., et al. (2002). Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Archives of Neurology*, 59(11), 1737-1746.
- Kurz, A., Riemenschneider, M., Drzezga, A., & Lautenschlager, N. (2002). The role of biological markers in the early and differential diagnosis of Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*(62), 127-133.
- Langenecker, S. A., Nielson, K. A., & Rao, S. M. (2004). fMRI of healthy older adults during Stroop interference. *Neuroimage*, 21(1), 192-200.
- Langley, L. K., Overmier, J. B., Knopman, D. S., & Prod'Homme, M. M. (1998). Inhibition and habituation: preserved mechanisms of attentional selection in aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 12(3), 353-366.
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 9(3), 179-186.
- Lehtovirta, M., Laakso, M. P., Soininen, H., Helisalmi, S., Mannermaa, A., Helkala, E. L., et al. (1995). Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobe in Alzheimer patients with different apolipoprotein E genotypes. *Neuroscience*, 67(1), 65-72.
- Levinoff, E. J., Saumier, D., & Chertkow, H. (2005). Focused attention deficits in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Brain and Cognition*, 57(2), 127-130.

- Lindsay, D. S., & Jacoby, L. L. (1994). Stroop process dissociations: the relationship between facilitation and interference. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 20(2), 219-234.
- Liotti, M., Woldorff, M. G., Perez, R., & Mayberg, H. S. (2000). An ERP study of the temporal course of the Stroop color-word interference effect. *Neuropsychologia*, 38(5), 701-711.
- Loewenstein, D. A., Acevedo, A., Luis, C., Crum, T., Barker, W. W., & Duara, R. (2004). Semantic interference deficits and the detection of mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment without dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(1), 91-100.
- Logan, G. D., Cowan, W. B., & Davis, K. A. (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *Journal of the Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 10(2), 276-291.
- Logan, G. D., & Zbrodoff, N. J. (1979). When it helps to be misled: Facilitative effects of increasing the frequency of conflicting stimuli in a Stroop-like task. *Memory & Cognition*, 7, 166-174.
- Logan, G. D., & Zbrodoff, N. J. (1998). Stroop-Type Interference: Congruity Effects in Color Naming With Typewritten Responses. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 24(3), 978-992.
- Logan, G. D., Zbrodoff, N. J., & Williamson, J. (1984). Strategies in the color-word Stroop task. *Bulletin of Psychonomic Society*, 22, 135-138.
- Logie, R. H. (1993). Working memory in everyday cognition. In
- Logie, R. H., Cocchini, G., Delia Sala, S., & Baddeley, A. D. (2004). Is there a specific executive capacity for dual task coordination? Evidence from Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 18(3), 504-513.



- Logie, R. H., & Pearson, D. G. (1997). The inner eye and the inner scribe of visuo-spatial working memory: Evidence from developmental fractionation. *European Journal of Cognitive Psychology, 9*, 241-258.
- Looi, J. C., & Sachdev, P. S. (1999). Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology, 53*(4), 670-678.
- Lopez, O. L., Becker, J. T., Jagust, W. J., Fitzpatrick, A., Carlson, M. C., DeKosky, S. T., et al. (2006). Neuropsychological characteristics of mild cognitive impairment subgroups. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 77*(2), 159-165.
- Lopez, O. L., Jagust, W. J., DeKosky, S. T., Becker, J. T., Fitzpatrick, A., Dulberg, C., et al. (2003). Prevalence and Classification of Mild Cognitive Impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study. Part 1. *Archives of Neurology, 60*, 1385-1389.
- MacLeod, C. M. (1991). Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychological Bulletin, 109*(2), 163-203.
- Marquis, S., Moore, M. M., Howieson, D. B., Sexton, G., Payami, H., Kaye, J. A., et al. (2002). Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons. *Archives of Neurology, 59*(4), 601-606.
- Marshall, G. A., Fairbanks, L. A., Tekin, S., Vinters, H. V., & Cummings, J. L. (2006). Neuropathologic correlates of activities of daily living in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders, 20*(1), 56-59.
- Martin, N., & Saffran, E. M. (1997). Language and auditory-verbal short-term memory impairments: Evidence for common underlying processes. *Cognitive Neuropsychology, 70*, 437-482.

- Martin, R. C., Shelton, J., & Yaffe, L. S. (1994). Language processing and working memory: Neuropsychological evidence for separate phonological and semantic capacities *Journal of Memory and Language*, *33*, 83-111.
- Mathalon, D. H., Bennett, A., Askari, N., Gray, E. M., Rosenbloom, M. J., & Ford, J. M. (2003). Response-monitoring dysfunction in aging and Alzheimer's disease: an event-related potential study. *Neurobiol Aging*, *24*(5), 675-685.
- Mattis, S. (Ed.). (1988). *Dementia Rating Scale*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- McDowd, J. M., & Oseas-Kreger, D. M. (1991). Aging, inhibitory processes, and negative priming. *Journal of Gerontology*, *46*(6), 340-345.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, *34*(7), 939-944.
- McPherson, S. E., & Cummings, J. L. (1996). Neuropsychological aspects of vascular dementia. *Brain and Cognition*, *31*(2), 269-282.
- Milham, M. P., Erickson, K. I., Banich, M. T., Kramer, A. F., Webb, A., Wszalek, T., et al. (2002). Attentional control in the aging brain: insights from an fMRI study of the stroop task. *Brain and Cognition*, *49*(3), 277-296.
- Miller, E. (1972). Efficiency of coding and the short-term memory defect in presenile dementia. *Neuropsychologia*, *10*, 133-136.
- Mitchell, T. W., Mufson, E. J., & Schneider, J. A. (2002). Parahippocampal tau pathology in healthy aging, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *51*, 182-189.

- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000a). 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.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000b). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognit Psychol*, *41*(1), 49-100.
- Modrego, P. J. (2006). Predictors of conversion to dementia of probable Alzheimer type in patients with mild cognitive impairment. *Current Alzheimer Research*, *3*(2), 161-170.
- Morris, J. C., Storandt, M., Miller, J. P., & al., e. (2001). Mild cognitive impairment represents early stage Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, *58*, 397-405.
- Morris, R. G. (1984). Dementia and the functioning of the articulatory loop system. *Cognitive Neuropsychology*, *1*, 143-157.
- Morris, R. G. (1986). Short-term forgetting in senile dementia of the Alzheimer-type dementia. *Cognitive Neuropsychology*, *3*, 77-97.
- Morris, R. G. (1987). Articulatory rehearsal in Alzheimer type dementia. *Brain and Language*, *30*, 351-362.
- Moulin, C. J., Perfect, T. J., Conway, M. A., North, A. S., Jones, R. W., & James, N. (2002). Retrieval-induced forgetting in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *40*(7), 862-867.
- Mufson, E. J., Chen, E. Y., Cochran, E. J., Beckett, L. A., Bennett, D. A., & Kordower, J. H. (1999). Entorhinal cortex beta-amyloid load in individuals with mild cognitive impairment. *Experimental Neurology*, *158*(2), 469-490.

- Nash, S., Henry, J. D., McDonald, S., Martin, I., Brodaty, H., & Peek-O'Leary, M. A. (2007). Cognitive disinhibition and socioemotional functioning in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society, 13*(6), 1060-1064.
- Nathaniel-James, D. A., Fletcher, P., & Frith, C. D. (1997). The functional anatomy of verbal initiation and suppression using the Hayling Test. *Neuropsychologia, 35*(4), 559-566.
- Nathaniel-James, D. A., & Frith, C. D. (2002). The role of the dorsolateral prefrontal cortex: evidence from the effects of contextual constraint in a sentence completion task. *Neuroimage, 16*(4), 1094-1102.
- Nieuwenhuis, S., Ridderinkhof, K. R., de Jong, R., Kok, A., & van der Molen, M. W. (2000a). Inhibitory inefficiency and failures of intention activation: age-related decline in the control of saccadic eye movements. *Psychol Aging, 15*(4), 635-647.
- Nieuwenhuis, S., Ridderinkhof, K. R., de Jong, R., Kok, A., & van der Molen, M. W. (2000b). Inhibitory inefficiency and failures of intention activation: age-related decline in the control of saccadic eye movements. *Psychology of Aging, 15*(4), 635-647.
- Nigg, J. T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological Bulletin, 126*(2), 220-246.
- Norman, D. A., & Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In R. J. Davidson, G. E. Schwartz & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and self-regulation. Advances in research and theory* (Vol. 4, pp. 1-18). New-York and London: Plenum Press.
- Norman, D. A., & Shallice, T. (1986). Attention to action: willed and automatic control of behavior. Center for human information processing. In G. E. S. a. S. E. R.J.

- Davidson (Ed.), *Consciousness and self-regulation. Advances in research* (Vol. 4, pp. 1-18). New York et London: Plenum Press.
- O'Mahony, D., Coffey, J., Murphy, J., O'Hare, N., Hamilton, D., Rowan, M., et al. (1996). Event-related potential prolongation in Alzheimer's disease signifies frontal lobe impairment: evidence from SPECT imaging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 51(3), M102-107.
- Odhuba, R. A., van den Broek, M. D., & Johns, L. C. (2005). Ecological validity of measures of executive functioning. *The British journal of clinical psychology*, 44(Pt 2), 269-278.
- Okonkwo, O. C., Wadley, V. G., Griffith, H. R., Ball, K., & Marson, D. C. (2006). Cognitive correlates of financial abilities in mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54(11), 1745-1750.
- Olinicy, A., Ross, R. G., Youngd, D. A., & Freedman, R. (1997a). Age diminishes performance on an antisaccade eye movement task. *Neurobiology of Aging*, 18(5), 483-489.
- Olinicy, A., Ross, R. G., Youngd, D. A., & Freedman, R. (1997b). Age diminishes performance on an antisaccade eye movement task. *Neurobiol Aging*, 18(5), 483-489.
- Ostrosky-Solis, F., Castaneda, M., Perez, M., Castillo, G., & Bobes, M. A. (1998). Cognitive brain activity in Alzheimer's disease: electrophysiological response during picture semantic categorization. *J Int Neuropsychol Soc*, 4(5), 415-425.
- Parasuraman, R., Greenwood, P. M., Haxby, J. V., & Grady, C. L. (1992). Visuospatial attention in dementia of the Alzheimer type. *Brain*, 115 ( Pt 3), 711-733.
- Pardo, J. V., Pardo, P. J., Janer, K. W., & Raichle, M. E. (1990). The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm.

*The Proceedings of the National Academy of Sciences Online of the United States of America*, 87(1), 256-259.

Patterson, Feightner, J. W., Garcia, A., Hsiung, G. Y., MacKnight, C., & Sadovnick, A. D. (2008). Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ*, 178(5), 548-556.

Patterson, C. J., Gauthier, S., Bergman, H., Cohen, C. A., Feightner, J. W., Feldman, H., et al. (1999). The recognition, assessment and management of dementing disorders: conclusions from the Canadian Consensus Conference on Dementia. *CMAJ*, 160(12 Suppl), S1-15.

Peres, K., Chrysostome, V., Fabrigoule, C., Orgogozo, J. M., Dartigues, J. F., & Barberger-Gateau, P. (2006). Restriction in complex activities of daily living in MCI: impact on outcome. *Neurology*, 67(3), 461-466.

Pernecky, R., Pohl, C., Sorg, C., Hartmann, J., Komossa, K., Alexopoulos, P., et al. (2006). Complex activities of daily living in mild cognitive impairment: conceptual and diagnostic issues. *Age and Ageing*, 35(3), 240-245.

Perry, R. J., & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain*, 122 ( Pt 3), 383-404.

Petersen, R. C. (2003). *Mild cognitive impairment*: Oxford University Press.

Petersen, R. C. (2007). MCI treatment trials: failure or not? *Lancet Neurology*, 6(6), 473-475.

Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., et al. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58(12), 1985-1992.

Petersen, R. C., & Morris, J. C. (2005). Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Archives of Neurology*, 62(7), 1160-1163; discussion 1167.

- Petersen, R. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., Schaid, D. J., Thibodeau, S. N., et al. (1995). Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *Jama*, 273(16), 1274-1278.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E., & Tangalos, E. G. (1997). Aging, memory, and mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 9 Suppl 1, 65-69.
- 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.
- Petersen, R. C., Stevens, J. C., Ganguli, M., Tangalos, E. G., Cummings, J. L., & DeKosky, S. T. (2001). Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56(9), 1133-1142.
- Petersen, R. C., Thomas, R. G., Grundman, M., Bennett, D., Doody, R., Ferris, S., et al. (2005). Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *New England Journal of Medicine*, 352(23), 2379-2388.
- Pillon, B., Dubois, B., Lhermitte, F., & Agid, Y. (1986). Heterogeneity of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Neurology*, 36(9), 1179-1185.
- Poirier, M., & Saint-Aubin, J. (1995). Memory for related and unrelated words: Further evidence on the influence of semantic factors in immediate serial recall. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 48A, 384-404.

- Puel, M., Démonet, J. F., Ousset, P. J., & Rascol, O. (1991). La maladie d'Alzheimer. In M. Habib, Y. Joannette & M. Puel (Eds.), *Démences et syndromes démentiels: Approche neuropsychologique*. Paris: Masson.
- Rapp, M. A., & Reischies, F. M. (2005). Attention and executive control predict Alzheimer disease in late life: results from the Berlin Aging Study (BASE). *The American Journal of Geriatric Psychiatry, 13*(2), 134-141.
- Rapp, S., Brenes, G., & Marsh, A. P. (2002). Memory enhancement training for older adults with mild cognitive impairment: a preliminary study. *Aging & Mental Health, 6*(1), 5-11.
- Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Martelli, M., Servadei, L., Brunetti, N., et al. (2005). Incidence and etiology of dementia in a large elderly Italian population. *Neurology, 64*(9), 1525-1530.
- Raz, A., Landzberg, K. S., Schweizer, H. R., Zephrani, Z. R., Shapiro, T., Fan, J., et al. (2003). Posthypnotic suggestion and the modulation of Stroop interference under cycloplegia. *Consciousness and Cognition, 12*(3), 332-346.
- Ready, R. E., Ott, B. R., Grace, J., & Cahn-Weiner, D. A. (2003). Apathy and executive dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry, 11*(2), 222-228.
- Regard, M. (1981). *Cognitive rigidity and flexibility: A neuropsychological study*. Unpublished Unpublished doctoral dissertation, University of Victoria, Victoria, British Columbia, Canada.
- Reinvang, I., Espeseth, T., & Gjerstad, L. (2005). Cognitive ERPs are related to ApoE allelic variation in mildly cognitively impaired patients. *Neuroscience Letters, 382*(3), 346-351.



- Reisberg, B., Ferris, S., De Leon, M., & Crook, T. (1982). The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, *139*, 1136-1139.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., Kluger, A., Franssen, E., Wegiel, J., & de Leon, M. J. (2008). Mild Cognitive Impairment (MCI): a historical perspective. *International Psychogeriatrics*, *20*(1), 18-31.
- Revonsuo, A., Portin, R., Juottonen, K., & Rinne, J. O. (1998). Semantic processing of spoken words in Alzheimer's disease: an electrophysiological study. *J Cogn Neurosci*, *10*(3), 408-420.
- Rey, A. (Ed.). (1959). *Test de copie d'une figure complexe: Manuel [The Rey Complex Figure Test]*. Paris: Les Éditions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Ritchie, K., Artero, S., & Touchon, J. (2001). Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology*, *56*(1), 37-42.
- Rivas-Vazquez, R. A., Mendez, C., Rey, G. J., & Carrazana, E. J. (2004). Mild cognitive impairment: new neuropsychological and pharmacological target. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *19*(1), 11-27.
- Rochester, L., Hetherington, V., Jones, D., Nieuwboer, A., Willems, A. M., Kwakkel, G., et al. (2004). Attending to the task: interference effects of functional tasks on walking in Parkinson's disease and the roles of cognition, depression, fatigue, and balance. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *85*(10), 1578-1585.
- Rosano, C., Aizenstein, H. J., Cochran, J. L., Saxton, J. A., De Kosky, S. T., Newman, A. B., et al. (2005). Event-related functional magnetic resonance imaging investigation of executive control in very old individuals with mild cognitive impairment. *Biological Psychiatry*, *57*(7), 761-767.

- Rouleau, N., & Belleville, S. (1996). The irrelevant speech effect in aging: An assessment of inhibition processes in working memory. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences, 27*, 763-797.
- Rozzini, L., Chilovi, B. V., Conti, M., Bertoletti, E., Delrio, I., Trabucchi, M., et al. (2007). Conversion of amnesic Mild Cognitive Impairment to dementia of Alzheimer type is independent to memory deterioration. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 22*(12), 1217-1222.
- Saffran, E. M. (1990). Short-term Memory Impairment and Language Processing. In A. Caramazza (Ed.), *Cognitive Neuropsychology and Neurolinguistics: Advances in Models of Cognitive Functionnal Impairment* (pp. 313-325). Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates.
- Sahakian, B. J., Morris, R. G., Evenden, J. L., Heald, A., Levy, R., Philpot, M., et al. (1988). A comparative study of visuospatial memory and learning in Alzheimer-type dementia and Parkinson's disease. *Brain, 111* ( Pt 3), 695-718.
- Sahgal, A., Lloyd, S., Wray, C. J., Galloway, P. H., Robbins, T. W., Sahakian, B. J., et al. (1992). Does visuo-spatial memory in senile dementia of the Alzheimer type depend on the severity of the disorder. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 7*, 427-436.
- Salat, D. H., Kaye, J. A., & Janowsky, J. S. (1999). Prefrontal gray and white matter volumes in healthy aging and Alzheimer disease. *Arch Neurol, 56*(3), 338-344.
- Salthouse, T. A., & Meinz, E. J. (1995). Aging, inhibition, working memory, and speed. *Journal of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences, 50*(6), 297-306.
- Saykin, A. J. (2004). Cholinergic enhancement of frontal lobe activity in mild cognitive impairment. *Brain, 127*, 1574 -1583.

- Scherder, E. J., Van Paasschen, J., Deijen, J. B., Van Der Knokke, S., Orlebeke, J. F., Burgers, I., et al. (2005). Physical activity and executive functions in the elderly with mild cognitive impairment. *Aging & Mental Health*, 9(3), 272-280.
- Schmidtke, K., & Hermeneit, S. (2007). High rate of conversion to Alzheimer's disease in a cohort of amnesic MCI patients. *Int Psychogeriatr*, 1-14.
- Sebastian, M. V., Menor, J., & Elosua, R. (2001). Patterns of errors in short-term forgetting in AD and ageing. *Memory* 9(4-6), 223-231.
- Seron, X., Van der Linden, M., & Andrès, P. (1999). Le lobe frontal: à la recherche de ses spécificités fonctionnelles. In M. Van der Linden, X. Seron, D. Le Gall & P. Andrès (Eds.), *Neuropsychologie des lobes frontaux* (pp. 33-88). Marseille: Solal.
- Sgaramella, T. M., Borgo, F., Mondini, S., Pasini, M., Toso, V., & Semenza, C. (2001). Executive deficits appearing in the initial stage of Alzheimer's disease. *Brain Cogn*, 46(1-2), 264-268.
- Signoret, J. L. (Ed.). (1991). *Batterie d'efficience mnésique BEM 144 [The memory efficiency battery]*. Paris: Elsevier.
- Simone, P. M., & Baylis, G. C. (1997a). Selective attention in a reaching task: effect of normal aging and Alzheimer's disease. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 23(3), 595-608.
- Simone, P. M., & Baylis, G. C. (1997b). Selective attention in a reaching task: effect of normal aging and Alzheimer's disease. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 23(3), 595-608.
- Skelton, R. W., Bukach, C. M., Laurance, H. E., Thomas, K. G., & Jacobs, J. W. (2000). Humans with traumatic brain injuries show place-learning deficits in computer-generated virtual space. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22(2), 157-175.

- Snowden, J. S., Stopford, C. L., Julien, C. L., Thompson, J. C., Davidson, Y., Gibbons, L., et al. (2007). Cognitive phenotypes in Alzheimer's disease and genetic risk. *Cortex*, 43(7), 835-845.
- Spieler, D. H., Balota, D. A., & Faust, M. E. (1996a). Stroop performance in healthy younger and older adults and in individuals with dementia of the Alzheimer's type. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 22(2), 461-479.
- Spieler, D. H., Balota, D. A., & Faust, M. E. (1996b). Stroop performance in healthy younger and older adults and in individuals with dementia of the Alzheimer's type. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 22(2), 461-479.
- Sramek, J. J., Veroff, A. E., & Cutler, N. R. (2000). Mild cognitive impairment: emerging therapeutics. *Ann Pharmacother*, 34(10), 1179-1188.
- Stanbridge, J. B. (2004). Pharmacotherapeutic Approches to the treatment of Alzheimer's Disease *Clinical Therapeutics* 26(5), 615-630.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of International Neuropsychological Society*, 8(3), 448-460.
- Stern, Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 20(2), 112-117.
- Stiles, M. M., Martin, S., & Persons, R. K. (2006). Does treatment with donepezil improve memory for patients with mild cognitive impairment? *Journal of Family Practice*, 55(5), 435-436.
- Stokholm, J., Vogel, A., Gade, A., & Waldemar, G. (2006). Heterogeneity in executive impairment in patients with very mild Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 22(1), 54-59.

Stoltzfus, E. R., Hasher, L., Zacks, R. T., Ulivi, M. S., & Goldstein, D. (1993).

Investigations of inhibition and interference in younger and older adults. *Journal of Gerontology*, 48(4), 179-188.

Stout, J. C., Wyman, M. F., Johnson, S. A., Peavy, G. M., & Salmon, D. P. (2003). Frontal behavioral syndromes and functional status in probable Alzheimer disease.

*American Journal of Geriatric Psychiatry*, 11(6), 683-686.

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of*

*Experimental Psychology*, 18, 643-662.

Swanberg, M. M., Tractenberg, R. E., Mohs, R., Thal, L. J., & Cummings, J. L. (2004).

Executive dysfunction in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 61(4), 556-560.

Tabert, M. H., Manly, J. J., Liu, X., Pelton, G. H., Rosenblum, S., Jacobs, M., et al. (2006).

Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry*, 63(8), 916-924.

Tervo, S., Kivipelto, M., Hanninen, T., Vanhanen, M., Hallikainen, M., Mannermaa, A., et

al. (2004). Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: a population-based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17(3), 196-203.

Tipper, S. (1991). Less attentional selectivity as a result of declining inhibition in older adults. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 29, 45-47.

Tognoni, G., Ceravolo, R., Nucciarone, B., Bianchi, F., Dell'Agnello, G., Ghicopulos, I., et

al. (2005). From mild cognitive impairment to dementia: a prevalence study in a district of Tuscany, Italy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 112(2), 65-71.

Traykov, L., Baudic, S., Thibaudet, M. C., Rigaud, A. S., Smaghe, A., & Boller, F.

(2002). Neuropsychological deficit in early subcortical vascular dementia:

- comparison to Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 14(1), 26-32.
- Traykov, L., Raoux, N., Latour, F., Gallo, L., Hanon, O., Baudic, S., et al. (2007). Executive functions deficit in mild cognitive impairment. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 20(4), 219-224.
- Troyer, A. K., Leach, L., & Strauss, E. (2006). Aging and response inhibition: Normative data for the Victoria Stroop Test. *Neuropsychology Development and Cognition. Section B Aging, Neuropsychology and Cognition*, 13(1), 20-35.
- Tuokko, H., Morris, C., & Ebert, P. (2005). Mild cognitive impairment and everyday functioning in older adults. *Neurocase*, 11(1), 40-47.
- Tzelgov, J., Henik, A., & Berger, J. (1992). Controlling Stroop effects by manipulating expectations for color words. *Memory and Cognition*, 20(6), 727-735.
- Van der Linden, M., Adam, S., Agniel, A., Baisset-Mouly, C., Bardet, F., & Coyette, F. (Eds.). (2004). *L'évaluation des troubles de la mémoire: Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage) [Evaluation of memory deficits: Presentation of four tests of episodic memory (with standardization)]*. . Marseille, France: Solal Editeurs.
- Van der Linden, M., & Poncelet, M. (1998). The role of working memory in language and communication disorders. In B. Stemmer & H. A. Whitaker (Eds.), *The Handbook of Neurolinguistics*. San Diego: Academic Press.
- Van der Linden, M., Wyns, C., Coyette, F., von Frenckell, R., & Seron, X. (Eds.). (1989). *Questionnaire d'auto-évaluation de la mémoire [Self-assessment memory questionnaire]*. Bruxelles, Belgique: Editest.
- van Duijn, C. M. (2004). Prospects of genetic research of mild cognitive impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 235-239.

- Vendrell, P., Junque, C., Pujol, J., Jurado, M. A., Molet, J., & Grafman, J. (1995). The role of prefrontal regions in the Stroop task. *Neuropsychologia*, *33*(3), 341-352.
- Visser, P. J., Scheltens, P., Verhey, F. R., Schmand, B., Launer, L. J., Jolles, J., et al. (1999). Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *Journal of Neurology*, *246*(6), 477-485.
- Watkins, M. J., & Watkins, O. C. (1977). Serial recall and the modality effect: Effects of word frequency. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory*, *3*, 712-718.
- Wechsler, D. (Ed.). (1997). *Échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes (IIIème ed.)* [*Wechsler Adult Intelligence Scale (3rd ed.)*]. Paris: Centre de Psychologie Appliquée.
- Wenisch, E., Cantegreil-Kallen, I., De Rotrou, J., Garrigue, P., Moulin, F., Batouche, F., et al. (2007). Cognitive stimulation intervention for elders with mild cognitive impairment compared with normal aged subjects: preliminary results. *Aging and Clinical Experimental Research*, *19*(4), 316-322.
- Willer, B., Ottenbacher, K. J., & Coad, M. L. (1994). The community integration questionnaire. A comparative examination. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, *73*(2), 103-111.
- Wilson, R. S., Schneider, J. A., Barnes, L. L., Beckett, L. A., Aggarwal, N. T., Cochran, E. J., et al. (2002). The apolipoprotein E epsilon 4 allele and decline in different cognitive systems during a 6-year period. *Archives of Neurology*, *59*(7), 1154-1160.
- Wishart, H. A., Saykin, A. J., McAllister, T. W., Rabin, L. A., McDonald, B. C., Flashman, L. A., et al. (2006). Regional brain atrophy in cognitively intact adults with a single APOE epsilon4 allele. *Neurology*, *67*(7), 1221-1224.

- Wishart, H. A., Saykin, A. J., Rabin, L. A., Santulli, R. B., Flashman, L. A., Guerin, S. J., et al. (2006). Increased brain activation during working memory in cognitively intact adults with the APOE epsilon4 allele. *American Journal of Psychiatry*, *163*(9), 1603-1610.
- Wylie, S. A., Ridderinkhof, K. R., Eckerle, M. K., & Manning, C. A. (2007). Inefficient response inhibition in individuals with mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, *45*(7), 1408-1419.
- Yokoyama, Y., Nakashima, K., Shimoyama, R., Urakami, K., & Takahashi, K. (1995). Distribution of event-related potentials in patients with dementia. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, *35*(7), 431-437.
- Zacks, R. T., & Hasher, L. (1994). Directed ignoring. Inhibitory regulation of working memory. In D. D. T. H. Carr (Ed.), *Inhibitory processes in attention, memory and language* (pp. 241-264). San Diego: Academic Press.
- Zamarian, L., Semenza, C., Domahs, F., Benke, T., & Delazer, M. (2007). Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: Effects of shifting and interference in simple arithmetic. *Journal of Neurological Sciences*, *263*(1-2), 79-88.
- Zamarian, L., Stadelmann, E., Nurk, H. C., Gamboz, N., Marksteiner, J., & Delazer, M. (2007). Effects of age and mild cognitive impairment on direct and indirect access to arithmetic knowledge. *Neuropsychologia*, *45*(7), 1511-1521.
- Zhang, Y., Han, B., Verhaeghen, P., & Nilsson, L.-G. (2007). Executive Functioning in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: MCI Has Effects on Planning, But Not on Inhibition. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *14*(6), 557-570.
- Zysset, S., Schroeter, M. L., Neumann, J., & Yves von Cramon, D. (2006). Stroop interference, hemodynamic response and aging: An event-related fMRI study. *Neurobiology of Aging*.



**CHAPITRE 3**

**ARTICLE n° 2**

**Semantic inhibition impairment in Mild Cognitive Impairment: a distinctive  
feature of up-coming cognitive decline?**

Sara Bélanger & Sylvie Belleville

### Acknowledgements

This study was supported by a CIHR grant to Sylvie Belleville, an FRSQ «chercheur national» grant to Sylvie Belleville and an Alzheimer Society of Canada - FRSQ doctoral scholarship to Sara Bélanger. We would like to offer special acknowledgements to Samira Mellahs for technical support and crucial input concerning the computer programming of the task, and to Drs Serge Gauthier, Howard Chertkow and Marie-Jeanne Kergoat, for their support in patient recruitment. We also gratefully thank Stéphanie Sylvain-Roy (REPAR summer scholarship), Caroline Proulx and Émilie Lepage for their helpful assistance with participant recruitment and testing. Thanks to Brandy Callahan and Luke Henry for editorial assistance.

Abstract

This study aimed to measure semantic inhibitory capacities in persons with a diagnosis of AD or MCI, in healthy older and younger adults. This was done by relying on a computerized adaptation of the Hayling task, designed to diminish the likelihood of using alternative non-inhibitory strategies. Both AD and MCI participants showed impaired performance on the *inhibition condition*. AD participants showed both poorer score and an increased number of errors, whereas persons with MCI obtained lower score. There was also an effect of normal aging in the *inhibition condition* when considering RT only. In MCI and AD, there was a significant correlation between lexico-semantic capacities and performance on the *automatic condition*. Follow-up analysis revealed that MCI participants who experienced a subsequent significant cognitive decline had impaired performance in the *inhibition condition* at the time of experiment, while MCI who remained stable did not. Overall, results indicate that semantic inhibition of a prepotent response is impaired in MCI and may have predictive value regarding future decline and might thus be used to support early identification of dementia.

Keywords: Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, Hayling, Executive Functions, Inhibition

### Introduction

Mild cognitive impairment (MCI) is characterized by a decline of cognitive functions exceeding what is expected in normal aging, without significantly interfering with activities of daily living (Petersen, Doody et al., 2001). In recent years, this syndrome has sparked tremendous interest for those concerned with the early diagnosis of Alzheimer's disease (AD), as persons with MCI are at high risk of developing this neurodegenerative disease (Gauthier et al., 2006). The early diagnosis of AD, as well as the development and implementation of suitable interventions, either socio-cognitive (Belleville, 2007; Scherder et al., 2005) or pharmacological (Gauthier, 2004; Koontz & Baskys, 2005; Rivas-Vazquez, Mendez, Rey, & Carrazana, 2004), greatly depends upon appropriate understanding of the cognitive signature of MCI in comparison to that of AD. This paper addresses this issue by focusing on inhibition capacities.

#### *The Concept of inhibition*

Inhibition is considered a central mechanism for controlling cognitive and behavioral adaptive abilities. The control-to-action model for executive functioning (D.A. Norman & T. Shallice, 1986) proposes that inhibitory processes under the control of the Supervisory Attentional System (SAS) may modulate the activation of action schemas. The SAS is required to generate, select and initiate appropriate cognitive schemas in response to novel, demanding and conflicting situations. Its role also includes inhibiting automated patterns of response in contexts where they are inappropriate. Thus, cognitive inhibition actively suppresses distracting information or inappropriate patterns of automated responses that are in direct competition with a person's goal in a given situation. Tasks designed to evaluate the inhibition component of the SAS typically require on-line

inhibition of prepotent responses, as well as activation and processing of new temporary schemas.

### *The Original Hayling Task*

The Hayling task (P. W. Burgess & Shallice, 1996) has been designed to reflect the inhibition processes that take place within the SAS. Participants are presented with a series of sentences from which the last word is missing. The semantic context of the sentence strongly constrains completion (for example, “*This man has traveled everywhere around the...*”). In the first *automatic condition*, participants are asked to complete each sentence with the appropriate word. Performance in this condition reflects patients’ semantic knowledge. In the *inhibition condition*, participants are asked to complete each sentence with a word that is semantically unrelated to the sentence or to the target word. In the above example, participants must refrain from producing the item «*world*» and provide a completely unrelated item. As this second condition requires active suppression of a semantically potent response, it reflects semantic inhibition capacities.

The Hayling task has been used to investigate response suppression in a range of clinical populations suspected of inhibition deficits, including persons with frontal lobe lesions (Andres, 2001; P. W. Burgess & Shallice, 1996), posttraumatic stress disorder (Koso & Hansen, 2006) and Parkinson’s disease (Bouquet, Bonnaud, & Gil, 2003; Rochester et al., 2004). It has been shown to be sensitive to executive disorders and in all those studies, patients were found to be impaired on the inhibition component of the task. Furthermore, it has been found to correlate with measures of disability and handicap in everyday life, for ex., the Dysexecutive Questionnaire, (Willer, Ottenbacher, & Coad, 1994) or the Community Integration Questionnaire, (Willer et al., 1994), among brain-

damaged patients, which indicates that it is an ecologically valid measure of executive processes (Odhuba, van den Broek, & Johns, 2005).

*Inhibition Impairment in aging, AD and MCI*

Aging is characterized by an alteration of inhibition capacities (see Fournet et al., 2007, for a review). This has been widely supported by findings of age-related performance decline on various paradigms, such as the Stroop, the Hayling task or negative priming, which measure different aspects of inhibition (Andrès & Van der Linden, 1996; Bruyer et al., 1995; Hasher et al., 1991b; McDowd & Oseas-Kreger, 1991; Salthouse & Meinz, 1995; Spieler et al., 1996a; Stoltzfus, Hasher, Zacks, Ulivi, & Goldstein, 1993; Tipper, 1991). Some authors have proposed that this impairment could explain a great deal of the cognitive changes associated with aging (Hasher & Zacks, 1988) and their decline of general cognitive functioning (Amieva et al., 2002a).

The presence of executive dysfunction is also a core feature of early AD. Executive impairment in AD is associated with dysfunctional behaviors (Chiu et al., 2004) and with problems in completing activities of daily living (ADL), measured with an adaptation of the Lawton and Brody Activities of daily Living (Lawton & Brody, 1969), or with the *Pfeffer Outpatient Disabilities Scale (PODS)*, (Skelton, Bukach, Laurance, Thomas, & Jacobs, 2000; Stout, Wyman, Johnson, Peavy, & Salmon, 2003). Inhibition is one of the most impaired executive components in AD (Amieva, Lafont et al., 1998a; Amieva, Lafont et al., 2004; Collette et al., 2002a; Simone & Baylis, 1997a; Spieler et al., 1996a) and indeed, performance on the inhibition part of the Hayling task has been shown to be severely diminished in this population (Belleville, Rouleau et al., 2006; Collette et al., 2007). While some studies have not systematically examined or reported results of AD on Part A,

(Collette et al., 1999; Nash et al., 2007), others have reported decreased performance on Part A in terms of response speed, but the impairment is much less severe (Belleville, Rouleau et al., 2006) or seems to be attributable to confounding variables such as general processing speed or span size (Collette et al., 2007).

However, there is sparse evidence for executive deficits in MCI. Considering the central role of inhibition within models of executive function, and the magnitude of the inhibitory deficit in AD, it is critical to know whether inhibition deficits are also present in MCI. Recent work indicates that MCI is accompanied by a decrease in the ability to perform complex ADL that rely on efficient executive functions (Griffith et al., 2003; Koontz & Baskys, 2005; Okonkwo, Wadley, Griffith, Ball, & Marson, 2006; Pernecky et al., 2006; Tuokko, Morris, & Ebert, 2005). Furthermore, difficulties have been reported on clinical tests that reflect executive functions (for ex., the Wisconsin Card Sorting Test; Borkowska, Drozd, Jurkowski, & Rybakowski, 2007).

However, it is unclear whether inhibition is preserved or impaired in MCI because studies using experimental measures of inhibition report inconsistent findings. Zamarian et al. (2007) found that persons with MCI have difficulty inhibiting over-learned associations in the context of arithmetic processing but are able to retain shifting abilities. Similarly, results from Wylie et al. (2007) using a flanker task indicate impaired inhibition in MCI. In contrast, other studies have failed to find evidence for inhibition deficits in MCI. Zhang et al. (2007) used different tasks aimed at measuring executive functioning including inhibition of prepotent responses, with combined versions of Negative priming, Stroop and Go/No-Go tasks. They found impairment in planning but not in inhibitory capacities. Similarly, persons with MCI have been shown to be unimpaired on the classic Hayling

task, contrary to AD persons who are characterized by a severe impairment on this task (Belleville et al., 2007).

Lack of impairment in the classic Hayling test may be due to procedural/methodological characteristics as described below. Indeed, in spite of the task's sensitivity to executive deficits, its specificity as a measure of inhibition has been challenged. One important characteristic of the task is that the *automatic* and *inhibition* conditions are presented in blocks. As such, prior to completing the sentences of the *inhibition block* participants are instructed to produce an irrelevant response to all sentences that are part of that block. Burgess and Shallice (1996) have observed that a subset of participants used alternative strategies to complete the *inhibition condition* of the task, which may not reflect their inhibition capacities. Such strategies included avoiding paying attention to the sentence while it was read by the examiner, generating a word from some pre-determined categories prior to hearing the sentence, or producing a word representing an object in the testing room. It was proposed that when using these strategies, participants failed to activate the target word and did not need to rely on inhibitory mechanisms in order to provide the unrelated item. Absence of an inhibition deficit in MCI using the classic Hayling test might thus be due to the fact that a number of participants were still able to use alternative strategies when performing the Hayling test.<sup>1</sup> The use of alternative strategies may mask the presence of impaired inhibition capacities.

---

<sup>1</sup> It should be acknowledged that if this were the case, it would indicate that those patients are still able to apply such strategies.



*Modified Hayling task*

As mentioned above, producing alternative strategies in the classic Hayling test is possible because the conditions are blocked and participants are aware that there is in fact no need to process the sentence in the *inhibition condition*, as the item to be produced must always be incongruent with the sentence. In order to limit the use of alternative strategies and to better assess semantic inhibition, we developed an adapted computerized version of the task. This version makes use of an unblocked design, in which trials from the two conditions are presented in randomized order. A cue is provided to instruct participants on the task condition – that is, whether the sentence should be completed with an appropriate or irrelevant word – only *after* presentation of the incomplete sentence. As such, when the sentence is provided, participants are unaware as to whether they will have to complete the sentence with an appropriate word or with an irrelevant one. In that way, the procedure ensures that participants process the sentence and do not select their response in advance, allowing a more valid assessment of semantic inhibition.

Semantic inhibitory capacities were measured in MCI using this adapted version of the Hayling task, and results were compared to those of a healthy matched control group. The semantic inhibition capacities of MCI persons were also compared to those of AD patients. Moreover, we compared the performance of healthy older adults to that of a group of young adults, as inhibition deficits have been proposed to represent, as it has been discussed above, one of the critical cognitive changes associated with normal aging. This comparison allowed us to assess whether the inhibition deficits seen in AD and MCI lie on a continuum of severity with those seen in normal aging. Finally, we investigated whether performance on the *automatic* and *inhibition conditions* of the Hayling task was related to

tasks that measure verbal lexico-semantic knowledge, and thus whether it was associated with impairment of those cognitive processes.

Consistent with previous findings, we hypothesized that in the *inhibition condition* of our task, older adults would produce more errors and obtain slower RTs than younger participants, and that participants with AD would produce more errors and slower RTs than healthy older participants. As our design may represent a sensitive and specific measure of inhibition, we also predicted that MCI individuals would show reduced performance in the *inhibition condition* relative to matched healthy older adults, and that their deficit would be smaller than that found in individuals with AD. We predicted that performance in the *automatic condition* would be preserved in healthy aging and in MCI but would be impaired in AD, consistent with previous results in these participants (Belleville, Rouleau et al., 2006).

### Method

#### Participants

Four groups of participants were included in the experiment: 18 participants with MCI, 8 participants with from AD, 16 healthy older adults, and 20 younger adults. Healthy older adults, MCI persons and AD patients were matched on age,  $F(2,39) = 1.535$ ,  $p = 0.228$ . All four groups (young and aged controls, MCI and AD) were matched on years of completed education,  $F(3,55) = 1.04$ ,  $p = 0.383$ . Persons with MCI met Petersen's most recent criteria (Petersen, 2003) for amnesic single domain MCI ( $n=5$ ) or amnesic multiple domain MCI ( $n=13$ ). These include 1) presence of a complaint, preferably corroborated by an informant; 2) objective memory impairment; 3) no global cognitive impairment; and 4) no significant impact on daily functioning. Persons with amnesic multiple domain MCI

showed objective impairment in one or two cognitive domains in addition to memory. In most cases, those patients have impairment on executive functions (most of the time, an impaired copy of the Rey Figure) in addition to memory deficits. Objective impairment was confirmed using an extensive neuropsychological battery (see Table I for a summary of demographic and clinical data). The battery included measures of memory (*immediate and delayed recall of the Rey Figure*, Rey, 1959; *Text Memory of the BEM-144*, Signoret, 1991; and *RL/RI-16*, a verbal memory cued recall test, Van der Linden et al., 2004), language (*Boston Naming Test, BNT*, Kaplan, Goodglass, & Weintraub, 1983; *Vocabulary* subtest from the French version of the *WAIS-III*, Wechsler, 1997), executive functions (*Stroop-Victoria*, Regard, 1981; *Digit Symbol* subtest of the *WAIS-III*, Wechsler, 1997), perception (*Benton Judgment of line orientation*, Benton, Hamsher, Varney, & Spreen, 1983) and praxis (*Copy of the Rey Figure*, Rey, 1959). Performance was considered impaired on a test when it stood at least 1.5 SD below the age/education normative value. Additional clinical assessment included the Mini-Mental State Examination (MMSE, Folstein, Folstein, & McHugh, 1975), used as a screening tool for major cognitive disorders, the Mattis Dementia Rating Scale (MDRS, Mattis, 1988), which provides an index of global cognitive functions (measures of attention, initiation, construction, concepts, and memory), and the Functional Autonomy Measurement System (SMAF; Desrosiers, Bravo, Hebert, & Dubuc, 1995). Participants also completed the Memory Self-Evaluation Questionnaire (QAM; Van der Linden, Wyns, Coyette, von Frenckell, & Seron, 1989) to quantify their memory complaints in different domains of everyday life. The QAM is a self-administered complaint questionnaire investigating 10 dimensions of concrete activities and situations of daily life. In this test, participants rate their level of perceived difficulties in performing different cognitive activities using a Likert scale with scores

ranging from 1 (never have difficulties) to 6 (always have difficulties). The average score is then calculated to estimate the overall level of complaints.

AD patients met the NINCDS-ADRDA criteria for probable AD (McKhann et al., 1984) and the DSM-IV criteria for dementia of the Alzheimer type (APA, 1994). They were characterized using the same clinical and neuropsychological battery as MCI persons. The severity of their disease ranged from mild to moderate, on the basis of neuropsychological and clinical assessments (MMSE > 15).

Both AD and MCI participants were recruited from memory clinics where they had received an independent diagnosis of AD or MCI on the basis of a clinical assessment by an experienced clinical neurologist or geriatrician. They also completed extensive medical, neurological and neuroradiological examinations to exclude the presence of any other significant systemic, neurological or psychiatric condition that may account for their cognitive deficits. Healthy older adults were recruited from the community, or through MCI or AD patients (spouse or friend, excluding siblings). They underwent the same clinical and neuropsychological batteries as participants with MCI and AD; their performance was within the norm, and none met the criteria for MCI or AD. Young participants were recruited from the community, through word of mouth and via advertisements in locations of interest (sports centers, laundromats, universities, etc.). They had different professions and academic backgrounds, and special care was taken *not* to select psychology students in order to reduce possible bias related to their familiarity with cognitive tasks. Young participants underwent a short version of the neuropsychological evaluation, comprising the RL/RI-16 cued recall test, the Rey Figure (Copy, Immediate and Delayed Recall), the Digit Symbol and Vocabulary subtests of the WAIS and the QAM.

All participants reported normal or corrected hearing and vision. All participants had French-Canadian as their first language, thereby avoiding cultural and/or language differences. They were not clinically depressed, had no history of neurological diseases (other than AD), traumatic brain injury, attentional deficit, psychiatric disorder, alcohol/drug abuse, or general anesthesia in the past year. Participants' consent was obtained according to the Declaration of Helsinki (World Medical Association, 2004), and the ethical committee of the institution in which the work (Institut universitaire de Gériatrie de Montréal) was performed approved the research protocol.

### Material

Forty sentences were first constructed. Eighteen sentences were taken from a French version of the Hayling task constructed by Belleville, Rouleau & Van der Linden (2006). The remaining 22 sentences were novel, and constructed so as to minimize phonological similarities or semantic connections among target words. All sentences were highly constrained at the semantic level so that the vast majority of subjects would spontaneously complete it using the same item. For example, most participants would complete the sentence « *This man has traveled everywhere around the ...* », with the word « *world* ». Pilot data were collected from 24 people aged from 23 to 84 years (Mean age = 51.4, SD = 16.4; mean education = 14.4 years, SD = 4.2) to ensure that this was the case for all selected sentences. Testing was done individually. Stimuli were presented aurally, and pilot participants were asked to spontaneously complete each sentence with the most appropriate word. Sentences completed with the same word by at least 90% of participants were selected to be part of the experimental task. All targets were polysyllabic. In order to avoid

priming effects, sentences were selected so that none shared the same final target word and so that no targets were semantically related or shared their first syllable.

The presentation of the 40 sentences was in a fixed randomized order. Two List versions were created to ensure that sentences were completed under both conditions. The two lists were equally counterbalance across participants. To create list A, each sentence was randomly assigned a condition (i.e. either automatic or inhibition), with the restriction that a condition would not occur more than three times in a row. Thus, half of the sentences were assigned the *automatic condition*, while the other half were assigned the *inhibition condition*. To create list B, the condition associated with each sentences of list A was counterbalanced. Thus, sentences completed under the *automatic condition* in List A were completed under the *inhibition condition* in List B and vice versa. Figure 1 illustrates how sentences were assigned to each list version.

The task was run on a Pentium class PC computer (120 GB) with E-Prime (Psychology Software Tools, Inc., Pittsburg, PA, <http://www.pstnet.com>). The sentences were read by a male speaker, recorded and edited on a computer at a sample rate of 44.1 KHz and at a depth of 16 bits, using Adobe Audition software and a Shure SM58 microphone. The software allowed for control of amplitude and length of each stimulus for standardized presentation. Sentences were presented through speakers, and volume presentation was adjusted to suit participants' preference. RTs were recorded using the E-Prime vocal key microphone.

*Procedure*

Participants were tested in a quiet standard testing room. Instructions were first presented both visually on a computer screen and orally by the experimenter. Participants were instructed to listen carefully to the sentences, and to complete each one as quickly as possible. They were instructed that a cue appearing *after* the sentence would indicate whether they should provide a word that appropriately completed the sentence or a totally unrelated word. Condition-associated cues that mimicked road signals were used to facilitate the encoding of instructions. Those cues were selected so as to minimize interference effect and were found optimal based on pilot data (Belleville & Lavoie, unpublished). Furthermore, pilot trials indicated that verbal written or verbal auditory cues were distracting and effortful to process, especially for cognitively impaired participants. Thus, a large green circle - representing a green traffic light - indicated that the participant had to complete the sentence with the appropriate word (*automatic condition*), while a red octagon - representing a stop sign - indicated that the participant was required to complete the sentence with an unrelated item (*inhibition condition*). Each cue was 4.25 x 4.25 inches large and subtended about 8 x 8 degrees of visual angle (considering a 75 cm viewing distance). A practice item was first presented under each condition. They were corrected if needed, and were given explanations and examples of correct and incorrect responses for both conditions. Participants' understanding of instructions was verified by asking them to rephrase the task's requirements. If necessary, the example was repeated and others were provided, until the task requirements were well-understood by the participant. The practice item also served to adapt to the vocal key, to make proper adjustments if necessary (holding of the microphone, voice tuning, etc), and to verify and adjust the volume presentation of the stimuli.

The experimenter triggered each trial after preparing the participant. Each trial began with a 1500-ms presentation of a black fixation cross in the center of the screen, which remained on screen during the auditory presentation of the sentence. Fifty ms following the last uttered word, the condition-associated cue was visually presented to instruct the participant on whether to complete the sentence with an appropriate or unrelated word. The condition-associated cue remained on the screen until the participant's verbal response triggered the vocal response time (RT). The experimenter registered the content of the response (the word elicited by the participant) manually, using the computer keyboard. No time limit was given for responding. Participants were instructed not to repeat the same word throughout the trials, and to avoid using proper nouns. If participants produced an error or any of these responses during the task, instructions were repeated. Since some of the participants had memory deficits, comprehension and encoding of instructions were verified by asking participants to rephrase them to the experimenter. However, if experimenters had to go through this process more than five times, they inferred that memory problem were an obstacle to the task and subjects were excluded.

### Scoring of responses

#### *Automatic condition*

The *automatic condition* was scored in a manner similar to that proposed in the classical Hayling task. An answer corresponding to the expected final word (target word) was given a score of 3. A failure to produce that word was scored as 0. Thus, in this condition, all responses obtained a score that was either 3 or 0 as is the case for the classical Hayling task.



*Inhibition condition*

The inhibition condition was scored in a manner similar to that proposed in the classical Hayling task, to reflect the extent to which participants had successfully inhibited the target word. Thus, production of an unrelated word is awarded 3 points, antonyms and words that are partially related to sentence context are scored 1, while complete failure to inhibit the target-word is scored 0.<sup>2</sup> Thus, and as is the case for the *automatic condition*, a higher score represents a good performance, while a lower score indicates difficulties. Two characteristics of the participants' responses were taken into account for scoring: 3 points were awarded for a response that was both unexpected in the context of the sentence *and* semantically unrelated to both the sentence and the target word. As in the classic Hayling test, there was no answer that could earn a 2-point score. Two raters, one of them blind to the participants' age and cognitive status, independently scored participants' responses in the *inhibition condition*, and reached high inter-rater agreement (90.0%). A third blind rater was asked to score responses for which there was no agreement.

Results

The effect of Condition and Group was analyzed using the overall Score, corresponding to the sum of scores obtained for each condition (maximum possible score of 60 per condition). We also analyzed the Errors, corresponding to the number of items scored as 0. Thus, errors in the *automatic condition* were semantically inappropriate responses, whereas errors in the *inhibition condition* corresponded to responses matching the target item. The Condition and Group effects were also examined by comparing mean RTs on correct responses. Additionally, response type in the *inhibition condition* was

---

<sup>2</sup> Note that this scoring scale is reversed relative to what was used in the original task. This was preferred here to facilitate comparison of the two conditions.

analyzed by comparing the percentages of 3-point responses and 1-point responses given. Finally, the capacity to generate fast response was analyzed as a function of the response's quality in the *inhibition condition*, by comparing mean RTs of responses scored as 1 point and those scored as 3 points. For all analysis of variance, pairwise comparisons using Tukey's tests with a .05 P-value were used to assess the source of significant main effects or interactions.

### Score

The mean Score for each group and each condition is shown in Figure 2. A two-way ANOVA was run on the Scores as a dependent variable using Group (younger adults, healthy older adults, MCI, AD participants) as a between-subject factor and Condition (automatic, inhibition) as a repeated factor. The ANOVA revealed a main effect of Group,  $F(3,58) = 22.67$ ,  $\eta^2 = 0.54$ ,  $p < 0.001$ , and a main effect of Condition,  $F(1,58) = 231.77$ ,  $\eta^2 = 0.80$ ,  $p < 0.001$ . The main effects were qualified by a Group by Condition interaction,  $F(3,58) = 6.42$ ,  $\eta^2 = 0.25$ ,  $p = 0.001$ . In the *inhibition condition*, participants with AD showed lower scores than healthy older adults ( $p < 0.01$ ), participants with MCI showed lower scores than healthy older adults ( $p < 0.05$ ), and healthy older adults showed lower scores than healthy young participants ( $p < 0.05$ ). Performance of participants with AD and MCI did not differ significantly ( $p = 0.542$ ). In the *automatic condition*, participants with AD were significantly impaired relative to older participants ( $p < 0.05$ ) but were comparable to MCI persons. There was no significant difference between participants with MCI and healthy controls, or between healthy controls and younger participants.

### Errors

A two-way ANOVA was run on the errors as a dependant variable using Group (younger adults, healthy older adults, MCI, AD participants) as a between-subjects factor and Condition (automatic, inhibition) as a repeated factor. Analysis of the number of Errors indicated a main effect of Group,  $F(3,58) = 15.29$ ,  $\eta^2 = 0.44$ ,  $p < 0.001$ . None of the other main effects or interactions reached statistical significance (Condition effect,  $F(1,58) = 0.63$ ,  $\eta^2 = 0.01$ ,  $p = 0.43$  (observed power = 0.122), Group by Condition interaction,  $F(3,58) = 0.29$ ,  $\eta^2 = 0.15$ ,  $p = 0.83$  (observed power = 0.103). Pairwise comparisons indicated that the main effect of Group was due to the higher error rate in both conditions among participants with AD than in the other three groups ( $p < 0.001$ ). Results for the groups in both conditions are summarized in Table II.

### Reaction times

The Average RTs obtained by the four groups are presented in Figure 3. A two-way ANOVA was run on RTs using Group (younger adults, healthy older adults, MCI, AD participants) as a between-subject factor and Condition (automatic, inhibition) as a repeated factor. The ANOVA indicated a significant main effect of Group,  $F(3,58) = 12.54$ ,  $\eta^2 = 0.39$ ,  $p < 0.001$ , Condition  $F(1,58) = 67.99$ ,  $\eta^2 = 0.54$ ,  $p < 0.001$ , and a Group by Condition interaction  $F(1,58) = 3.06$ ,  $\eta^2 = 0.14$ ,  $p < 0.05$ . Analysis of the interaction revealed that in the *inhibition condition*, RTs of healthy older adults were slower than those of young participants ( $p < 0.01$ ). No other comparison reached significance, thus MCI participants did not differ from healthy aged controls on RTs in the *inhibition condition*. All groups

were comparable in terms of RTs in the *automatic condition*, although the difference between AD and healthy aged controls just missed significance ( $p = 0.06$ ).

#### *Response types in the inhibition condition*

The overall score of the *inhibition condition* includes two types of responses that reflect that some form of inhibition has taken place. The 3-point responses – responses that are unrelated to the target- reflect complete inhibition success while 1-point responses – responses that remain semantically related to the target - reflect partial inhibition success (or partial failure). As the overall score doesn't allow identifying presence of a partial inhibition failure, the goal of this section was to compare, in the *inhibition condition*, the proportion of 3-point responses to the proportion of 1-point responses, likely to reflect partial inhibition failure. Additionally, response speed was analyzed as a function of response quality, by comparing mean RTs of responses scored 1 point and those scores 3 points. This was done to verify if a partial failure to inhibit (as reflected by type 1 responses) is associated with shorter RTs than successful inhibition, This would be found if there is a time cost for proper inhibition to take place (in case of 3-point responses) and/or would reflect impulsivity (in case of the 1-point responses). AD participants were excluded from the speed analysis, because some of them had not obtained 3-point responses and had to be excluded from the analysis, leaving too few individuals in the remaining sample. For all analysis of variance, pairwise comparisons using Tukey's tests with a .05 P-value were used to assess the source of significant main effects or interactions.

The mean percentage of response types for each group is presented in Figure 4. A two-way ANOVA was performed on those responses, using Group (younger adults, healthy older adults, MCI and AD) as a between-subject factor and Response type (3-point

responses, 1-point response) as a repeated factor. Results revealed a significant main effect of Group,  $F(3,58) = 5.65$ ,  $\eta^2 = 0.23$ ,  $p < 0.002$  and a significant effect of Response type. Those main effects were qualified by a Group x Response type interaction  $F(1,58) = 10.52$ ,  $\eta^2 = 0.35$ ,  $p < 0.05$ . Analysis of the interaction indicated that younger adults produced significantly more 3-point responses than healthy older adults ( $p = 0.05$ ), but as many 1-point responses. Participants with MCI and those with AD obtained a comparable percentage of 3-point responses, and both groups produced a smaller percentage of 3-point responses than healthy older adults (both  $ps < 0.05$ ). The three groups of older adults did not differ one from another. Young controls gave a greater percentage of 3-point responses than 1-point responses ( $p < 0.05$ ). Healthy aged participants provided equivalent percentages of the two types of responses,  $p = 0.47$ , whereas MCI and AD participants both generated a greater percentage of 1-point responses over 3-point responses (MCI,  $p < 0.001$  and AD,  $p < 0.01$ ).

A two-way ANOVA was performed on RTs, using Group (younger adults, healthy older adults, MCI) as a between-subject factor and Response type (3-point responses, 1-point response) as a repeated factor. The analysis (Figure 5) revealed a significant main effect of Group,  $F(2,49) = 22.91$ ,  $\eta^2 = 0.483$ ,  $p < 0.001$ , Response type  $F(1,49) = 11.26$ ,  $\eta^2 = 0.187$ ,  $p = 0.002$ , and a Group by Response type interaction  $F(2,49) = 3.29$ ,  $\eta^2 = 0.118$ ,  $p < 0.05$ . Here the critical comparison is speed across Response type. The interaction was decomposed by assessing in each group differences in RTs for the two response types. Decomposition of the interaction revealed that while younger adults provided both types of responses at a comparable speed, healthy older adults and MCI participants were slower

when generating 3-point responses than 1-point responses ( $p < 0.05$ ). As seen on Figure 3, the effect was larger for MCI.

#### Correlational analyses

Finally, correlational analyses were performed between neuropsychological tests measuring verbal lexical and semantic access (Boston naming test and the Vocabulary subtest of the French WAIS-III-R), and performance on the Hayling task. This was done to verify if performance in either condition was associated with lexico-semantic capacities. These analyses revealed significant correlations in the MCI group between the Boston naming test and two measures from the *automatic condition*: Score,  $r = .53$  ( $p < 0.05$ ) and Errors,  $r = -.55$  ( $p < 0.05$ ). Better performance on the naming test thus seemed to be associated with better ability to complete sentences with the appropriate words (higher score and less errors). There was also a strong negative correlation in participants with AD between Vocabulary and mean RT in the *automatic condition*,  $r = -.90$  ( $p < 0.01$ ). In this case, a higher vocabulary score was associated with faster RTs when completing sentences with the appropriate words. No other correlation reached statistical significance. Importantly, no correlation was found between any groups between the verbal test scores and measures from the *inhibition condition*.

#### Examination of Decliners

Subsequent to the present experiment, participants with MCI were seen at follow-up for yearly clinical assessments over a two year period. It was therefore possible to determine whether they remained stable, declined significantly (Decliners) or progressed to AD (Converters). Progression to AD (Converters) was determined on the basis of clinical criteria described above. Participants showing significant decline (Decliners) were those

who did not meet criteria for dementia at the term of the 24-months follow-up, but who showed a performance reduction larger than one SD unit on at least two of the neuropsychological measures used for clinical description. This was used as a criteria for performance decline, as it is more than one order of magnitude larger than what is reported as yearly decline among healthy older adults (approximately 0.02 SD for memory and 0.08 SD for processing speed (Bennett et al., 2002). On this basis, a subgroup of 8 MCI Decliners/Converters (at baseline 7 of them were multiple-domain MCI) was identified and compared to the 10 Stable MCI (at baseline 6 of them were multiple-domain MCI). Note that at baseline Decliners and Stable MCI participants were equivalent in terms of MCI subtype,  $\chi^2 = 0.31$ ,  $p = 0.23$ ; age,  $t(16) = -0.98$ ,  $p = 0.34$  and education,  $t(16) = -0.34$ ,  $p = 0.20$ . They also showed comparable performance on the neuropsychological measures used at baseline, as shown by *t-tests* comparisons using a Bonferroni correction. Baseline performance on the modified Hayling task of MCI decliners was compared to that of healthy older adults, Stable MCI, and participants with AD. Separate two-way ANOVAs were run on Score, Errors and RT, using Group (healthy older adults, Stable MCI and Decliners/Converters MCI) as a between-subject factor and Condition (automatic, inhibition) as a repeated factor. Pairwise comparisons were used to assess the source of significant main effects or interactions.

The ANOVA on Score indicated a main effect of Group,  $F(2,31) = 6.186$ ,  $\eta^2 = 0.29$ ,  $p < 0.01$ , a main effect of Condition,  $F(1,31) = 225.460$ ,  $\eta^2 = 0.89$ ,  $p < 0.001$  and a Group by Condition interaction  $F(1,31) = 4.399$ ,  $\eta^2 = 0.22$ ,  $p < 0.05$ . In the *inhibition condition*, MCI Decliners showed lower scores than healthy aged controls ( $p < 0.01$ ), while the performance of participants with Stable MCI was comparable to that of healthy older adults

( $p = 0.362$ ). In the *automatic condition*, Decliners and Stable MCI showed equivalent performance and were comparable to elderly controls. All groups obtained higher scores in the *automatic condition* than in the *inhibition condition*. Results are summarized in Figure 6. Analysis of Errors did not indicate any significant Group or Condition effect when considering MCI subgroups. Additionally, a two-way ANOVA was performed to examine the proportion of 3 and 1-point responses in the *inhibition condition*, using Group (healthy older adults, Stable MCI and Decliner/Converters MCI) as a between-subject factor and Response type (3-point responses, 1-point response) as a repeated factor. Results showed a strong tendency toward a significant main effect of Group,  $F(2,31) = 2.94$ ,  $\eta^2 = 0.16$ ,  $p = 0.068$  and an effect of Response type,  $F(1,31) = 26.02$ ,  $\eta^2 = 0.46$ ,  $p < 0.001$ , but those main effects were qualified by a significant Group by Response type interaction,  $F(2,31) = 7.16$ ,  $\eta^2 = 0.32$ ,  $p = 0.003$ . Tukey post-hoc pairwise comparisons were used to analyze the source of interaction, and revealed that MCI Decliners produced less 3-point responses in the *inhibition condition* than the healthy aged controls ( $p = 0.01$ ) and Stable MCI (strong tendency,  $p = 0.06$ ), who both produced an equivalent percentage of 3-point responses. Consequently, MCI Decliners generated a higher percentage of 1-point responses than healthy aged controls ( $p < 0.01$ ) and Stable MCI ( $p < 0.05$ ), while both of them performed similarly (Figure 7).

The ANOVA performed on RTs (Figure 8) indicated a significant main effect of Group,  $F(2,31) = 9.083$ ,  $\eta^2 = 0.37$ ,  $p = 0.001$ , a main effect of Condition,  $F(1,31) = 113.148$ ,  $\eta^2 = 0.75$ ,  $p < 0.001$  and a Group by Condition interaction,  $F(2,31) = 5.520$ ,  $\eta^2 = 0.26$ ,  $p < 0.01$ . Pairwise comparisons revealed that while Stable MCI participants obtained similar RTs to healthy older controls in the *inhibition condition*, Decliners obtained longer



RTs than healthy controls ( $p < 0.05$ ) and Stable MCI participants ( $p < 0.01$ ). Their performance was also slower than older controls in the *automatic condition* ( $p < 0.05$ ), though they responded as fast as participants with Stable MCI. Pairwise comparisons indicated that all groups were slower in the *inhibition condition* than in the *automatic condition*.

Finally, a two-way ANOVA was run on mean RTs of the 3 and 1-point responses provided by participants in the *inhibition condition*, using Group (healthy older adults, Stable MCI and Decliner/Converters MCI) as a between-subject factor and Response type (3-point responses, 1-point response) as a repeated factor. The ANOVA's results revealed a significant main effect of Group,  $F(2,30) = 6.51$ ,  $\eta^2 = 0.30$ ,  $p < 0.01$  and Response type,  $F(1,30) = 12.84$ ,  $\eta^2 = 0.30$ ,  $p = 0.001$ . The Group by Response type interaction did not reach significance,  $F(2,30) = 1.28$ ,  $\eta^2 = 0.08$ ,  $p = 0.29$  (observed power = 0.26). Post-hoc pairwise comparisons indicated that the main effect of Group was due to MCI Decliners performing more slowly on the 3-point responses than the healthy aged controls ( $p = 0.01$ ) and the Stable MCI ( $p < 0.05$ ). On the other hand, they were slower than the healthy aged controls ( $p < 0.05$ ), yet comparable to the Stable MCI, when providing 1-point responses on the *inhibition condition*.

#### *Individual Patterns of Performance*

In order to assess homogeneity of performance in both subgroups of MCI, we investigated each participant's Score and RTs in the *inhibition condition*. This was done by deriving individual z-scores for each MCI participant (MCI participant performance – mean of older control participants / *SD* of older control participants) for each dependent variable. Performance was deemed *impaired* when a participant's z-score was below -1 for Score,

and above 1 for RTs. Results are shown in Table III. Note that none of the participants with Stable MCI showed impairment for RTs, while 75% of Decliners did. Moreover, all but one MCI Decliner participant (87.5%) showed impaired performance on at least one measure. Finally, 62.5% of them were impaired on *both* measures of Score and RTs, while that was not the case for *any* of the Stable MCI.

### Discussion

The goal of this study was to assess semantic inhibition in persons with MCI, and to compare their results to those of healthy aging individuals and to those of persons with a diagnosis of AD. An additional aspect of this study was to compare the inhibitory capacities of healthy older adults to that of younger adults. This was done by developing an adapted version of the Hayling task, constructed to reduce the likelihood of participants using alternative, non-inhibitory strategies to complete the task. The task was computerized, which allowed recording of precise RTs (ms) for individual trials, and involved mixed randomized cued trials.

Our first finding was the presence of inhibition impairment in persons with MCI. Indeed, whereas persons with MCI reached normal performance in the *automatic condition*, which involved completing sentences with a semantically related item, they had difficulty inhibiting such items in the *inhibition condition*. This impairment was found on the overall Score of the *inhibition condition*, which is derived by computing responses that are completely unrelated to the target and reflect complete inhibition (for example in the sentence «I found the definition of this word in the ...», «microwave» would stand as a 3-point response), as well as responses that are only partially related to the target and reflect partial inhibition (for ex., in the example above, «library» would stand as a 1-point

response) . In a further analysis, the two types of responses were distinguished. MCI persons showed a reduced percentage of responses reflecting complete inhibition, relative to those reflecting only partial inhibition. In fact, the balance was reversed relative to that found in aged control participants, who produced a larger proportion of responses that reflected complete inhibition. Interestingly as well, persons with MCI did not produce a larger number of errors than aged controls in the *inhibition condition*. It is important to stress that errors on the inhibition trials of the Hayling test reflect trials in which the target item was erroneously produced (ex., in the above example, «dictionary» would be an error), hence complete inhibition failure. As participants with MCI did not produce more errors than aged controls but showed an impaired overall score in the *inhibition condition*, and a propensity to provide semantically related responses (or 1-point responses), the impairment in the *inhibition condition* suggests a diminished capacity to efficiently suppress the semantic context activated by the sentence and the target-word. This may reflect the fact that persons with MCI can still *partially* compensate for the impairment.

Results on global RTs suggest that participants with MCI did not or could not slow their response to improve accuracy, as they were comparable to healthy controls for RTs. However, examination of RTs as a function of response types reveals a more complex picture. When looking at RT as a function of response type, it was found that both MCI and healthy aged controls, but not younger controls, needed more time to generate high quality responses (i.e., 3-point responses) in the *inhibition condition* than to provide responses that reflect only partial inhibition (i.e. 1-point responses). This new finding is potentially interesting to better understand the inhibition breakdown in MCI and normal aging as it clearly illustrates the relation between speed and inhibition, an issue that has also been stressed previously with a different task (Spieler et al., 1996a). There are in fact two

interpretations to this finding. First, if one assumes that there is some form of competition between the production of the prepotent response and its inhibition, very fast responses may have less chance of being inhibited. In turn, this difference in RT may indicate that there was a time cost related to complete response inhibition. If this latter interpretation is true, it would indicate that there is a time cost for proper inhibition to take place in healthy controls and in MCI, and that this time-cost is of a greater magnitude in MCI. On the other hand though, the larger percentage of 1-point responses provided by MCI participants when compared to healthy aged controls indicates that overall, slowing down their response was not sufficient to prevent them from producing a larger number of semantically related responses.

Our finding of impairment in participants with MCI on the modified version of the Hayling test is at odds with our previous findings using the classic Hayling test that indicated normal performance in this population (Belleville, Rouleau et al., 2006; but see Erin et al., submitted). This is unlikely to result from the use of a different sample, since the recruitment process was identical in both studies. We propose that the critical difference is our reliance on a procedure that required the participant to process the sentence, forced the activation of the semantic context related to it and to the target word, and reduced the likelihood of the use of alternative strategies when completing the *inhibition condition*. Furthermore, a major advantage of the current methodology pertains to reaction time acquisition and precision, as the previous studies using the Hayling paradigm used global condition RT measured with a stopwatch, whereas the current study allowed measuring RTs in ms, for each trial.

Our results indicate that participants with AD experience major failure of inhibitory processes when tested with this adapted version of the Hayling test. Indeed, participants

with AD obtained poorer scores and made more errors than did healthy older participants in the *inhibition condition*. These results suggest that at this stage of the disease, patients not only have difficulty inhibiting the global semantic context of the item to be inhibited, but they cannot refrain from erroneously producing the target word. Interestingly, participants with AD also showed difficulty completing the *automatic* portion of the task, as reflected by their lower score in this condition and their tendency to respond more slowly. Both results have been reported in previous studies (Belleville et al., 2007; Belleville, Rouleau et al., 2006; Collette et al., 1999; Nash et al., 2007). Results in the *inhibition condition* support the hypothesis of impaired semantic inhibition in AD. Results in the *automatic* condition may be the consequence of reduced lexical or semantic access and thus may represent a decrease in the ability to use lexico-semantic knowledge. They could also reflect impaired ability to initiate a response. Because the appropriate response actually consists of a word strongly primed by semantic context, response initiation in that case may be highly dependant upon semantic integrity. Our results indicate that the *automatic condition* in participants with MCI or AD is solely associated with performance on neuropsychological tasks measuring lexico-semantic processing (Boston naming Test and Vocabulary subtest of the WAIS-III-R). This association, along with the large number of studies indicating lexico-semantic deficits in AD (for ex., Puel, Démonet, Ousset, & Rascol, 1991), suggests that performance in this condition reflects the semantic system's integrity in this clinical population. Note worthily, performance on the *inhibition condition* was not associated with lexico-semantic performance, indicating that deficits in this condition are not accounted by a failure to activate alternative lexical responses in AD or MCI.

Finally, inhibition impairment was found in healthy older persons, as they showed reduced performance relative to younger adults when using both Score and RT as dependent variables in the *inhibition condition*. This confirms the prevalent hypothesis that a decrease of the efficiency of inhibitory mechanisms represents one of the key changes associated with normal aging. It also confirms that the age-related inhibition deficit can be identified through performance on the Hayling task (Andres & Van der Linden, 2000; Bielak et al., 2006; Collette et al., 2007). Furthermore, the present adaptation of the Hayling task is sensitive to the typical effect of age on ability to inhibit prepotent responses. Of note is the fact that the impact of aging on the Hayling task is mainly reflected by them taking more time than younger controls to complete the *inhibition condition* (see also Belleville et al., 2006). Older adults do not produce more errors than their younger counterparts. This indicates that they remain able to suppress their response but need more time to do so as they age. Examination of response type provided some interesting findings. Healthy older adults have a larger proportion of responses that reflect complete inhibition over those reflecting partial inhibition, a pattern similar to that of younger adults and reversed from that of MCI and AD. Thus, the pattern of response in healthy older adults is qualitatively similar to that of younger adults but qualitatively different from that of MCI and AD. However again, this is done to the cost of reduced response speed as successful responses take more time than other responses to produce for healthy older adults.

Of particular interest in the present study is the predictive potential of our adaptation of the Hayling task: poor performance distinguished cases of MCI who remained stable from those who showed cognitive decline or progression to AD at the 24-month follow-up. In fact, while at baseline Stable MCI and MCI Decliners/Converters were comparable on all main neuropsychological measures, they markedly differed on semantic

inhibitory capacities. Hence, participants with MCI who later cognitively declined or converted to AD originally produced responses that did not reflect a comparable level of inhibitory efficiency (i.e. 3 vs 1-point responses) and obtained lower scores and slower RTs on the *inhibition condition* than elderly controls and Stable MCI. In contrast, Stable MCI initially performed similarly to healthy older adults. Furthermore, all but one participant with MCI who later declined/converted showed impaired performance on either Score or RT in the *inhibition condition*. The proportion of Decliner MCI showing impairment on Score (75%) was more than twice that of Stable MCI (30%), and 75% of Decliner MCI showed impairment on RT, while none of the Stable ones did. Finally, the majority of Decliners were impaired on both measures, which was not the case for any participant with MCI who remained stable over the subsequent 24 months.

Our findings are consistent with the views of Rozzini et al. (2007) and Albert and colleagues (2007), who have argued that progression toward dementia should be associated with the deterioration of attentional/executive functions rather than with memory decline, the latter being already established in the MCI phase. In addition, the fact that Stable MCI and MCI Decliners were comparable on the tests that were part of the clinical neuropsychological assessment, *but* differed on the *inhibition condition* of the modified Hayling task suggests that the task could potentially have a larger prognostic value than typical neuropsychological clinical tools. In particular, the presence of a lower score on the inhibition condition and the production of words related to the items that has to be inhibited characterize those MCI patients with the worst cognitive prognosis.

Hence, semantic inhibition integrity as measured by this adapted version of the Hayling task may prove a reliable neuropsychological marker of future cognitive decline

and progression toward dementia. In the case of our study, all participants that further converted to dementia happened to receive a diagnosis of AD. However, larger studies and longer follow-up will be needed to establish whether this modified Hayling paradigm may be informative for different types of dementia (ex., vascular dementia, fronto-temporal dementia, etc.).

Taken together, our results reflect a progression of the semantic inhibitory disorder as patients progress from normal to pathological aging. First, relative to young healthy adults, healthy older adults display slower responses in conditions involving active inhibition, and provide responses that reflect impaired inhibition. Older persons with MCI are not slower than healthy older adults but do exhibit increased difficulty inhibiting the semantic context of the target and provide a larger percentage of responses that bear a semantic relation with the stimuli. As the severity of cognitive impairment increases and patients reach criteria for AD, they become much slower, unable to suppress the to-be-inhibited response itself, thus increasing their number of errors, in addition to providing items that are semantically related to the irrelevant response. Persons with AD also exhibit diminished efficiency in completing sentences with the expected item in conditions where it should be provided, and this is related to lexico-semantic deficits.

Decreased inhibition in persons with MCI and AD suggests impairment of the frontally located network of cerebral areas recruited to perform the Hayling task. It has been shown that performance of the *inhibition condition* on the Hayling test is associated with the recruitment of a network of frontal brain regions, including the left prefrontal areas (middle and inferior, B9, B10 and B45; Collette et al., 2001), the left frontal operculum, inferior frontal gyrus and right anterior cingulate gyrus (Nathaniel-James, Fletcher, & Frith,



1997), in addition to activation of the left dorsolateral prefrontal cortex (Nathaniel-James & Frith, 2002). Decreased performance of persons with MCI on the *inhibition condition* suggests an impairment of this prefrontal network. This is consistent with recent findings of a moderate frontal volume loss in persons with MCI, that is superior to the one found in healthy adult aging (Duarte et al., 2006), of default mode network response in the anterior frontal cortex (Rombouts, Barkhof, Goekoop, Stam, & Scheltens, 2005) and of modified activation of the dorsolateral prefrontal cortex during attentional tasks (Rosano et al., 2005).

It is important to recognize some of the limitations of our study. First, our modification of the Hayling procedure might have increased its inherent complexity. In other words, our non-blocked design probably requires the maintenance of the task's goal in working memory, and involves switching between task conditions. It may be argued that these characteristics contributed to making the task more sensitive to MCI. However, certain observations lead us to believe that potential impairment of these processes may only account for a negligible portion of group differences. First, these processes should be equally involved in the completion of both conditions, and can thus not account for the larger impairment found in the *inhibition condition*. Indeed, performance in the *automatic condition* was equivalent across groups, with the exception of participants with AD whose performance in that condition was clearly related to lexico-semantic deficits. Furthermore, participants with MCI did not commit more errors on the *inhibition condition* than did healthy older individuals, suggesting that their poorer performance was not due to difficulty actively maintaining task goals in working memory, to a misunderstanding of task requirements, to an inability to learn and maintain associations between response-cue and relevant condition, or to difficulty appropriately switching response pattern. We must acknowledge that such executive mechanisms are vulnerable to normal and pathological

aging (Belleville, Bherer, Lepage, Chertkow, & Gauthier, under press). Although these processes may, to some extent, be involved in the execution of the Hayling task, we believe that differences between older healthy adults and participants with MCI on the *inhibition condition* cannot be entirely explained by impairment of these processes but rather genuinely reflect a decline in the efficiency of inhibitory mechanisms.

Another limitation of the present study relates to the feasibility of using of our task with more severely impaired AD individuals. Because of substantial memory deficits, some of them had difficulty remembering the meaning of visual cues throughout the task, resulting in their exclusion from the participants' sample. This markedly reduced the final size of the AD group, and the power of the study. Of note, however, is that participants with AD significantly differed from healthy controls despite reduced sample size, probably due to the presence of large effect sizes. As a result, our study had the necessary power to detect a difference between participants with AD and healthy controls. However, it may be argued that our lack of difference between participants with AD and the ones with MCI on the inhibition score and RT measures may result from the small size of the AD sample, and these findings should thus be confirmed with a larger subject pool. Furthermore, our experience with AD somewhat limits the utility of this modified paradigm when testing severely impaired populations. Its use is probably optimal when investigating more subtle cognitive impairment, as it is the case in MCI populations or in other mildly impaired clinical populations.

Finally, one of the limitations of the modified Hayling task as a clinical tool is that many of the differences found between normal and pathological aging are quantitative ones, in the sense that they are also found, yet to a smaller degree when comparing older to

younger adults. This indicates that aging and MCI/AD impair the same component but to a different degree. It is worth noting however that for some of those variables (ex. the Score), the magnitude of the difference between older adults and MCI is so important that it will be easily detected in clinical patients, provided adequate normative values are available. In addition, there are components of the task that highlights qualitative differences between the effect of normal ageing and that of MCI. In particular, persons with MCI and AD produce in the *inhibition condition* response types that are markedly different from those produced by younger and older adults (see Figure 4). Therefore, the Hayling task developed in the current study provides both quantitative and qualitative markers of MCI that might be used to support cognitive prognosis.

Overall, results from this study indicate that semantic inhibition of a prepotent response represents a cognitive function affected in MCI, and may reflect functional deterioration of frontal lobe areas. The impairment is characterized by responses that reflect a partial breakdown of inhibition capacities. It appears that MCI participants may at times attempt to compensate this deficit by reducing response speed. Semantic inhibition deficit may be a useful marker to distinguish persons with MCI from those with normal aging as well as from those persons with MCI who are likely to remain stable in subsequent months. The present adaptation of the Hayling task may reveal itself to be a sensitive measure to semantic inhibition deficits in age-related cognitive decline. These findings may potentially contribute to increasing the accuracy of diagnoses and prognoses in terms of cognitive decline and progression to AD. Since MCI may represent incipient AD, its early detection and improvement of the accuracy of prognosis may lead to more efficient management of the disease, especially considering the interventions currently under development.

### References

- Albert, M., Blacker, D., Moss, M. B., Tanzi, R., & McArdle, J. J. (2007). Longitudinal change in cognitive performance among individuals with mild cognitive impairment. *Neuropsychology, 21*(2), 158-169.
- Amieva, H., Lafont, S., Auriacombe, S., Le Carret, N., Dartigues, J. F., Orgogozo, J. M., et al. (2002). Inhibitory breakdown and dementia of the Alzheimer type: a general phenomenon? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 24*(4), 503-516.
- Amieva, H., Lafont, S., Auriacombe, S., Rainville, C., Orgogozo, J. M., Dartigues, J. F., et al. (1998). Analysis of error types in the trial making test evidences an inhibitory deficit in dementia of the Alzheimer type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 20*(2), 280-285.
- Amieva, H., Lafont, S., Rouch-Leroyer, I., Rainville, C., Dartigues, J. F., Orgogozo, J. M., et al. (2004). Evidencing inhibitory deficits in Alzheimer's disease through interference effects and shifting disabilities in the Stroop test. *Archives of Clinical Neuropsychology, 19*(6), 791-803.
- Andres, P. (2001). Supervisory attentional system in patients with focal frontal lesions. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 23*(2), 225-239.
- Andres, P., & Van der Linden, M. (2000). Age-related differences in supervisory attentional system functions. *The Journals of Gerontology, series B. Psychological Sciences and Social Sciences, 55*(6), 373-380.
- Andrés, P., & Van der Linden, M. (1996). Les effets de l'âge et d'une lésion frontale sur les capacités d'oubli dirigé. *Revue de neuropsychologie, 6*, 426-427.

APA. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.). Washington : DC: APA.

Belleville, S. (2007). Cognitive training for persons with mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 1-10.

Belleville, S., Bherer, L., Lepage, É., Chertkow, H., & Gauthier, S. (under press). Task switching capacities in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*.

Belleville, S., Chertkow, H., & Gauthier, S. (2007). Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 21(4), 458-469.

Belleville, S., & Lavoie, M. (unpublished).

Belleville, S., Rouleau, N., & Van der Linden, M. (2006). Use of the Hayling task to measure inhibition of prepotent responses in normal aging and Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 62(2), 113-119.

Bennett, D. A., Wilson, R. S., Schneider, J. A., Evans, D. A., Beckett, L. A., Aggarwal, N. T., et al. (2002). Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology*, 59(2), 198-205.

Benton, A. L., Hamsher, K., Varney, N. R., & Spreen, O. (Eds.). (1983). *Contributions to neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.

Bielak, A. A., Mansueti, L., Strauss, E., & Dixon, R. A. (2006). Performance on the Hayling and Brixton tests in older adults: norms and correlates. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(2), 141-149.

Borkowska, A., Drozd, W., Jurkowski, P., & Rybakowski, J. K. (2007). The Wisconsin Card Sorting Test and the N-back test in mild cognitive impairment and elderly depression. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 1-7.

- Bouquet, C. A., Bonnaud, V., & Gil, R. (2003). Investigation of supervisory attentional system functions in patients with Parkinson's disease using the Hayling task. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(6), 751-760.
- Bruyer, R., Van der Linden, M., Rectem, D., & Galvez, C. (1995). Effects of age and education on the Stroop interference. *Archives de Psychologie*, 63, 257-267.
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996). Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, 34(4), 263-272.
- Chiu, Y. C., Algase, D., Whall, A., Liang, J., Liu, H. C., Lin, K. N., et al. (2004). Getting lost: directed attention and executive functions in early Alzheimer's disease patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17(3), 174-180.
- Collette, F., Schmidt, C., Scherrer, C., Adam, S., & Salmon, E. (2007). Specificity of inhibitory deficits in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*.
- Collette, F., Van der Linden, M., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., & Salmon, E. (2001). The functional anatomy of inhibition processes investigated with the Hayling task. *Neuroimage*, 14(2), 258-267.
- Collette, F., Van der Linden, M., Delrue, G., & Salmon, E. (2002). Frontal hypometabolism does not explain inhibitory dysfunction in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 16(4), 228-238.
- Collette, F., Van der Linden, M., & Salmon, E. (1999). Executive dysfunction in Alzheimer's disease. *Cortex*, 35(1), 57-72.
- Desrosiers, J., Bravo, G., Hebert, R., & Dubuc, N. (1995). Reliability of the revised functional autonomy measurement system (SMAF) for epidemiological research. *Age and Ageing*, 24, 402-406.

Erin, K. J., Phillips, N. A., Belleville, S., Goupil, D., Babins, L., Kelner, N., et al.

(submitted). Profile of executive functioning in Mild cognitive impairment: disproportionate deficits in inhibitory controls. *Neuropsychology*.

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.

Fournet, N., Mosca, C., & Moreaud, O. (2007). Déficits des processus inhibiteurs dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer. *Psychologie et Neuropsychiatrie du Vieillessement, 5*(4), 281-294.

Gauthier, S. (2004). Pharmacotherapy of mild cognitive impairment. *Dialogues in Clinical Neurosciences, 6*, 391-395.

Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., et al.

(2006). Mild cognitive impairment. *Lancet, 367*(9518), 1262-1270.

Griffith, H. R., Belue, K., Sicola, A., Krzywanski, S., Zamrini, E., Harrell, L., et al. (2003).

Impaired financial abilities in mild cognitive impairment: a direct assessment approach. *Neurology, 60*(3), 449-457.

Hasher, L., Stoltzfus, E. R., Zacks, R. T., & Rypma, B. (1991). Age and inhibition. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition, 17*(1), 163-169.

Hasher, L., & Zacks, R. T. (1988). Working memory, comprehension, and aging: A review and a new view. In G. H. B. (Ed.) (Ed.), *The psychology of learning and motivation* (Vol. 22). Orlando, FL: Academic Press.

Kaplan, E. F., Goodglass, H., & Weintraub, S. (Eds.). (1983). *The Boston Naming Test* (2nd ed.). Philadelphia PA: Lea & Febiger.

Koontz, J., & Baskys, A. (2005). Effects of galantamine on working memory and global functioning in patients with mild cognitive impairment: a double-blind placebo-

- controlled study. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 20(5), 295-302.
- Koso, M., & Hansen, S. (2006). Executive function and memory in posttraumatic stress disorder: a study of Bosnian war veterans. *European Psychiatry*, 21(3), 167-173.
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 9(3), 179-186.
- Mattis, S. (Ed.). (1988). *Dementia Rating Scale*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- McDowd, J. M., & Oseas-Kreger, D. M. (1991). Aging, inhibitory processes, and negative priming. *Journal of Gerontology*, 46(6), 340-345.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-944.
- Nash, S., Henry, J. D., McDonald, S., Martin, I., Brodaty, H., & Peek-O'Leary, M. A. (2007). Cognitive disinhibition and socioemotional functioning in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(6), 1060-1064.
- Nathaniel-James, D. A., Fletcher, P., & Frith, C. D. (1997). The functional anatomy of verbal initiation and suppression using the Hayling Test. *Neuropsychologia*, 35(4), 559-566.
- Nathaniel-James, D. A., & Frith, C. D. (2002). The role of the dorsolateral prefrontal cortex: evidence from the effects of contextual constraint in a sentence completion task. *Neuroimage*, 16(4), 1094-1102.
- Norman, D. A., & Shallice, T. (1986). Attention to action: willed and automatic control of behavior. Center for human information processing. In G. E. S. a. S. E. R.J.



- Davidson (Ed.), *Consciousness and self-regulation. Advances in research* (Vol. 4, pp. 1-18). New York et London: Plenum Press.
- Odhuba, R. A., van den Broek, M. D., & Johns, L. C. (2005). Ecological validity of measures of executive functioning. *The British journal of clinical psychology*, 44(Pt 2), 269-278.
- Okonkwo, O. C., Wadley, V. G., Griffith, H. R., Ball, K., & Marson, D. C. (2006). Cognitive correlates of financial abilities in mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54(11), 1745-1750.
- Pernecky, R., Pohl, C., Sorg, C., Hartmann, J., Komossa, K., Alexopoulos, P., et al. (2006). Complex activities of daily living in mild cognitive impairment: conceptual and diagnostic issues. *Age and Ageing*, 35(3), 240-245.
- Petersen, R. C. (2003). *Mild cognitive impairment*: Oxford University Press.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., et al. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58(12), 1985-1992.
- Puel, M., Démonet, J. F., Ousset, P. J., & Rascol, O. (1991). La maladie d'Alzheimer. In M. Habib, Y. Joannette & M. Puel (Eds.), *Démences et syndromes démentiels: Approche neuropsychologique*. Paris: Masson.
- Regard, M. (1981). *Cognitive rigidity and flexibility: A neuropsychological study*. Unpublished Unpublished doctoral dissertation, University of Victoria, Victoria, British Columbia, Canada.
- Rey, A. (Ed.). (1959). *Test de copie d'une figure complexe: Manuel [The Rey Complex Figure Test]*. Paris: Les Éditions du Centre de Psychologie Appliquée.

- Rivas-Vazquez, R. A., Mendez, C., Rey, G. J., & Carrazana, E. J. (2004). Mild cognitive impairment: new neuropsychological and pharmacological target. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *19*(1), 11-27.
- Rochester, L., Hetherington, V., Jones, D., Nieuwboer, A., Willems, A. M., Kwakkel, G., et al. (2004). Attending to the task: interference effects of functional tasks on walking in Parkinson's disease and the roles of cognition, depression, fatigue, and balance. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *85*(10), 1578-1585.
- Rozzini, L., Chilovi, B. V., Conti, M., Bertoletti, E., Delrio, I., Trabucchi, M., et al. (2007). Conversion of amnesic Mild Cognitive Impairment to dementia of Alzheimer type is independent to memory deterioration. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *22*(12), 1217-1222.
- Salthouse, T. A., & Meinz, E. J. (1995). Aging, inhibition, working memory, and speed. *Journal of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *50*(6), 297-306.
- Scherder, E. J., Van Paasschen, J., Deijen, J. B., Van Der Knokke, S., Orlebeke, J. F., Burgers, I., et al. (2005). Physical activity and executive functions in the elderly with mild cognitive impairment. *Aging & Mental Health*, *9*(3), 272-280.
- Signoret, J. L. (Ed.). (1991). *Batterie d'efficience mnésique BEM 144 [The memory efficiency battery]*. Paris: Elsevier.
- Simone, P. M., & Baylis, G. C. (1997). Selective attention in a reaching task: effect of normal aging and Alzheimer's disease. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, *23*(3), 595-608.
- Skelton, R. W., Bukach, C. M., Laurance, H. E., Thomas, K. G., & Jacobs, J. W. (2000). Humans with traumatic brain injuries show place-learning deficits in computer-

- generated virtual space. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22(2), 157-175.
- Spieler, D. H., Balota, D. A., & Faust, M. E. (1996). Stroop performance in healthy younger and older adults and in individuals with dementia of the Alzheimer's type. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 22(2), 461-479.
- Stoltzfus, E. R., Hasher, L., Zacks, R. T., Ulivi, M. S., & Goldstein, D. (1993). Investigations of inhibition and interference in younger and older adults. *Journal of Gerontology*, 48(4), 179-188.
- Stout, J. C., Wyman, M. F., Johnson, S. A., Peavy, G. M., & Salmon, D. P. (2003). Frontal behavioral syndromes and functional status in probable Alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 11(6), 683-686.
- Tipper, S. (1991). Less attentional selectivity as a result of declining inhibition in older adults. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 29, 45-47.
- Tuokko, H., Morris, C., & Ebert, P. (2005). Mild cognitive impairment and everyday functioning in older adults. *Neurocase*, 11(1), 40-47.
- Van der Linden, M., Adam, S., Agniel, A., Baisset-Mouly, C., Bardet, F., & Coyette, F. (Eds.). (2004). *L'évaluation des troubles de la mémoire: Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage) [Evaluation of memory deficits: Presentation of four tests of episodic memory (with standardization)]*. . Marseille, France: Solal Editeurs.
- Van der Linden, M., Wyns, C., Coyette, F., von Frenckell, R., & Seron, X. (Eds.). (1989). *Questionnaire d'auto-évaluation de la mémoire [Self-assessment memory questionnaire]*. Bruxelles, Belgique: Editest.

- Wechsler, D. (Ed.). (1997). *Échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes (IIIème ed.)* [*Wechsler Adult Intelligence Scale (3rd ed.)*]. Paris: Centre de Psychologie Appliquée.
- Willer, B., Ottenbacher, K. J., & Coad, M. L. (1994). The community integration questionnaire. A comparative examination. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation, 73*(2), 103-111.
- Wylie, S. A., Ridderinkhof, K. R., Eckerle, M. K., & Manning, C. A. (2007). Inefficient response inhibition in individuals with mild cognitive impairment. *Neuropsychologia, 45*(7), 1408-1419.
- Zamarian, L., Semenza, C., Domahs, F., Benke, T., & Delazer, M. (2007). Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: Effects of shifting and interference in simple arithmetic. *Journal of Neurological Sciences, 263*(1-2), 79-88.
- Zhang, Y., Han, B., Verhaeghen, P., & Nilsson, L.-G. (2007). Executive Functioning in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: MCI Has Effects on Planning, But Not on Inhibition. *Aging, Neuropsychology, and Cognition, 14*(6), 557-570.

Table I.

*Demographic and Clinical Characteristics of Participants (SD in parenthesis)*

	<b>Young</b>	<b>Older</b>	<b>MCI</b>	<b>AD</b>
MMSE	n.a	29.2 (0.9)	27.3 (1.8)*	23.5 (4.0)**
MDRS	n.a	140.6 (3.4)	135.0 (5.4)*	128.8 (8.4)*
SMAF	n.a.	-0.28 (0.55)	-1.17 (0.86)	-2.25 (2.52)**
QAM (total)	3.1 (1.0)	3.6 (1.0)	3.9 (0.2)	4.2 (1.2)
<b>Memory</b>				
RI/RL-16 (immediate recall)	15.9 (0.4)	15.3 (0.8)	14.0 (1.8)*	13.5 (2.7)
RI/RL-16 (delayed recall)	14.2 (1.2)	11.7 (2.1)	8.9 (4.4)*	2.8 (3.4)**
Rey (immediate recall)	20.6 (5.1)	14.2 (6.4)	10.75 (5.7)	3.5 (2.6)
Rey (delayed recall)	20.7 (5.2)	14.3 (6.6)	11.3 (5.6)	3.4 (2.3)
<b>Language</b>				
BNT	n.a.	13.5 (1.3)	12.8 (1.1)	12.0 (1.6)
Vocabulary	10.8 (2.5)	11.3 (1.9)	8.8 (3.0)	9.7 (3.5)
<b>Executive</b>				
Stroop (Time)	n.a.	28.5 (8.4)	40.6 (17.6)	49.9 (17.2)
Stroop (Error)	n.a.	1.3 (1.9)	3.2 (3.3)	2.4 (3.1)
Digit Symbol	11.2 (2.5)	11.0 (2.6)	8.2 (2.2)**	7.8 (2.5)*
<b>Praxis</b>				
Rey Copy (Time)	140.5 (46.6)	274.1 (103.4)	286.1 (114.2)	351.8 (166.7)
Rey Copy (Score)	34.73 (1.4)	31.6 (6.6)	28.6 (6.3)	26.3 (4.6)

**Note.** All groups are compared to the older control group. MMSE = Mini-Mental State Examination; MDRS = Mattis Dementia Rating Scale; SMAF = Functional Autonomy Measurement System; QAM = Memory-Self Evaluation Questionnaire; BNT = Boston Naming Test.

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$

Table II.

*Number and percentage of errors in each condition  
(SD in parenthesis).*

	<b>Automatic</b>	<b>Inhibition</b>
<b>Young</b>	0.75 (1.01) 3.8%	0.20 (0.41) 1.0%
<b>Older</b>	1.38 (1.38) 6.9%	0.75 (0.68) 3.8%
<b>MCI</b>	1.83 (1.50) 9.2%	1.50 (1.54) 7.5%
<b>AD</b>	3.25 (2.38) 16.3%	3.63 (4.98) 18.2%

Table III.  
*Individual pattern of performance of Stable and Decliner MCI on Score and RTs in the Inhibition Condition.*

	<i>Score (z Score)</i>	<i>RTs (z Score)</i>
<b>Stable MCI</b>		
1 ( <i>M+md</i> )	0.6	0.6
2 ( <i>Amn</i> )	-0.3	-1.0
3 ( <i>M+md</i> )	-1.1*	-0.4
4 ( <i>M+md</i> )	-1.5**	-0.7
5 ( <i>Amn</i> )	-1.2*	-0.2
6 ( <i>M+md</i> )	0.3	-0.3
7 ( <i>Amn</i> )	-0.2	-1.6
8 ( <i>M+md</i> )	-0.7	0.4
9 ( <i>M+md</i> )	0.2	-1.5
10 ( <i>Amn</i> )	0.0	-0.1
<b>Decliner MCI</b>		
1 ( <i>M+md</i> )	-1.5**	1.0*
2 ( <i>M+md</i> )	-1.8**	1.2*
3 ( <i>M+md</i> )	-0.9	-0.7
4 ( <i>Amn</i> )	-1.0*	1.8**
5 ( <i>M+md</i> )	-0.7	4.1**
6 ( <i>M+md</i> )	-1.4*	0.0
7 ( <i>M+md</i> )	-1.0*	2.7**
8 ( <i>M+md</i> )	-1.2*	1.3*

Note: \* z Score  $\leq$  to -1 (Score) or  $\geq$  to 1 (RTs)

\*\* z Score  $\leq$  to -1.5 (Score) or  $\geq$  to 1.5 (RTs)

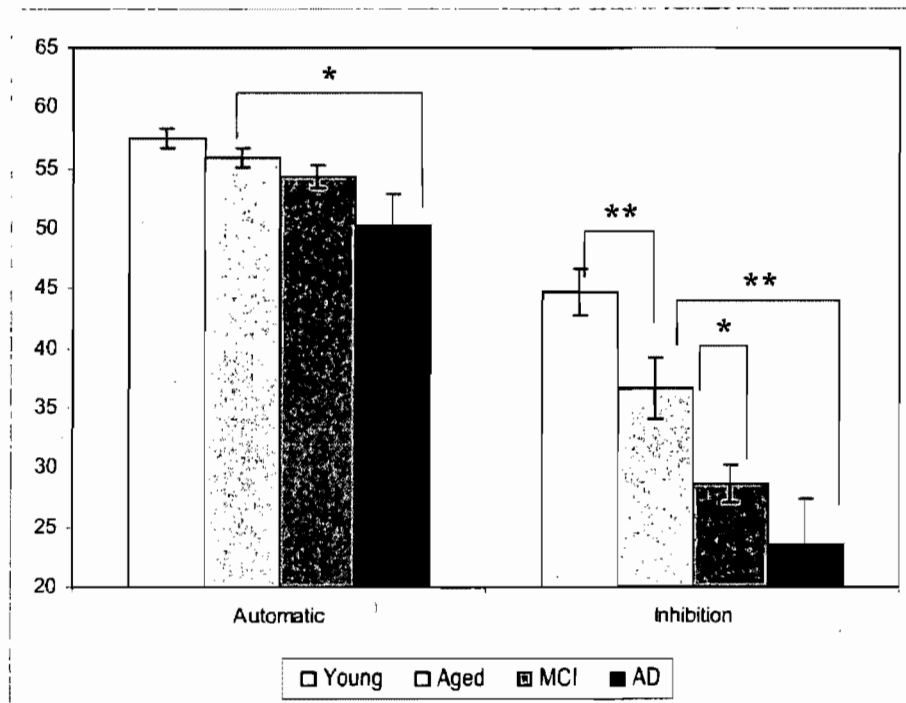
*Amn* = MCI amnesic single domain

*M+md* = MCI amnesic multiple domain

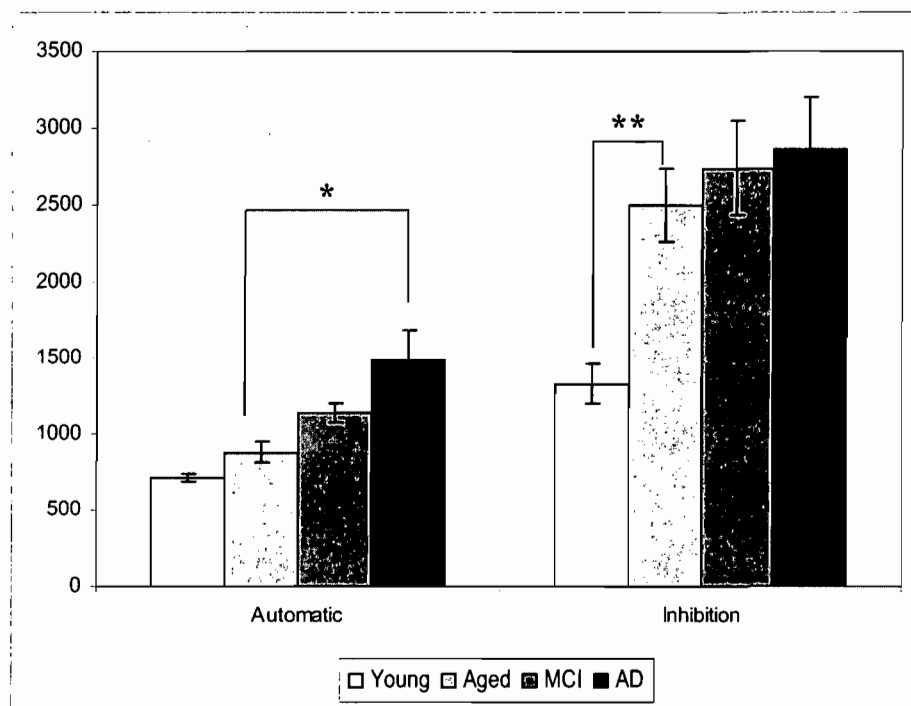
<i>Sentences</i>	<i>List A</i>	<i>List B</i>
Sentence 1	Automatic	Inhibition
Sentence 2	Inhibition	Automatic
Sentence 3	Inhibition	Automatic
•	•	•
•	•	•
•	•	•
Sentence 39	Inhibition	Automatic
Sentence 40	Automatic	Inhibition

**Figure 1.** Condition associated with each sentence in lists A and B. Each list was randomly assigned to half of the participants, so that each participant completed one of the lists.





**Figure 2.** Total score obtained by each Group in the (a) *Automatic condition*, (b) *Inhibition condition*. Comparisons are done with reference to the healthy aged control group. Error bars represent standard errors of the mean.  
 \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$



**Figure 3.** Average RTs obtained by each Group in the (a) *Automatic Condition* and (b) *Inhibition Condition*. Comparisons are done with reference to the healthy aged control group. Error bars represent standard errors of the mean.

\*  $p = 0.06$ , \*\* $p < 0.01$

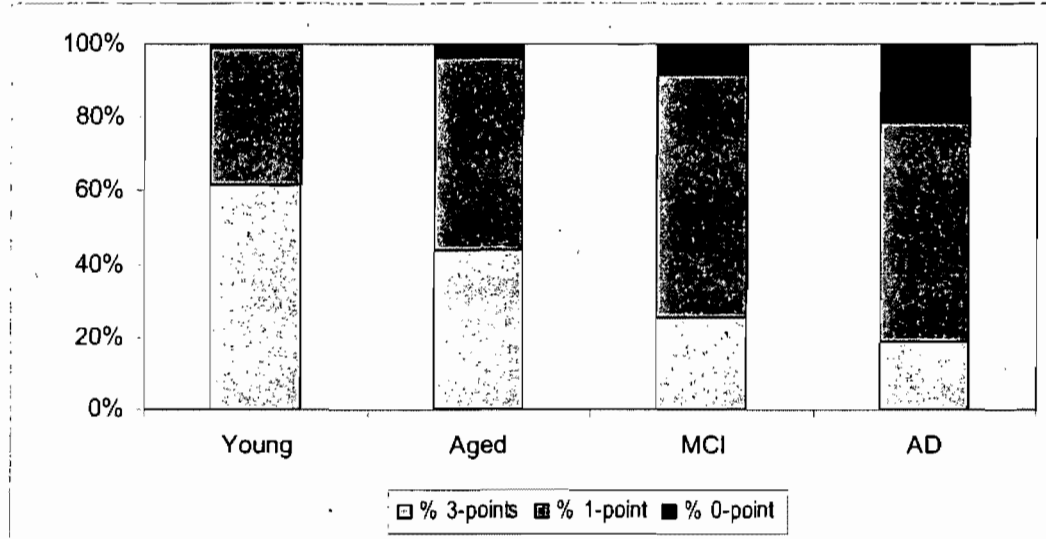
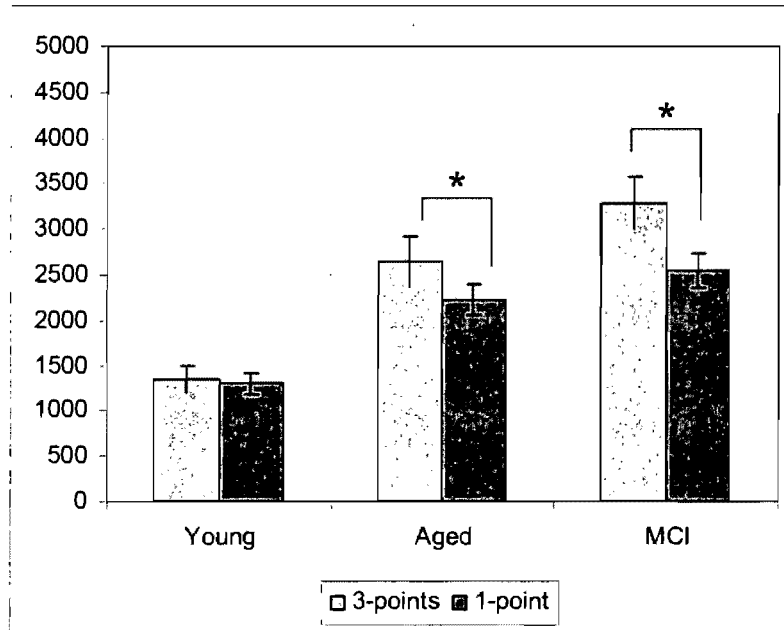


Figure 4. Percentage of responses scored 3, 1 or 0 points in the *inhibition condition*, for each group.



**Figure 5.** RTs obtained by each Group in the *inhibition condition* for (a) 3-points responses and (b) 1-point responses. Comparisons show differences across groups on the two types of answers. Error bars represent standard errors of the mean.

\*  $p < 0.05$

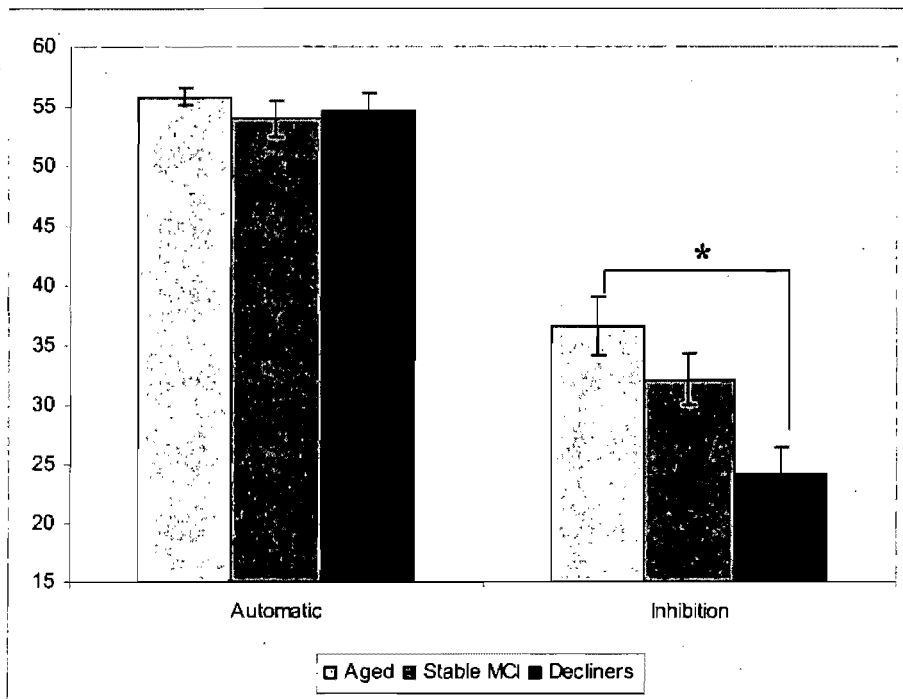


Figure 6. Score obtained in a) *Automatic condition* and b) *Inhibition Condition* by healthy aged controls, Stable MCI and MCI Decliners participants. Both groups of MCI are compared to healthy aged controls, and to each other. Error bars represent standard errors of the mean.

\*\*  $p < 0.01$

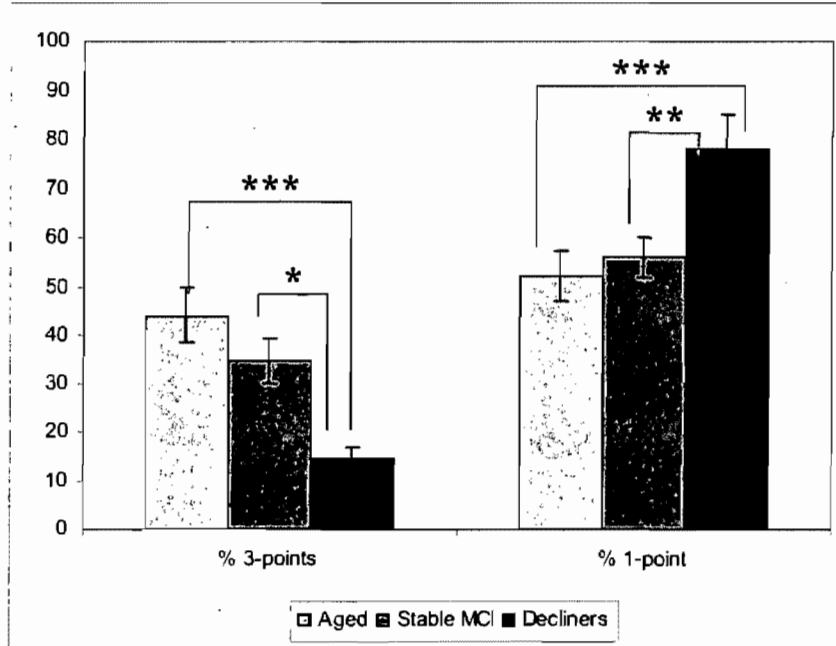


Figure 7. Proportion of 3-points and 1-point responses provided by aged control participants, Stable MCI and MCI Decliners. Comparisons show differences across groups. Error bars represent standard errors of the mean.

\* $p = 0.06$ , \*\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p \leq 0.01$

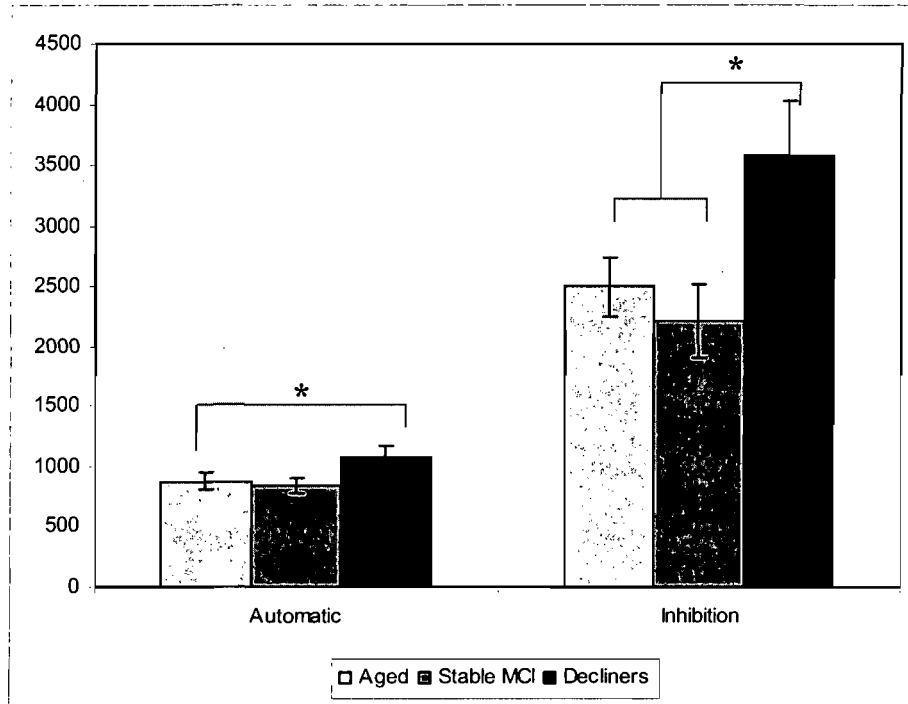


Figure 8. RTs obtained in the *Inhibition Condition* by Aged Controls, Stable MCI and MCI Decliners. Both groups of MCI are compared to healthy aged controls, and to each other. Error bars represent standard errors of the mean.

\*  $p < 0.05$

## **CHAPITRE 4**

### **Article n° 3**

#### **Inhibition impairments in Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment and healthy aging: effect of congruency proportion in a Stroop task.**

Sara Bélanger, Sylvie Belleville & Serge Gauthier



**Abstract**

Inhibitory deficits are among the earliest and most prominent executive impairments in Alzheimer's disease (AD). The goal of this study was to assess inhibition in persons with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, healthy older adults and younger adults. The task was computerized and was designed to distinguish ability to resist interference and goal maintenance capacities. This was done by using a design that compared the Stroop effect in pure-blocks that comprised only incongruent trials, to mixed-blocks in which 25% of trials were incongruent and 75% were congruent (Kane and Engle (2003). Those conditions were administered to 20 healthy younger and 20 older control participants, 20 participants responding to Peterson's MCI criteria (1999) and 11 participants with AD. Results show reduced resistance to interference as a consequence of healthy aging and only partially impaired goal maintenance capacities. Interference and goal maintenance are also impaired when comparing MCI and AD to healthy older adults, with AD suffering from a more severe impairment than MCI. In addition, there is a partial preservation of goal maintenance capacities in MCI, because reducing response speed allows them to maintain a level of error rate similar to that of healthy older adults. In contrast, AD persons suffer from a complete breakdown of goal maintenance capacities, as is suggested by deficits on both response time and error rates.

**Keywords:** Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, Inhibition, Aging, Stroop, Executive Functions

Acknowledgements

This study was supported by a CIHR grant to Sylvie Belleville, an FRSQ «chercheur national» grant to Sylvie Belleville and an Alzheimer Society of Canada - FRSQ doctoral scholarship to Sara Bélanger. We would like to offer special acknowledgements to Samira Mellah for technical support and crucial input concerning the computer programming of the task. We are also grateful to Stéphanie Sylvain-Roy (REPAR summer scholarship), Caroline Proulx and Émilie Lepage for their assistance with participant recruitment and testing. Thanks to Luke Henry for editorial assistance.

### Introduction

Inhibition can be defined as a process that prevents access to irrelevant information, suppresses information that either is or has become irrelevant, and restrains activation of inappropriate prepotent response triggered by associated cues (Bjorklund & Hasnischfeger, 1995; Zacks & Hasher, 1994). Inhibition is a central component of executive control and working memory, and its impairment impedes on completion of complex cognitive tasks and everyday activities (Okonkwo et al., 2006). A decrease in inhibition capacities has been proposed to be one of the main factors underlying age-related cognitive decline (Andres & Van der Linden, 2000; Hasher et al., 1991b; Hasher & Zacks, 1988; Olincy, Ross, Youngd, & Freedman, 1997a). Inhibition deficits have also been proposed to stand as one of the most prominent early impairments in AD (Amieva, Lafont et al., 1998a; Amieva, Phillips et al., 2004; Belleville, Rouleau et al., 2006; Collette et al., 2007), suggesting that such deficits could develop early during the preclinical stages of the disease.

It is thus critical to examine how early the inhibition deficit occurs during the development of Alzheimer's disease (AD), to characterize and understand its nature, and to examine how it compares to the inhibition deficit typically found in the course of normal aging. These are the pursued goals of the current study. Young adults, older adults, persons with mild cognitive impairment (MCI) and persons with AD were tested in a Stroop paradigm that included pure blocks of incongruent trials (e.g. the word green written in red) as well as mixed blocks that contained both incongruent and congruent trials (e.g. the word green written in green). Comparison of critical conditions allowed measurement of interference and goal maintenance capacities, two processes proposed to contribute to Stroop performance.

### The Stroop effect as a measure of inhibition

The Stroop is one of the most well known clinical test to measure inhibition (see MacLeod, 1991, for a review). This test takes advantage of the Stroop effect (1935), a robust and well replicated phenomenon, reflecting the fact that it takes longer for an individual to name the *color of the ink* in which a different color-word is printed (for example, the word *red* printed in green; incongruent trials), than to name the color of the ink in which the same color-word is printed (e.g. the word *red* printed in red; congruent trials) or to name the color of the ink in which a neutral stimuli is printed (e.g. any other words or shapes printed in green; neutral trials).

The Stroop test is believed to tap *effortful* behavioural inhibition of a prepotent response, as well as resistance to distracter-interference (Friedman & Miyake, 2004; Nigg, 2000). Because reading is faster than color-naming, and because there is a conflict between the color to be named and the printed word in the incongruent trials, the Stroop effect would reflect both the activation of the semantic and lexical representation of the color of the word *and* the inhibition of the over-learned reading skills (MacLeod, 1991). Using a process dissociation analysis, Lindsay and Jacoby (Lindsay & Jacoby, 1994) have shown that word processing, since relatively automatic, predominates early in the resolution of an Incongruent trial. Then, color processing gradually takes over, reflecting the increasing influence of selection for task-relevant information and the progressively successful inhibition of the automatic reading processes.

In the typical clinical version of the Stroop test, only incongruent trials are presented in addition to neutral trials, which serve as control trials. Moreover, incongruent and neutral conditions are blocked. Thus, in the clinical Stroop test, participants complete a pure block of neutral trials (reading the color-words and/or naming the ink-color of neutral words), followed by a pure block of Incongruent trials. The Stroop effect is measured by comparing global time and/or number of errors in the incongruent relative to the neutral block. Inhibition deficits are suspected when the magnitude of the Stroop effect exceeds normative values.

*The Stroop effect in normal aging and AD*

Many studies have used the clinical Stroop test to examine age-related changes in inhibition (Belleville, Rouleau et al., 2006; Bugg, DeLosh, Davalos, & Davis, 2007; Cohn, Dustman, & Bradford, 1984; Girelli, Sandrini, Cappa, & Butterworth, 2001; Houx et al., 1993; Milham et al., 2002; Spieler et al., 1996a; Troyer, Leach, & Strauss, 2006). Overall, those studies have found an age-related impairment on the Stroop task, even after taking into consideration the effect of slowing that typically occurs with age. This breakdown in performance has been related to cerebral changes where neuronal dysfunction acts in combination with neuronal compensation. Milham et al. (2002) reported that completing Stroop trials was associated with decreased activation of the dorsolateral prefrontal and parietal cortices in older adults, but also to an increased activation of the anterior cingulate cortex, an area involved in conflict monitoring and resolution. Therefore, while aging is associated with diminished inhibition efficiency, there might be compensatory processes that act to reduce the behavioural impact of those deficits.

Likewise, the Stroop paradigm has been used to assess inhibitory capacities in AD (see Amieva, Phillips et al., 2004; Belleville & Bélanger, 2006; Collette et al., 2007; Fournet et al., 2007, for reviews of the documentation). Typically, AD patients exhibit a greater interference effect in the incongruent condition, even when a corrected interference score is used to control for their reduced speed of processing (Bondi et al., 2002; Duong et al., 2006; Fisher et al., 1990a; Koss, Ober, Delis, & Frieland, 1984; Spieler et al., 1996a). Studies have shown that deterioration of performance on the Stroop is correlated with severity of dementia (Bondi et al., 2002; Fisher et al., 1990a). However, little is known regarding how early the inhibition deficit occurs in the development of AD and if it is found in those at risk to develop the disease. This is critical because executive impairment has broad consequences on the cognitive-functional-social spheres (Baudic et al., 2006). It has also been associated with lower functional status and quality of life, as well as with increased distress among caregivers and proxies (Ready, Ott, Grace, & Cahn-Weiner, 2003; Swanberg, Tractenberg, Mohs, Thal, & Cummings, 2004).

MCI refers to older individuals with cognitive difficulties exceeding what is expected from typical aging, but who fail to reach criteria for dementia (Petersen, 2003; Petersen et al., 1999) and is considered to include many patients in a preclinical phase of AD. Although MCI was originally characterized as a disorder of episodic memory, there is increasing support for the presence of executive decline in this condition. Persons with MCI are impaired on working memory tasks that require concurrent retention and processing (Belleville et al., 2007), switching (Belleville et al., 2008), and problem solving (Beversdorf et al., 2007). It is thus critical to better understand whether inhibition breakdown is part of the cognitive symptomology characterizing the prodromal phase of AD.

A few studies have investigated inhibition in MCI using paradigms other than the Stroop test. Those studies provide indications for deficient inhibition of over-learned arithmetic associations (Zamarian, Semenza et al., 2007), of irrelevant visual information with the Flanker test (Wylie et al., 2007) and of semantic information with the Hayling test (Bélanger & Belleville, in revision). However, studies measuring the Stroop effect in MCI report inconsistent results. Kramer et al. (2006) reported impaired performance in MCI on the interference condition of the clinical Stroop test. In turn, Zhang, Han, Verhaeghen, & Nilson (2007) failed to find evidence of an inhibition deficit in MCI when using different inhibition tasks including the Stroop, as well as versions of Negative priming and No-Go tasks. Similarly, normal performances were reported in MCI by Duong et al. (2006) on the clinical Stroop test. However, persons with MCI committed a larger number of errors on a Stroop-picture naming version where the name of an animal was overlapped on the picture of a different animal that the participant was asked to name (e.g. a lion printed on the picture of a rabbit). To summarize, there is no strong support overall for impaired performance on the clinical variant of the Stroop test in MCI. Whether this reflects intact inhibition or insufficient sensitivity of the clinical task to the mild deficit of MCI is unclear. It is indeed possible that the particulars of the classic Stroop test make it a non-optimal measure of milder or more selective inhibition deficits that might characterize MCI persons. Importantly, variants of the Stroop test have been developed and can be used to identify additional components involved in performing the task (e.g. Cohen, Dunbar, & McClelland, 1990), as discussed below.

*Goal maintenance and interference in the Stroop test*

Most of the studies that have assessed the Stroop effect in normal aging and AD relied on a clinical version of the Stroop task characterized by presentation of pure blocks of incongruent trials. As argued by a number of authors (Engle, 2002; Logan, Zbrodoff, & Williamson, 1984; Spieler et al., 1996a; Tzelgov, Henik, & Berger, 1992), pure-block designs pose a number of limitations. First, the use of pure blocks facilitate reliance on alternative strategies that do not call upon inhibitory mechanisms (Spieler et al., 1996a). For instance, participants might want to avoid reading words by blurring their vision, or by directing their gaze offside, so that they can perceive the color without automatically reading the word (Raz et al., 2003). More importantly, the use of pure blocks of incongruent trials facilitates maintenance of the task goal, which is to ignore the word and name the ink-color.

In contrast, mixed-blocks contain both incongruent and congruent trials, and they can be used to distinguish interference from task-goal effects (Kane, Bleckley, Conway, & Engle, 2001; Kane & Engle, 2003). Interference effect is defined as the competition occurring between two processes activated by contradictory information. When there is interference, as is the case for the incongruent trials of the Stroop test, competition will eventually be resolved. However, this will take time and will result in longer RTs to the trial. Goal-maintenance, in turn, is defined as the ability to maintain a task-specific goal in spite of competing goals. It is believed that when the task goal is insufficiently active, it fails to block habitual responses in a context where they are irrelevant leading to magnified interference effects. In this view, performance on inhibition tasks requires both active maintenance of intention or specific task-related goals and interference resolution (Cohen



& Servan-Schreiber, 1992; Kane & Engle, 2003). In the context of a Stroop task, pure blocks of incongruent trials are less challenging to goal-maintenance, because the inappropriate goal (i.e. reading the word) is never reinforced, since it invariably leads to errors. In contrast, including a large proportion of congruent trials in a mixed-block is expected to challenge goal-maintenance capacities, because congruent trials favour goal loss by promoting a word reading strategy supporting, which in this case allows faster and more accurate responses (Logan, Zbrodoff et al., 1984). Accordingly, mixed-blocks containing both congruent and incongruent trials typically produce a larger Stroop effect on incongruent trials than pure blocks. Furthermore, the magnitude of the effect increases with the proportion of congruent items (Logan & Zbrodoff, 1979, 1998). As congruent trials in the mixed-block condition reinforce the automatic and faster reading response, the larger the proportion of congruent trials, the more are inappropriate responses reinforced and the more are participants likely to lose task goal. It has thus been suggested that mixed blocks containing a high proportion of congruent trials require stronger goal maintenance capacities by placing participants in a context that promotes the inappropriate but more automatically and rapidly achieved goal.

A large number of studies and computational models have suggested that interference and goal-maintenance are distinct processes that both contribute to inhibition integrity and efficiency (Kane & Engle, 2003). It has also been suggested that they can be differentially impaired by neurological diseases such as schizophrenia (Cohen & Servan-Schreiber, 1992). Findings in age-related disorder are also coherent with impairment at this level. For instance, Spieler and colleagues (Spieler et al., 1996a) using a mixed-block Stroop task, found that AD patients commit a larger proportion of fast errors than healthy older adults. Those fast errors can be viewed as indicating a complete failure of response

inhibition. They could also reflect goal loss, as the design favours goal maintenance failure. However, the study did not manipulate congruency proportion and therefore did not examine directly goal maintenance deficits in a context reinforcing a competing and more automatic goal.

### The Present Study

The general goal of this study is to assess interference and goal-maintenance capacities in normal and pathological aging, using a Stroop paradigm similar to the one used by Kane and Engle with young healthy participants (Kane & Engle, 2003). Two experimental tasks are used; one of them is a pure-block Stroop condition that includes only incongruent trials as is done in the clinical Stroop test (*0% Congruency condition*). The other task is a mixed-block condition that includes a larger proportion of congruent trials than of incongruent trials, in this case 75% of the trials are congruent, relative to 25% of the trials that are incongruent (*75% Congruency condition*). A control task was also included to assess the contribution of general slowing to the pattern of performance.

A first objective was to assess interference sensitivity. This was done by comparing performance (in terms of RT) on the incongruent trials of the *0% Congruency condition* to trials of the *Naming Control condition*. In addition, interference was measured by comparing congruent trials of the *75% Congruency condition* to incongruent trials of the *75% Congruency condition*. Both comparisons contrast trials that involve or do not involve competing information, thus interference. The first comparison is similar to what is typically done in the clinical Stroop test, which facilitates comparison with previously published data using this test. In the second comparison, the two types of trials differ in terms of interference load and were tested within the same block. In both comparisons,

participants with decreased capacities to resist interference are expected to experience disproportionate RT while responding to high-interference trials relative to low-interference trials.

A second objective was to test goal-maintenance. This was done by comparing performance on the incongruent trials of the pure block (*0% Congruency condition*) to performance on the incongruent trials on the mixed block (*75 % Congruency condition*). As was mentioned above, reliance on goal-set maintenance is increased in the mixed-block condition relative to the pure-block condition because the high proportion of congruent trials favours goal-neglect by promoting the prepotent reading strategy. Participants with goal-maintenance deficits are thus expected to have impaired performance on the *75 % Congruency condition*, with relatively preserved performance in the *0% Congruency condition*, on both RT and error proportion.

Interference and goal maintenance were measured in four groups of participants: older persons with AD, older persons with MCI, healthy older adults and healthy younger adults. Persons with AD and MCI were compared to healthy older adults to assess the effect of AD and the impact of disease severity along the MCI-AD continuum. Healthy older adults were compared to a group of younger adults to assess the effect of healthy aging and appraise if the changes related to AD or MCI (when compared to healthy older adults) was qualitatively or quantitatively different from the one related to healthy aging (when compared to younger age).

## Method

### Participants

Four groups of participants were included in the experiment; 20 young healthy adults, 20 normal aged individuals, 20 persons meeting MCI criteria, and 11 participants diagnosed with AD. Healthy older adults, MCI persons and AD patients were matched on age,  $F(2,48) = 1.131$ ,  $p = 0.329$ . All four groups (young and aged controls, MCI and AD) were matched on years of completed education,  $F(3,66) = 0.562$ ,  $p = 0.642$ .

Older adults, AD and MCI patients were tested using an extensive neuropsychological battery (see Table I for a summary of demographic and clinical data). It included measures of memory such as the RL/RI-16, a verbal memory cued recall test (Van der Linden et al., 2004), the Text Memory of the BEM-144 (Signoret, 1991), and the immediate and delayed recall of the Rey Figure (Rey, 1959), measures of language, namely the Boston naming test (BNT; Kaplan et al., 1983) and the Vocabulary subtest from the French version of the WAIS-III (Wechsler, 1997), a measure of executive functions, the Digit Symbol subtest of the WAIS-III, a measure of perception, the Benton Judgment of line orientation (Benton et al., 1983), and a measure of constructional praxis, the Copy of the Rey Figure (Rey, 1959). Performance was considered impaired on a test when it was at least 1.5 SD below the age/education normative value. Additional clinical assessment included the Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein et al., 1975), used as a screening tool for major cognitive disorders, the Mattis Dementia Rating Scale (MDRS; Mattis, 1988), which provides an index of global cognitive functions (measures of attention, initiation, construction, concepts, and memory), and the Functional Autonomy Measurement System (SMAF; Desrosiers et al., 1995). Participants also completed the

Memory Self-Evaluation Questionnaire (QAM; Van der Linden et al., 1989) to quantify their memory complaints in different domains of everyday life. The QAM is a self-administered complaint questionnaire investigating 10 dimensions of concrete activities and situations of daily life. Participants rate their level of perceived difficulties in performing different cognitive activities using a Likert scale with scores ranging from 1 (never have difficulties) to 6 (always have difficulties). The average score is calculated to estimate the overall level of complaints.

Young participants underwent a short version of the neuropsychological evaluation, comprising the RL/RI-16 cued recall test, the Rey Figure (Copy, Immediate and Delayed Recall), the Digit Symbol and Vocabulary subtests of the WAIS and the QAM.

Persons with MCI met Petersen's most recent criteria (Petersen, 2003) for single or multiple domain amnesic MCI. These include 1) presence of a complaint, preferably corroborated by an informant, 2) objective memory impairment, 3) no global cognitive impairment, and 4) no significant impact on daily functions. Persons with amnesic multiple domain MCI showed objective impairment in one or two cognitive domains in addition to memory. AD patients met the NINCDS-ADRDA criteria for probable AD (McKhann et al., 1984) and the DSM-IV criteria for dementia of the Alzheimer type (APA, 1994). The severity of their disease ranged from mild to moderate, on the basis of neuropsychological and clinical assessments (MMSE > 16). Healthy older adults showed performance that was within the norms, and none met the criteria for MCI or AD.

Both AD and MCI participants were recruited from memory clinics where they had received an independent diagnosis of AD or MCI on the basis of a clinical assessment by an

experienced clinical neurologist or geriatrician. They also completed extensive medical, neurological and neuroradiological examinations to exclude the presence of any other significant systemic, neurological or psychiatric condition that could explain their cognitive deficits. Healthy older adults were drawn from a pool of volunteers living in the same community as MCI and AD patients. Young participants were recruited from the community, through word of mouth and via advertisement in locations of interest (sports centers, laundrettes, universities, etc.). They had various professions and were from various academic backgrounds. Particular care was taken *not* to select university students majoring in psychology to avoid possible bias related to their familiarity with cognitive tasks.

All participants reported normal or corrected hearing and vision. They all had French as a first language. They were not clinically depressed, had no reported history of neurological diseases (other than AD), traumatic brain injury, learning/reading disabilities, color blindness, psychiatric disorder, alcohol/drug abuse, or general anesthesia in the past year. For older participants, exclusion criteria also included the presence or history of significant cerebrovascular disorders. Participants' consent was obtained according to the Declaration of Helsinki (World Medical Association, 2004), and the ethical committee of the institution in which the work (Institut universitaire de Gériatrie de Montréal) was performed approved the research protocol.

### **Material**

Stimuli were presented on a 17 inches wide LCD Viewsonic screen (refresh rate = 3 GHz) against a white background. The task was implemented with E-Prime (Psychology Software Tools, Inc., Pittsburg, PA ----or---- <http://www.pstnet.com>) and controlled by a

PC Touch System computer (120 Gb). Responses were logged using the E-Prime button box and RTs were recorded using the E-Prime vocal key microphone.

#### *Experimental conditions*

Stimuli were French color-words printed in capital letters using a 36 point size font. The words *vert* (green), *rouge* (red) and *bleu* (blue) were used to construct items that were either incongruent, meaning that the color-name differed from the ink color (e.g. the word RED written in blue) or congruent, meaning that the name color was similar to the ink color (e.g. the word RED written in red). Items were combined to create two lists, one for each experimental condition (*0%* and *75% Congruency conditions*, see below). Each list consisted of 84 stimuli, presented in a fixed pseudo-randomized order with the restriction that one characteristic of the stimulus (either the color or the word) could not be presented more than 4 times in a row. Furthermore, in the *0% Congruency condition*, none of the trials were congruent (all were incongruent). In the *75% Congruency condition*, 75% of the trials were congruent and 25% of them were incongruent. In the *0% Congruency condition*, the six combinations of color words and ink (i.e. each color-word written in each of the non-matching color-ink, for ex. «RED» written in green) were presented 14 times throughout the list. In the *75% condition*, there were 63 congruent items, with each of the 3 combinations (i.e. each color-word written in matching color-ink, for ex., «BLUE» written in blue) presented 21 times. For the 21 incongruent trials, each of the 6 non-matching pairs appeared 3 times. In order to obtain the same number of stimuli in all conditions, three of these combinations were presented one more time.

*Control condition*

There has been considerable debate as to what constitutes the most appropriate control condition in the Stroop test (Lindsay & Jacoby, 1994). As control items, we have favoured unreadable strings of consonant over unrelated words. We made that choice to avoid the potential problems involved in the selection of the appropriate words, and because we felt that competition between reading a known word and naming its color can by itself create a certain degree of interference. By using unreadable strings of letters, we hoped to minimize such interference, while relying on stimuli that share graphemic properties with coloured words (as opposed to colored rectangles, for ex.). The unreadable strings of consonants were created to match in length the French color-names used in the *experimental conditions*. The strings PZMSK, XDFQ, HNWC were used to match for number of letters the French words ROUGE, VERT and BLEU (*RED, BLUE and GREEN*), respectively. None of the consonants was repeated across the stimuli, and none of them were shared with the critical color-words. Each of the letter-string appeared 9 times in each one of the 3 colors. One presentation of each string in each color was added to come to a total number of 84 trials, making all lists equal throughout conditions.

Procedure

All participants were individually tested in a quiet room. Reading and perceptual abilities necessary for task completion were previously assessed, by asking participants to read out loud the 3 color-words and to identify the 3 colors used in the task and displayed on screen. Appropriate use of the microphone by the participants was also verified and adjusted if needed; participants were allowed to adjust the microphone position (either holding it in their hand or fixing it on a short tripod). They sat at a comfortable distance from the screen (in general, at about 75 cm).



The three conditions (both 0% and 75% *Congruency* and *Naming Control*) were tested in single separate blocks of trials. For each condition, instructions were first presented on the screen and read aloud by the examiner. Participants were instructed that for *all* trials they should name the color in which the word was written, and refrain from reading the printed word. They were asked to proceed as accurately and as fast as possible. Each condition was preceded by an example, to ensure proper use of the vocal key and understanding of task instructions. If participants did not succeed in its completion, instructions were reviewed and the example was repeated, until participants had demonstrated understanding of the task.

In all conditions, a trial began with the presentation of a black fixation cross at the center of the screen. Presentation of the item was triggered by the examiner to ensure the participant's attention. This was particularly important for AD participants. 50 ms after the trial was triggered, the fixation cross, which remained visible until appearance of the item, was replaced by one of the stimulus. The stimulus remained onscreen until the microphone was triggered by the participant's response. Vocal responses' latencies started at the initiation of the stimulus presentation. Responses were manually logged on the E-Prime button box by the examiner. As for response modality, vocal responses have been preferred over typewritten or key press responses, since we could not assume that the use of computer keyboard or button box would be as automatic as reading for older participants, as they could be for skilled typists (Logan & Zbrodoff, 1998) or people familiar with the use of electronics such as younger participants. Moreover, we did not want decreased motor speed, which is likely to occur in healthy and/or pathological aging, to interfere with critical measures of inhibition.

Errors occurring from the recording system failure to perceive the voice of the participants, or from vocalizations (clearing the throat, etc.) unrelated to the response, were logged on a distinct key to be discarded from the analysis. In order to ensure proper logging of responses, the examiner was instructed not to look at the screen during the item presentation. The next trial followed immediately after response completion.

Testing was completed over three sessions. Cognitive and clinical assessment was completed in Session 1. The control and experimental conditions of the Stroop task were completed on Sessions 2 and 3. The *0%* and *75% Congruency conditions* were tested in different sessions, in order to minimize transfer effects across conditions. Furthermore, because Kane and Engle have shown that completing the *0% Congruency condition* prior to the *75% Congruency condition* reduces goal neglect, the *75% Congruency condition* was administered prior to the *0% Congruency condition* (thus the former was completed in session 2, and the latter in session 3). Note that the two sessions were separated by at least one week to reduce order effects. Half of the participants were tested on the *Naming Control condition* in session two, and the other half in session three. The control condition was presented after the experimental condition so as not to contaminate the experimental trials by over-activation of color naming.

### Results

Mean *RT* was the main dependent variable. *RTs* were determined individually for each correct response (thus excluding errors or malfunctioning of the vocal key), in each condition (control, *0%* and *75%* congruency conditions) and for each type of trial

(congruent vs incongruent). *Error percentage* was also used as an additional variable when erroneous responses were produced in proportion sufficient to be amenable to statistical analyses. Since the percentage of errors was close to zero in the *Naming control condition* and for congruent trials, errors were not analysed for the comparisons that involved those conditions. Errors were thus analyzed only to assess the goal-maintenance effect (incongruent trials in the *0% vs 75% Congruency condition*).

The interference effect was analyzed with an ANOVA that compared the incongruent trials of the *0% Congruency condition* to the trials of the *Naming Control condition*, and with an ANOVA that compared congruent to incongruent trials of the *75% Congruency condition*. The goal-maintenance effect was assessed by comparing incongruent trials of the *0%* and *75% congruency proportion* conditions. The age effect was assessed as a between-subject factor in the ANOVAs by comparing younger and older healthy participants. The effect of the disease was assessed as a between-subject factor with ANOVAs by comparing persons with MCI and persons with AD to healthy older adults. Interaction effects were analysed with simple effects when only two groups were compared, which were followed by Tukey's pairwise comparisons (using  $p < 0.05$  as a significance level) for the between-subject factor when three groups were compared.

#### Naming Control condition

As a preliminary analysis, mean RT on the *Naming Control condition* trials was used to assess if critical differences were due to naming impairment or slowing. Thus, whenever there was a significant Group effect on the *Naming Control condition* and a

significant correlation between naming and performance on the experimental task, naming speed was used as a covariate in the analyses not implicating that condition, in order to isolate the participants' inhibition capacities from general information processing slowing.

Age effect: A one-way ANOVA using Group (younger and older controls) as a between-factor was computed on the RTs of the *Naming Control condition*. The analyses reached significance,  $F(1,39) = 7.46$ ,  $\eta^2 = 0.16$ ,  $p < 0.01$ , older adults producing slower RT than younger adults. Thus, the following analyses that assess the age effect on RT used naming speed as a covariate.

Clinical effect: A one-way ANOVA using Group (healthy older controls, MCI and AD) as a between-subject factor was computed on the RTs of the *Naming Control condition*. The Group effect failed to reach significance,  $F(2,50) = 2.48$ ,  $\eta^2 = 0.09$ ,  $p = 0.12$ , indicating that the three groups were comparable on color-naming speed and that this factor did not need to be used as a covariate in further analyses.

### Experimental conditions

#### *Interference effects*

Age Effect: The *Interference effect* as a function of age was examined by first comparing RT on the Incongruent trials of the *0% Congruency condition* to trials of the *Naming Control condition* with a 2 (Group : younger and older adults) X 2 (Condition : Naming and 0% Condition) ANOVA. The analysis revealed a main effect of Group,  $F(1,38) = 22.83$ ,  $\eta^2$

= 0.38,  $p < 0.001$  and a main effect of Condition,  $F(1,38) = 110.35$ ,  $\eta^2 = 0.74$ ,  $p < 0.001$ . Those were qualified by a significant Group by Condition interaction,  $F(1,38) = 14.91$ ,  $\eta^2 = 0.28$ ,  $p < 0.001$ . To understand the source of the interaction, we first computed simple effects analyses. These indicated that both groups were slower on incongruent than control trials (young controls:  $F(1,38) = 22.06$ ,  $p < 0.001$  and older controls:  $F(1,38) = 103.20$ ,  $p < 0.001$ ) and that in both conditions older adults were slower than younger ones (Incongruent condition:  $F(1,38) = 31.28$ ,  $p < 0.001$  and Naming condition:  $F(1,38) = 7.46$ ,  $p < 0.01$ ). Inspection of the F values and Figure 1 indicate that the interaction is probably due to a larger and more reliable Age effect for the *0% Congruency Condition* than for the *Naming Control condition*. There is also a larger condition effect for older than younger adults, the former being more impaired than the later in the *0% Congruency condition*.

To further measure resistance to interference, a 2 (Group: younger and older controls) X 2 (Trial type: Congruent and Incongruent) ANOVA was run on RT of the Congruent and Incongruent trials of the 75% condition. The analysis revealed a main Group effect,  $F(1,48) = 24.63$ ,  $\eta^2 = 0.39$ ,  $p < 0.001$ , a main Trial type effect,  $F(1,38) = 232.21$ ,  $\eta^2 = 0.86$ ,  $p < 0.001$ , as well as a Group by Trial type Interaction,  $F(1,38) = 36.76$ ,  $\eta^2 = 0.49$ ,  $p < 0.001$ . Again analysing the source of this interaction with simple effects indicated that older adults were slower than younger adults on both trial types (Congruent,  $F(1,38) = 8.90$ ,  $p = 0.005$  and Incongruent,  $F(1,38) = 35.11$ ,  $p < 0.001$ ) and that both groups were slower when responding to the incongruent than to the congruent trials (younger participants,  $F(1,38) = 41.97$ ,  $p < 0.001$ , older participants,  $F(1,38) = 227.94$ ,  $p < 0.001$ ). Again, inspection of F values and of data shown on Figure 2, suggests that the interaction is probably due to the fact that the condition effect is larger in healthy older adults than in

younger participants. The interaction was still significant when using a MANCOVA with Naming RT as a covariate,  $F(1,37) = 26.63$ ,  $\eta^2 = 0.42$ ,  $p < 0.001$ .

*Clinical effect:* Interference effect as a function of clinical status was first evaluated with a 3 (Group: healthy older controls, MCI and AD) X 2 (Condition: *Naming Control condition* and incongruent trials of the *0% Congruency condition*) ANOVA. Results are displayed in Figure 3. The analysis revealed a significant Group effect,  $F(2,46) = 10.65$ ,  $\eta^2 = 0.32$ ,  $p < 0.001$ , a significant Condition effect,  $F(1,46) = 309.00$ ,  $\eta^2 = 0.87$ ,  $p < 0.001$ , and a Group by Condition Interaction,  $F(2,46) = 18.90$ ,  $\eta^2 = 0.45$ ,  $p < 0.001$ . Simple effects indicated a significant Condition effect for all groups, meaning that all groups were slower on Incongruent trials of the *0% Congruency condition* than on the *Naming Control condition* ones (older controls:  $F(1,46) = 50.36$ ,  $p < 0.001$ , MCI participants:  $F(1,46) = 118.33$ ,  $p < 0.001$  and AD participants:  $F(1,46) = 148.17$ ,  $p < 0.001$ ). However, there was a significant Group effect in the *0% Congruency condition*,  $F(2,46) = 17.18$ ,  $p < 0.001$ , but no Group effect in the *Naming control condition*,  $F(2,46) = 2.18$ ,  $p = 0.12$ , which explained the interaction. Pairwise comparisons indicated that all groups differed from each other in the *0% Congruency condition* (all  $ps < 0.001$ ). Thus, in the *0% Congruency condition*, persons with AD were more impaired than persons with MCI, who in turn were more impaired than healthy older controls.

Interference effect was also assessed with a 3 (Group: healthy older controls, MCI and AD) X 2 (Trial type: Congruent and Incongruent) ANOVA on the congruent and

incongruent trials of the *75% Congruency condition*. Results of the ANOVA indicated a main Group effect,  $F(1,48) = 17.95$ ,  $\eta^2 = 0.43$ ,  $p < 0.001$  and a main effect of Trial type,  $F(1,48) = 382.38$ ,  $\eta^2 = 0.89$ ,  $p < 0.001$ , as well as a significant Group by Trial type Interaction,  $F(2,48) = 15.53$ ,  $\eta^2 = 0.39$ ,  $p < 0.001$ . Simple effects indicated that the groups differed on both levels of the Trial Type variable (congruent,  $F(2,48) = 6.46$ ,  $p = 0.003$ ; and incongruent,  $F(2,48) = 23.05$ ,  $p < 0.001$ ), and that all groups showed lower performance for the incongruent than the congruent trials (older controls,  $F(1,48) = 70.20$ ,  $p < 0.001$ ; MCI participants,  $F(1,48) = 147.23$ ,  $p < 0.001$  and AD participants,  $F(1,48) = 172.01$ ,  $p < 0.001$ ). Inspection of F values and of Figure 4, suggests that the interaction arises from a larger Group effect for incongruent than congruent trials. Pairwise comparisons indicated that both AD and MCI were impaired relative to healthy older controls ( $p < 0.01$ ) on incongruent trials. However, only AD patients were impaired relative to older controls on congruent trials ( $p < 0.01$ ). There is also a larger effect of Trial type in MCI and AD participants, than in healthy older adults.

#### *Goal maintenance effect*

Age effect: The age effect on *Goal maintenance* was assessed by comparing RT for trials of the *0% Congruency condition* to incongruent trials of the *75% Congruency condition* with a 2 (Group : younger and older controls) X 2 (Congruency proportion : 0% vs 75%) ANOVA. The analysis indicated a significant Group effect,  $F(1,38) = 40.25$ ,  $\eta^2 = 0.51$ ,  $p < 0.001$ , a significant Congruency proportion effect,  $F(1,38) = 64.65$ ,  $\eta^2 = 0.63$ ,  $p < 0.001$ , and a Group by Congruency proportion Interaction,  $F(1,38) = 6.59$ ,  $\eta^2 = 0.15$ ,  $p < 0.05$ . Simple effects revealed that older adults were slower than younger adults in both

conditions (*0% Congruency condition*,  $F(1,38) = 31.28$ ,  $p < 0.001$ , and *75% Congruency condition*,  $F(1,38) = 35.11$ ,  $p < 0.001$ ) and that both groups were slower when responding to the incongruent trials of the *75% Congruency condition* than to the *0% Congruency condition* (young participants,  $F(1,38) = 14.98$ ,  $p < 0.001$ , older participants,  $F(1,38) = 56.25$ ,  $p < 0.001$ ). As seen on Figure 5 and inspection of F values, the interaction is due to a larger and more reliable group effect on the incongruent trials of the *75%* than *0% Congruency condition*. The ANCOVA with Naming RT as a covariate indicated that the interaction remained significant when controlling for naming speed,  $F(1,37) = 5.28$ ,  $\eta^2 = 0.12$ ,  $p < 0.05$ . When decomposing the interaction, it was found that the condition effect was significant in the two groups, with slower performance in the *75%* than in the *0% Condition* (younger adults,  $p < 0.01$ , older adults,  $p < 0.001$ ). The effect was larger for older than younger participants.

Clinical effect: The clinical effect on *Goal maintenance* was assessed using a 3 (Group: healthy older controls, MCI and AD) X 2 (Congruency proportion: *0%* vs *75% Congruency condition*) ANOVA on the RT of incongruent trials. A significant Group effect,  $F(2, 46) = 23.97$ ,  $\eta^2 = 0.51$ ,  $p < 0.001$ , and a significant Congruency proportion effect,  $F(1, 46) = 116.75$ ,  $\eta^2 = 0.72$ ,  $p < 0.001$ , were revealed by the analysis, as well as a significant Group by Congruency proportion Interaction,  $F(2, 46) = 3.68$ ,  $\eta^2 = 0.14$ ,  $p < 0.05$ . Simple effect analysis indicated a significant Group effect in both conditions (*0% Congruency condition*,  $F(2,46) = 17.18$ ,  $p < 0.001$  and *75% Congruency condition*,  $F(2,46) = 22.50$ ,  $p < 0.001$ ) and a significant Congruency proportion effect in all groups (older adults,  $F(1,46) = 27.06$ ,  $p < 0.001$ ; MCI participants,  $F(1,46) = 48.13$ ,  $p < 0.001$  and AD participants,  $F(1,46) = 45.55$ ,  $p < 0.001$ ). Examination of F value and Figure 6 indicates that the interaction is



probably due to a larger Congruency proportion effect in MCI and AD participants than in healthy older controls. Pairwise comparisons indicated that in both conditions, AD participants were impaired relative to healthy older controls ( $p < 0.001$ , in both conditions) and MCI participants ( $p < 0.05$ , in both conditions) and that MCI participants were impaired relative to healthy control participants ( $p < 0.01$ , in both conditions).

#### Analysis of Errors

Table II displays the mean percentage of errors on incongruent trials in the two congruency proportion conditions (0% vs 75%).

Age effect: To analyze the Age effect, we performed a 2 (Group: younger and older controls) X 2 (Congruency proportion: 0% and 75% *Congruency condition*) ANOVA on the mean percentage of errors on Incongruent trials. There was a significant effect of Condition,  $F(1,38) = 36.00, p < 0.001$ , the percentage of errors being higher in the 75% *Congruency condition* for both groups ( $p < 0.001$ ). Neither the main effect of Group, nor the interaction reached significance ( $F < 0.3$ , in all cases. Observed power  $< 0.08$ , in both cases).

Clinical effect: We assessed the clinical effect for error rates on incongruent trials using a 3 (Group: healthy older controls, MCI and AD) X 2 (Condition: 0% and 75% *Congruency*) ANOVA. There was a significant Group effect,  $F(2, 46) = 9.31, \eta^2 = 0.29, p < 0.001$ , a significant Congruency proportion effect,  $F(1, 46) = 82.11, \eta^2 = 0.64, p < 0.001$ , as well as a Group by Congruency proportion Interaction,  $F(2, 46) = 11.51, \eta^2 = 0.33, p < 0.001$ . Simple effects indicated that the Group effect was significant for both levels of the

Congruency proportion factor (*0% Congruency condition*,  $F(2,46) = 4.46$ ,  $p = 0.05$ ; and *75% Congruency condition*,  $F(2,46) = 10.60$ ,  $p < 0.001$ ), and that the Congruency proportion effect was significant for all groups (older controls,  $F(1,46) = 16.78$ ,  $p < 0.001$ ; MCI participants,  $F(1,68) = 34.73$ ,  $p < 0.001$  and AD participants,  $F(1,46) = 62.65$ ,  $p < 0.001$ ). Inspection of Table II and F values indicates that the interaction is due to a larger Condition effect in AD participants than in healthy older adults. Pairwise post-hoc comparisons indicated that in the *75% Congruency condition*, persons with AD committed more errors than healthy older controls and MCI participants ( $p < 0.001$  and  $p < 0.01$  respectively), while the latter two did not differ one from another. In the *0% Congruency condition*, MCI participants, but not AD, committed more errors than healthy older controls ( $p < 0.05$ ).

### Discussion

The goals of this study were to examine the inhibition deficit in the very early phases of AD, to characterize and understand its nature and to compare it with the inhibitory breakdown occurring during the course of normal aging. This was done by relying on a Stroop task that included pure blocks of incongruent trials (*0% congruent condition*) as well as mixed blocks containing both incongruent and congruent trials (*75% Congruency condition*). For both conditions, participants received the instruction to *always* name the ink-color, while *constantly* ignoring the written color-word. A *Naming Control condition*, administered as a pure block, was used as a control of processing speed for color naming. These conditions were used to assess *sensitivity to interference*, the impairment caused by the competition occurring when two processes are activated by diverging information, and to assess *goal-maintenance*, the capacity to maintain specific-task goals

when the task context reinforces competing and more automatically achieved goals. The effect of normal aging on those processes was assessed by comparing them in younger and older adults. The effect of AD along the severity continuum was assessed by comparing older persons with MCI, older persons with AD and healthy older adults.

*Interference sensitivity* was assessed by comparing RT of the *Naming Control condition* to RT of the incongruent trials of the *0% Congruency condition* and by comparing RT of the incongruent trials and congruent trials of the *75% Congruency condition*. In the first case, performance is compared in trials that involve competing processes (color naming and reading for the incongruent trials) to trials involving only one type of information and accompanying process (color naming for the control trials). In the second case, performance is compared in trials that involve competing processes (incongruent trials) and trials that involve collaborating information (congruent trials). Increased interference sensitivity was expected to result in a disproportionate increase of RT on the incongruent trials of the *0% Congruency condition* relative to the *Naming Control condition*, and in a disproportionate increase of RT on the incongruent trials of the *75% Congruency condition* relative to the congruent trials of the same condition. Our data in younger adults reproduced the classic Stroop effect, indicating the presence of interference on incongruent trials, both when compared to neutral naming trials and to congruent trials.

*Goal-maintenance capacities* were assessed by comparing RT and Error percentage on incongruent trials of the *0% Congruency* vs incongruent trials of the *75% Congruency condition*. Indeed, including a high percentage of congruent trials in a mixed block is challenging to goal maintenance capacities. Goal maintenance deficit was expected to yield

in a disproportionate decrement when comparing incongruent trials of the *75% Congruency condition* relative to the ones of the *0% Congruency condition*. Based on Kane and Engle's argument (2003), we can infer that the effect found solely on RT is believed to represent partial goal maintenance failure because this suggests that the participants were slowed down by the goal maintenance requirement of the *75% Congruency condition*, but did not completely lose task-goal since they were eventually able to succeed on the trial. On the other hand, an increased error rate shows that slowing was insufficient and that goal was lost to the profit of a competing, yet inappropriate response. It would thus reflect that for some of the trials, there was complete incapacity to suppress the automatic/faster process in a context where it is reinforced. Our results confirmed that increasing the proportion of congruent trials in a mixed block reduced performance on incongruent trials. Healthy younger adults responded more slowly and committed more errors for the incongruent trials of a block that included congruent trials than for incongruent trials of a block that composed exclusively of incongruent trials. This is interpreted as reflecting task-specific goal neglect when a majority of trials reinforced a competing and more automatic strategy, which would have to be inhibited in this given context in order to perform adequately (Kane & Engle, 2003). Thus, our data in younger adults reproduced the empirical findings on which our design was based and our design was therefore sound in measuring interference and goal maintenance. In the remaining part of the discussion, we will discuss the extent to which our results support impairment of those processes in healthy aging (relative to younger participants) and in AD and MCI (relative to healthy aging).

Our results indicate that healthy aging has a detrimental impact on both resistance to interference and resistance to goal neglect. Older individuals are more sensitive to interference as evidenced by a disproportionate effect of the congruency condition. This

effect is found whether incongruent trials are compared to naming control ones, or whether they are compared to congruent trials. This effect is unlikely to be related to decreased processing speed, because it remained highly significant when using naming speed as a covariate. The age-related impairment is coherent with a large number of researches reported in the literature (Belleville, Rouleau et al., 2006; Bugg et al., 2007; Cohn et al., 1984; Girelli et al., 2001; Houx et al., 1993; Milham et al., 2002; Spieler et al., 1996a; Troyer et al., 2006) . It indicates that older adults take longer than younger ones to resolve the competition between the two processes activated by the conflicting information contained in the incongruent stimuli. This is also coherent with theoretical views proposing that a reduction of inhibition efficiency is a central component of the age-related cognitive changes (Hasher et al., 1991b), particularly at the level of the restriction function, which is defined by those authors as the function that controls the production of automatic/rapid/highly activated prepotent responses (Hasher et al., 2008). Our data also are in line with the proposition that inhibitory processes requiring a high level of executive control (effortful inhibition) are impaired in aging (Andres et al., 2008).

The current study suggests that goal maintenance is only partially impaired with age, as older controls need more time to re-implement goal-appropriate strategies but do not commit a larger number of errors than their younger counterparts. Thus, older adults are impaired by a condition that is demanding in terms of goal maintenance capacities, by promoting a competing more automatic goal. However, the fact that it doesn't lead to increased errors is not suggestive of a complete goal maintenance failure in healthy older adults; indeed, they seem able to eventually respond according to the appropriate goal.

Our results in AD and MCI are consistent with impaired resistance to interference and goal maintenance in this population as well. However, the pattern of impairment is more severe and slightly different than what is found in healthy aging, as will be argued below. First, when comparing incongruent trials to congruent trials or to the *Naming Control condition* trials, MCI and AD were both disproportionately slowed down by incongruent trials relative to healthy older adults. The magnitude of this effect increased as pathology progressed. Thus, there is a reduced resistance to interference in MCI, and this further deteriorates when participants reach AD diagnosis. Again, this clinical effect is unlikely attributable to information processing slowing, since no significant group differences was found when comparing RT in the *Naming Control condition*.

Results concerning goal-neglect revealed that participants with MCI are more vulnerable than healthy older adults to goal maintenance failure, as reflected by increased RT on the condition that requires goal maintenance. Persons with AD exhibit both increased RT and increased error rate on the condition that promotes goal neglect, leading to inhibition failure. An alternative interpretation would be to suggest that the use of a mixed block conditions was detrimental to MCI and AD because it encourages maintaining and alternating two task sets (reading and naming). However, this is unlikely because in both conditions, the instructions remained the same, emphasizing that it was important to name the colour rather than to read the word. It is also important to note that because the instructions don't require alternating tasks, this would be the case only if participants failed to inhibit the reading strategy or if they consciously adopted as a strategy to read congruent trials. Interestingly while AD did commit more errors on the incongruent trials of the *75% Congruency condition*, MCI participants did not commit a larger percentage of errors than older healthy participants in those trials. Thus, persons with MCI slow down their

responses when completing a condition that challenges their goal maintenance capacities. This allows them not to commit errors and not to lose the task-specific goal to the profit of a more automatic one. This suggests that participants with MCI have partly preserved their goal-maintenance capacities, while AD participants lose the task and produce errors through inhibition failure.

Our results are in line with the many studies suggesting inhibitory deficits in AD, from paradigms other than the Stroop task (Amieva et al., 2002a; Amieva, Lafont et al., 1998a; Bélanger & Belleville, in revision; Belleville, Rouleau et al., 2006; Collette et al., 2007; Collette et al., 2002a). They are to be contrasted with relatively preserved capacities in forms of inhibition that require a lesser amount of executive control and are considered more automatic/reflexive (such as inhibition of return, or resistance to irrelevant speech effect, Amieva, Phillips et al., 2004; Belleville, Rouleau et al., 2003; Collette et al., 2007; Langley et al., 1998). Within the Hasher and Zacks' inhibition model (2008; 1988), AD would appear to heavily impair the restriction function of inhibition. To our knowledge, no study has measured goal neglect in AD (or MCI). However, our results can be reconciled with the fact that important executive impairments are generally found in AD (Belleville et al., 2008; Belleville et al., 2007). Our results suggest that goal neglect in AD can contribute to their impairment on numerous complex executive tasks.

Our study also indicates and supports the notion that there is important inhibition impairment in MCI participants. Those deficits often go undetected using the clinical pen-and-paper Stroop version (Belleville et al., 2008; Belleville et al., 2007; Duong et al., 2006). This may be attributable to various factors. Besides the use of different recruitment criteria that might influence outcomes, there are methodological differences across studies

such as paper-and-pencil vs computerized task; global time vs single trial RT measures; mixed vs pure blocks; semantic vs classical Stroop. Some, or a combination of those factors, might account for differences across studies. However, one important difference might relate to the nature of the inhibition process that the task reflects. If inhibition reflects different subcomponents with different neural substrates, it is very likely that they will be impaired at different phases of the disease as it progresses in severity and affects involved brain areas. However, the finding that MCI patients were impaired with both interference and goal neglect indicates that this may not be the critical or only factor. Be this as it may, our results are consistent with findings indicating that in some conditions, inhibition can be severely impaired in MCI (Bélanger & Belleville, in revision; Duong et al., 2006; Traykov et al., 2007; Zamarian, Stadelmann et al., 2007; Zhang et al., 2007).

Results on goal neglect are in line with a continuum between normal aging and MCI, as both groups show a pattern of performance that differs quantitatively but not qualitatively. The pattern found here indicates that their goal maintenance failure is only partial and can be compensated for. This might be interpreted in terms of significant residual cognitive reserve in MCI and/or in terms of cognitive compensation, that is an attempt from individuals with healthy aging or MCI to maximize performance in the face of brain changes by recruiting cognitive components or brain networks that would otherwise not be elicited (Stern, 2002, 2006).

It is crucial to recognize some of the limitations in the study. First, it included a relatively small number of participants, especially in the AD group. It is worth noting, however, that the results were straightforward and highly significant overall, indicating that the group differences were large enough to be revealed using modest sample sizes. We



must also acknowledge that in some cases, memory problems might have contributed to goal neglect and to AD participants' difficulties to adjust to the task requirements. However, we don't believe that this had important impact on our data because had this been the case, AD persons wouldn't have shown larger error rates as a function of the amount of incongruity, as was found here.

One of our starting points was that resistance to interference and goal maintenance are distinct abilities that contribute to overall inhibitory efficiency in a congruency variant Stroop task (Kane & Engle, 2003). However, it must also be recognized that even though we attempted to separate them empirically, the two processes might be highly related or they may actually reflect a single underlying process. A «single-process» view is supported by some of our findings. For example, the variables that we identified to reflect those processes tended to «move» together in most cases, pretty much showing concordant indices of performance fluctuations across groups. However, we also observed some dissociations which would support our contention that the paradigm actually measures two different processes; for example, a larger number of errors were found on the incongruent trials of the *75% Congruency condition* than on the same trials of the *0% Congruency condition*. This is coherent with the view that goal loss should be associated with larger error rates and with the hypothesis that a condition containing congruent trials is sensitive to goal maintenance failure. Moreover, while resistance to interference seems to decline linearly with aging and pathology, it is only AD patients who show the more dramatic and characteristic goal neglect. Those observations plead in favour of two distinct processes, which integrity can be differentially impaired while both contributing to inhibition performance.

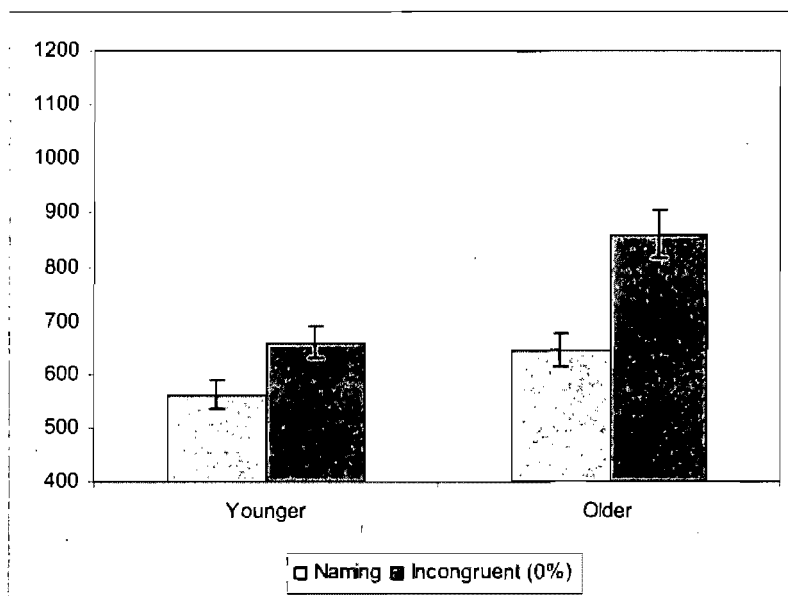
In summary, we used a computerised Stroop design that manipulates the proportion of incongruent and congruent trials that relied on single-trial RT measurements. It is proposed that resistance to interference and goal maintenance abilities contribute to inhibitory efficiency and are differentially sensitive to brain damage. Our data show that resistance to interference progressively declines in healthy older aging, MCI and Alzheimer's disease respectively. In turn, healthy aging and MCI only partially impair goal maintenance while AD results in more dramatic goal loss capacities. Considering that MCI, in many cases, represent a prodrome of AD, this study confirms that executive, and more specifically inhibitory deficits, develop well *before* cognitive symptoms reach significant levels. Such results challenge earlier views according to which executive/inhibition deficits occurred in a more advanced stage of dementia (see for ex. Greene, Hodges, & Baddeley, 1995; or Gregory & Hodges, 1996 ). Our results also suggest that the AD-related brain changes should occur in the brain regions sustaining inhibitory functions quite early in the disease course. Neuroimaging studies provide some potential candidates including the anterior cingulate cortex and related prefrontal areas (see for ex. Kato, 2001; Langenecker, Nielson, & Rao, 2004; Liotti, Woldorff, Perez, & Mayberg, 2000; Pardo, Pardo, Janer, & Raichle, 1990), as well as the interconnection between anterior and posterior cerebral regions (Collette et al., 2002a). All together, those data shed light on inhibitory processes impairments in AD and MCI, and provide leads on potentially useful and sensitive tools for their measurement.

Table I.  
Demographic and clinical characteristics of participants

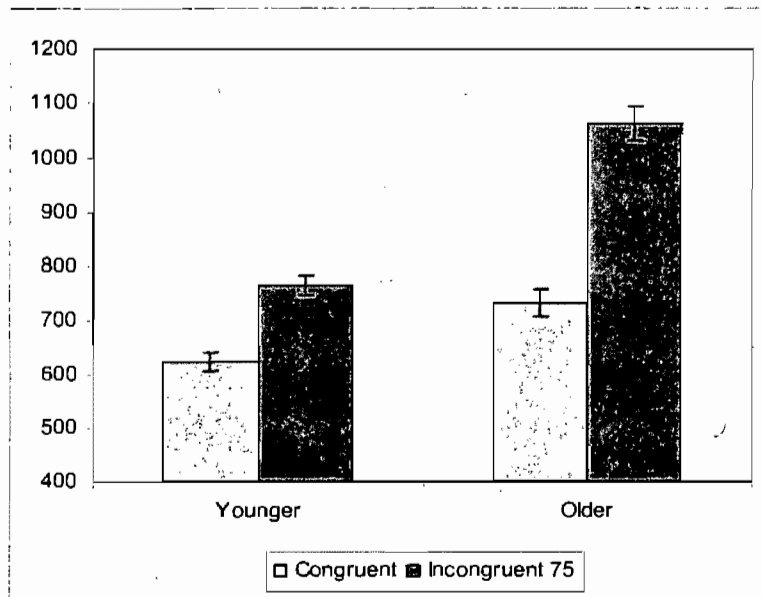
	Younger (n=20)	Older (n=20)	MCI (n=20)	AD (n=11)
Age	23.9 (4.7)***	71.10 (7.5)	72.7 (6.8)	75.0 (6.4)
Education	14.6 (1.6)	13.5 (3.3)	13.6 (4.0)	13.5 (2.9)
MMSE	n.a	28.8 (1.4)	27.4 (2.1)	23.4 (3.7)**
MDRS	n.a	140.3 (3.3)	135.3 (4.4)*	131.3 (9.1)**
Hachinski	n.a	1.3 (1.3)	2.8 (2.1)*	1.1 (1.3)
SMAF	n.a	-0.2 (0.5)	-1.13 (0.9)	-2.7 (3.0)**
BDI	5.8 (4.9)	n.a.	n.a.	n.a.
GDS	n.a	0.8 (0.9)	1.0 (1.0)	1.8 (1.4)
QAM (total)	3.1 (1.0)	3.5 (0.9)	3.8 (0.9)	4.1 (1.0)
<b>Memory</b>				
RI/RL-16 (imm. recall)	16 (2.7)	14.7 (2.4)	12.7 (3.3)*	7.2 (3.4)***
RI/RL-16 (del. recall)	14.2 (1.2)	11.9 (2.1)	8.8 (4.2)**	2.2 (3.1)***
BEM 144	n.a.	8.9 (1.6)	5.9 (2.5)**	4.1 (2.6)***
Rey (imm recall)	20.4 (5.2)**	14.1 (5.8)	10.6 (5.8)	3.9 (2.9)***
Rey (del. recall)	20.8 (5.3)**	14.5 (6.1)	11.1 (5.6)	3.9 (3.0)***
<b>Language</b>				
BNT	n.a.	13.4 (1.2)	12.7 (1.2)	11.7 (1.8)**
Vocabulary	10.8 (2.5)	11.3 (1.9)	8.6 (2.5)	8.7 (3.3)
<b>Executive</b>				
Digit Symbol	11.2 (2.5)	10.7 (2.6)	8.7 (2.6)**	8.5 (3.1)*
<b>Perception and constructional praxia</b>				
Benton	n.a.	22.7 (5.0)	22 (5.7)	20.2 (5.3)
Rey Copy (Time)	142.0 (47.3)**	274.3 (127.8)	285.0 (114.5)	308.6 (161.6)
Rey Copy (Score)	34.8 (1.4)	31.0 (6.5)	29.5 (6.2)	27.1 (4.3)

All comparisons done in reference to the older control group

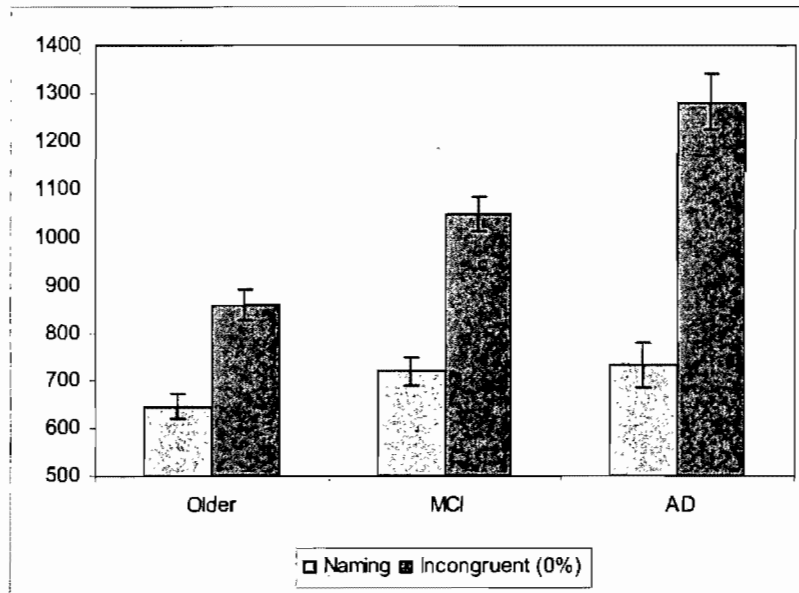
\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  and \*\*\* $p < 0.001$



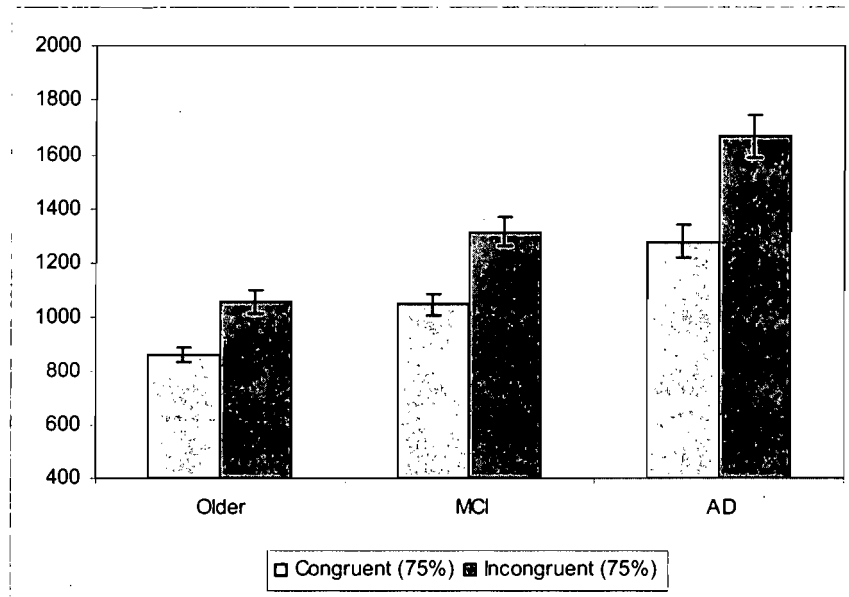
**Figure 1.** Interference effect: Mean RT of healthy younger and older adults on the *Naming Control condition* trials and on the *Incongruent trials of the 0% Congruency condition*.  
*Interaction effect:  $p < 0.001$*



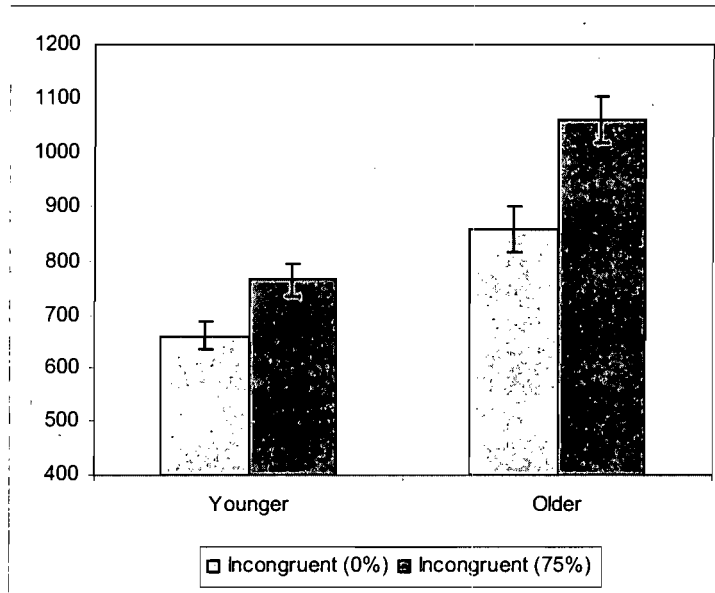
**Figure 2.** Interference effect: Mean RT of healthy younger and older adults on the Congruent and Incongruent trials of the 75% Congruency condition.  
*Interaction effect:  $p < 0.001$*



**Figure 3.** Interference effect: Mean RT of healthy older adults, older persons with MCI and older persons with AD of the *Naming Control condition* and on the *Incongruent trials of the 0% Congruency condition*.  
*Interaction effect:  $p < 0.001$*

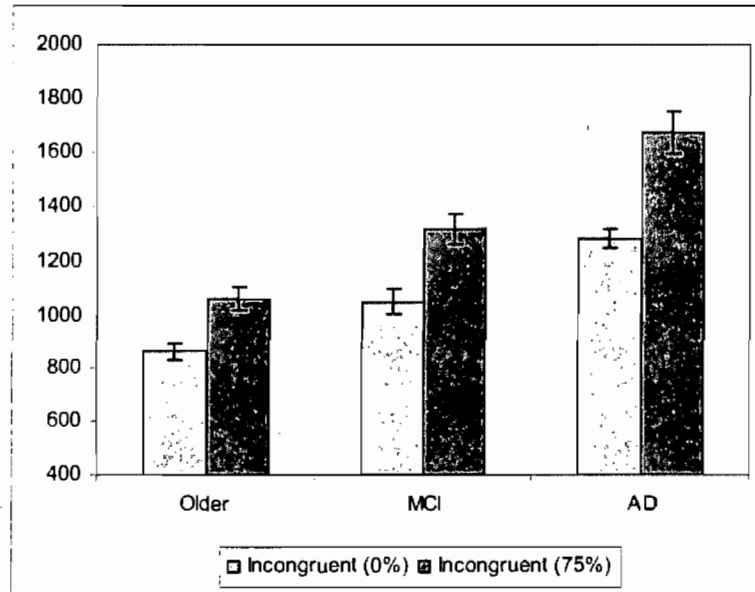


**Figure 4.** Interference effect: Mean RT of healthy older adults, older persons with MC and older persons with AD on the Congruent and Incongruent Trials of the 75% Congruency condition (Interference effect).  
*Interaction effect:  $p < 0.001$*



**Figure 5.** Goal maintenance effect: Mean RT of healthy younger and older adults on the Incongruent trials of the 0% Congruency condition and of the 75% Congruency condition. Interaction effect:  $p < 0.05$





**Figure 6.** Goal-maintenance effect: Mean RT in healthy older adults, older persons with MCI and older persons with AD on the Incongruent trials of the 0% Congruency condition and the 75% Congruency condition.  
*Interaction effect:  $p < 0.05$*

Table II.

Goal maintenance effect: Percentage of errors committed by each group of participants on the Incongruent trials of the 0% and 75% Congruency conditions.

	Incongruent (0%)	Incongruent (75%)
Younger	2.9 (2.9)	10.4 (10.9)
Older	1.9 (1.7)	9.8 (7.6)
MCI	4.8 (3.7)	12.0 (4.6)
AD	4.6 (4.4)	29.0 (21.8)

\* Interaction effect when comparing older adults to MCI and AD :  $p < .001$

References

- Amieva, H., Lafont, S., Auriacombe, S., Le Carret, N., Dartigues, J. F., Orgogozo, J. M., et al. (2002). Inhibitory breakdown and dementia of the Alzheimer type: a general phenomenon? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24(4), 503-516.
- Amieva, H., Lafont, S., Auriacombe, S., Rainville, C., Orgogozo, J. M., Dartigues, J. F., et al. (1998). Analysis of error types in the trial making test evidences an inhibitory deficit in dementia of the Alzheimer type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(2), 280-285.
- Amieva, H., Phillips, L. H., Della Sala, S., & Henry, J. D. (2004). Inhibitory functioning in Alzheimer's disease. *Brain*, 127(Pt 5), 949-964.
- Andres, P., Guerrini, C., Phillips, L. H., & Perfect, T. J. (2008). Differential Effects of Aging on Executive and Automatic Inhibition *Developmental Neuropsychology*, 33(2), 101-123.
- Andres, P., & Van der Linden, M. (2000). Age-related differences in supervisory attentional system functions. *The Journals of Gerontology, series B. Psychological Sciences and Social Sciences*, 55(6), P373-380.
- APA. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.). Washington : DC: APA.
- Baudic, S., Barba, G. D., Thibaudet, M. C., Smagghe, A., Remy, P., & Traykov, L. (2006). Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(1), 15-21.

- Bélangier, S., & Belleville, S. (in revision). Semantic inhibitory impairment in Mild Cognitive Impairment : a distinctive feature of up-coming cognitive decline? .  
*Neuropsychology*.
- Belleville, S., & Bélangier, S. (2006). Dysfonctions de la mémoire de travail et du contrôle de l'attention dans la Maladie d'Alzheimer. In C. Belin, A. M. Ergis & O. Moreaud (Eds.), *Actualités sur les démences: aspects cliniques et neuropsychologiques* (pp. 35-50). Marseille: Solal.
- Belleville, S., Bherer, L., Lepage, E., Chertkow, H., & Gauthier, S. (2008). Task switching capacities in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment.  
*Neuropsychologia*, 46(8), 2225-2233.
- Belleville, S., Chertkow, H., & Gauthier, S. (2007). Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment.  
*Neuropsychology*, 21(4), 458-469.
- Belleville, S., Rouleau, N., & Van der Linden, M. (2006). Use of the Hayling task to measure inhibition of prepotent responses in normal aging and Alzheimer's disease.  
*Brain and Cognition*.
- Belleville, S., Rouleau, N., Van der Linden, M., & Collette, F. (2003). Effect of manipulation and irrelevant noise on working memory capacity of patients with Alzheimer's dementia. *Neuropsychology*, 17(1), 69-81.
- Benton, A. L., Hamsher, K., Varney, N. R., & Spreen, O. (Eds.). (1983). *Contributions to neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.
- Beversdorf, D. Q., Ferguson, J. L., Hillier, A., Sharma, U. K., Nagaraja, H. N., Bornstein, R. A., et al. (2007). Problem solving ability in patients with mild cognitive impairment. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 20(1), 44-47.

- Bjorklund, D. F., & Hasnishfeger, K. K. (1995). The evolution of inhibition mechanisms and their role in human cognition behavior. In F. N. D. C. J. Brainerd (Ed.), *Interference and inhibition in Cognition* (pp. 141-173). San Diego: Academic Press.
- Bondi, M. W., Serody, A. B., Chan, A. S., Ebersson-Shumate, S. C., Delis, D. C., Hansen, L. A., et al. (2002). Cognitive and neuropathologic correlates of Stroop Color-Word Test performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *16*(3), 335-343.
- Bugg, J. M., DeLosh, E. L., Davalos, D. B., & Davis, H. P. (2007). Age differences in Stroop interference: contributions of general slowing and task-specific deficits. *Neuropsychology Development and Cognition. Section B Aging, Neuropsychology and Cognition*, *14*(2), 155-167.
- Cohen, J. D., Dunbar, K., & McClelland, J. L. (1990). On the control of automatic processes: a parallel distributed processing account of the Stroop effect. *Psychol Rev*, *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.
- Cohn, N. B., Dustman, R. E., & Bradford, D. C. (1984). Age-related decrements in Stroop Color Test performance. *Journal of Clinical Psychology*, *40*(5), 1244-1250.
- Collette, F., Schmidt, C., Scherrer, C., Adam, S., & Salmon, E. (2007). Specificity of inhibitory deficits in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*.
- Collette, F., Van der Linden, M., Delrue, G., & Salmon, E. (2002). Frontal hypometabolism does not explain inhibitory dysfunction in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *16*(4), 228-238.

- Desrosiers, J., Bravo, G., Hebert, R., & Dubuc, N. (1995). Reliability of the revised functional autonomy measurement system (SMAF) for epidemiological research. *Age and ageing, 24*, 402-406.
- Duong, A., Whitehead, V., Hanratty, K., & Chertkow, H. (2006). The nature of lexico-semantic processing deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia, 44*(10), 1928-1935.
- Engle, R. W. (2002). Working Memory Capacity as Executive Attention. *Current Directions in Psychological Science, 11*(1), 19-23.
- Fisher, L. M., Freed, D. M., & Corkin, S. (1990). Stroop Color-Word Test performance in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 12*(5), 745-758.
- 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.
- Fournet, N., Mosca, C., & Moreaud, O. (2007). Déficits des processus inhibiteurs dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer. *Psychologie et Neuropsychiatrie du Vieillissement, 5*(4), 281-294.
- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2004). The relations among inhibition and interference control functions: a latent-variable analysis. *Journal of Experimental Psychology: General, 133*(1), 101-135.
- Girelli, L., Sandrini, M., Cappa, S., & Butterworth, B. (2001). Number-Stroop performance in normal aging and Alzheimer's-type dementia. *Brain and Cognition, 46*(1-2), 144-149.

- Greene, J. D., Hodges, J. R., & Baddeley, A. D. (1995). Autobiographical memory and executive function in early dementia of Alzheimer type. *Neuropsychologia*, 33(12), 1647-1670.
- Gregory, C. A., & Hodges, J. R. (1996). Clinical features of frontal lobe dementia in comparison to Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission Suppl.*, 47, 103-123.
- Hasher, L., Lustic, C., & Zacks, R. (Eds.). (2008). *Inhibitory Mechanism and the Control of Attention*. Oxford: University Press.
- Hasher, L., Stoltzfus, E. R., Zacks, R. T., & Rypma, B. (1991). Age and inhibition. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 17(1), 163-169.
- Hasher, L., & Zacks, R. T. (1988). Working memory, comprehension, and aging: A review and a new view. In G. H. B. (Ed.) (Ed.), *The psychology of learning and motivation* (Vol. 22). Orlando, FL: Academic Press.
- Houx, P. J., Jolles, J., & Vreeling, F. W. (1993). Stroop interference: aging effects assessed with the Stroop Color-Word Test. *Experimental Aging Research*, 19(3), 209-224.
- 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.
- Kane, M. J., & Engle, R. W. (2003). Working-memory capacity and the control of attention: the contributions of goal neglect, response competition, and task set to Stroop interference. *Journal of Experimental Psychology: General*, 132(1), 47-70.
- Kaplan, E. F., Goodglass, H., & Weintraub, S. (Eds.). (1983). *The Boston Naming Test* (2nd ed.). Philadelphia PA: Lea & Febiger.
- Kato, M. (2001). [Prefrontal lobes and the attentional control: a neuropsychological study using modified Stroop test]. *Rinsho Shinkeigaku*, 41(12), 1134-1136.

- Koss, E., Ober, B. A., Delis, D. C., & Fienland, R. P. (1984). The Stroop test: Indicator of dementia severity. *International Journal of Neurosciences*, 24, 53-61.
- Kramer, J. H., Nelson, A., Johnson, J. K., Yaffe, K., Glenn, S., Rosen, H. J., et al. (2006). Multiple Cognitive Deficits in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(4), 306-311.
- Langenecker, S. A., Nielson, K. A., & Rao, S. M. (2004). fMRI of healthy older adults during Stroop interference. *Neuroimage*, 21(1), 192-200.
- Langley, L. K., Overmier, J. B., Knopman, D. S., & Prod'Homme, M. M. (1998). Inhibition and habituation: preserved mechanisms of attentional selection in aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 12(3), 353-366.
- Lindsay, D. S., & Jacoby, L. L. (1994). Stroop process dissociations: the relationship between facilitation and interference. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 20(2), 219-234.
- Liotti, M., Woldorff, M. G., Perez, R., & Mayberg, H. S. (2000). An ERP study of the temporal course of the Stroop color-word interference effect. *Neuropsychologia*, 38(5), 701-711.
- Logan, G. D., & Zbrodoff, N. J. (1979). When it helps to be misled: Facilitative effects of increasing the frequency of conflicting stimuli in a Stroop-like task. *Memory & Cognition*, 7, 166-174.
- Logan, G. D., & Zbrodoff, N. J. (1998). Stroop-Type Interference: Congruity Effects in Color Naming With Typewritten Responses. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 24(3), 978-992.
- Logan, G. D., Zbrodoff, N. J., & Williamson, J. (1984). Strategies in the color-word Stroop task. *Bulletin of Psychonomic Society*, 22, 135-138.



- MacLeod, C. M. (1991). Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychological Bulletin*, *109*(2), 163-203.
- Mattis, S. (Ed.). (1988). *Dementia Rating Scale*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, *34*(7), 939-944.
- Milham, M. P., Erickson, K. I., Banich, M. T., Kramer, A. F., Webb, A., Wszalek, T., et al. (2002). Attentional control in the aging brain: insights from an fMRI study of the stroop task. *Brain and Cognition*, *49*(3), 277-296.
- Nigg, J. T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological Bulletin*, *126*(2), 220-246.
- Okonkwo, O. C., Wadley, V. G., Griffith, H. R., Ball, K., & Marson, D. C. (2006). Cognitive correlates of financial abilities in mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, *54*(11), 1745-1750.
- Olincy, A., Ross, R. G., Youngd, D. A., & Freedman, R. (1997). Age diminishes performance on an antisaccade eye movement task. *Neurobiology of Aging*, *18*(5), 483-489.
- Pardo, J. V., Pardo, P. J., Janer, K. W., & Raichle, M. E. (1990). The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *The Proceedings of the National Academy of Sciences Online (US)*, *87*(1), 256-259.
- Petersen, R. C. (2003). *Mild cognitive impairment*: Oxford University Press.

- 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.
- Raz, A., Landzberg, K. S., Schweizer, H. R., Zephrani, Z. R., Shapiro, T., Fan, J., et al. (2003). Posthypnotic suggestion and the modulation of Stroop interference under cycloplegia. *Consciousness and Cognition*, 12(3), 332-346.
- Ready, R. E., Ott, B. R., Grace, J., & Cahn-Weiner, D. A. (2003). Apathy and executive dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 11(2), 222-228.
- Rey, A. (Ed.). (1959). *Test de copie d'une figure complexe: Manuel [The Rey Complex Figure Test]*. Paris: Les Éditions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Signoret, J. L. (Ed.). (1991). *Batterie d'efficience mnésique BEM 144 [The memory efficiency battery]*. Paris: Elsevier.
- Spieler, D. H., Balota, D. A., & Faust, M. E. (1996). Stroop performance in healthy younger and older adults and in individuals with dementia of the Alzheimer's type. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 22(2), 461-479.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of International Neuropsychological Society*, 8(3), 448-460.
- Stern, Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 20(2), 112-117.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.

- Swanberg, M. M., Tractenberg, R. E., Mohs, R., Thal, L. J., & Cummings, J. L. (2004). Executive dysfunction in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, *61*(4), 556-560.
- Traykov, L., Raoux, N., Latour, F., Gallo, L., Hanon, O., Baudic, S., et al. (2007). Executive functions deficit in mild cognitive impairment. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *20*(4), 219-224.
- Troyer, A. K., Leach, L., & Strauss, E. (2006). Aging and response inhibition: Normative data for the Victoria Stroop Test. *Neuropsychology Development and Cognition. Section B Aging, Neuropsychology and Cognition*, *13*(1), 20-35.
- Tzelgov, J., Henik, A., & Berger, J. (1992). Controlling Stroop effects by manipulating expectations for color words. *Memory and Cognition*, *20*(6), 727-735.
- Van der Linden, M., Adam, S., Agniel, A., Baisset-Mouly, C., Bardet, F., & Coyette, F. (Eds.). (2004). *L'évaluation des troubles de la mémoire: Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage) [Evaluation of memory deficits: Presentation of four tests of episodic memory (with standardization)]*. . Marseille, France: Solal Editeurs.
- Van der Linden, M., Wyns, C., Coyette, F., von Frenckell, R., & Seron, X. (Eds.). (1989). *Questionnaire d'auto-évaluation de la mémoire [Self-assessment memory questionnaire]*. Bruxelles, Belgique: Editest.
- Wechsler, D. (Ed.). (1997). *Échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes (IIIème ed.) [Wechsler Adult Intelligence Scale (3rd ed.)]*. Paris: Centre de Psychologie Appliquée.
- Wylie, S. A., Ridderinkhof, K. R., Eckerle, M. K., & Manning, C. A. (2007). Inefficient response inhibition in individuals with mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, *45*(7), 1408-1419.

- Zacks, R. T., & Hasher, L. (1994). Directed ignoring. Inhibitory regulation of working memory. In D. D. T. H. Carr (Ed.), *Inhibitory processes in attention, memory and language* (pp. 241-264). San Diego: Academic Press.
- Zamarian, L., Semenza, C., Domahs, F., Benke, T., & Delazer, M. (2007). Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: Effects of shifting and interference in simple arithmetic. *Journal of neurological sciences*, 263(1-2), 79-88.
- Zamarian, L., Stadelmann, E., Nurk, H. C., Gamboz, N., Marksteiner, J., & Delazer, M. (2007). Effects of age and mild cognitive impairment on direct and indirect access to arithmetic knowledge. *Neuropsychologia*, 45(7), 1511-1521.
- Zhang, Y., Han, B., Verhaeghen, P., & Nilsson, L.-G. (2007). Executive Functioning in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: MCI Has Effects on Planning, But Not on Inhibition. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 14(6), 557-570.

## **CHAPITRE 5**

### **Discussion générale**

### **5.1 Rappel des objectifs expérimentaux, des principaux résultats et des retombées cliniques**

L'objectif de cette thèse visait l'investigation des mécanismes d'inhibition dans le TCL, en comparaison avec les atteintes retrouvées dans le VN et la MA. Pour ce faire, nous avons employé des versions modifiées de paradigmes classiques, soit celui du Hayling et du Stroop. D'abord, une revue de la littérature traitant des atteintes de la mémoire de travail dans la MA a permis de préciser la nature des atteintes dans cette condition et a offert une justification empirique de l'étude des fonctions exécutives et de l'inhibition dans le TCL. Les deux études expérimentales ensuite présentées ont été menées auprès de participants atteints de MA, de participants répondant aux critères du TCL, et de personnes jeunes et âgées en santé. Ces études ont mis en évidence plusieurs indices d'une baisse significative de l'efficacité des processus de l'inhibition chez les personnes avec TCL.

La première étude visait à évaluer l'intégrité des processus d'inhibition sémantique chez les participants avec TCL, à l'aide d'une version optimisée de la tâche de Hayling (Burgess & Shallice, 1996). En effet, son emploi sous sa forme classique n'a jusqu'alors pas permis de mettre en évidence des déficits significatifs de l'inhibition chez les participants répondant aux critères de TCL (Belleville et al., 2007), alors que des études montrent pourtant des atteintes importantes chez les personnes avec MA (Belleville, Rouleau et al., 2006; Collette et al., 2007; Collette et al., 1999).

Ainsi, il nous paraissait que la tâche de Hayling, dans sa forme originale, ne permettait pas d'acquies des mesures précises quand aux temps de réaction de chaque type d'essais. De plus, elle ne sollicitait pas nécessairement les mécanismes d'inhibition chez tous

les participants. Selon nous, le fait que tous les essais de la condition inhibition soient présentés l'un à la suite de l'autre dans un design par bloc permettait aux participants de faire appel à des stratégies alternatives. Par exemple, ils pouvaient préparer à l'avance une réponse et éviter de porter attention à la phrase entendue afin que son contexte sémantique ne soit pas activé. Ainsi, afin de mettre en lumière des atteintes plus subtiles ou plus sélectives chez les personnes avec TCL, nous avons informatisé la tâche et y avons apporté deux modifications méthodologiques. Premièrement, plutôt que de mesurer manuellement un temps de réaction global (par condition) à l'aide d'un chronomètre, comme le veut la procédure classique, l'informatisation de la tâche a permis un enregistrement beaucoup plus précis des temps de réaction (en ms) pour chacun des essais. Deuxièmement, nous avons présenté les conditions de façon non-bloquée dans un ordre semi-aléatoire. La condition associée à chacun des essais était signalée par un symbole visuel apparaissant suite à la lecture de la phrase. Cette modification visait à limiter l'accès des participants à des stratégies alternatives de résolution des essais de la condition inhibition. Cela a été fait afin de rendre incontournable l'implication des mécanismes d'inhibition, pour ainsi obtenir une mesure plus spécifique de ce processus. Nos hypothèses postulaient l'observation d'un patron de performance (temps de réaction aux essais inhibition, pourcentage d'erreur, score d'inhibition, nombre de réponses non-relées sémantiquement) décroissant, tel que : Contrôles jeunes > Contrôles âgés > TCL > MA.

Les innovations apportées à la tâche nous ont permis d'obtenir deux résultats particulièrement importants et nouveaux. En premier lieu, conformément à notre hypothèse, l'étude nous a permis de mettre en évidence une baisse de l'efficacité de l'inhibition des réponses automatiques chez les personnes avec TCL, lorsque comparées avec les personnes âgées en santé. En effet, leurs réponses produites dans la condition inhibition étaient davantage reliées aux items cibles devant être inhibés (souvent des mots appartenant à la

même catégorie sémantique, par exemple «calepin», au lieu de «dictionnaire»). Cela suggère une capacité moindre que les groupes témoins à inhiber complètement les champs sémantiques activés par les mots cibles et/ou le contexte de la phrase. Toutefois, nous avons également noté une préservation partielle de ces mécanismes, puisque les personnes avec TCL n'ont pas commis davantage d'erreurs que les personnes âgées saines. Rappelons qu'une erreur était notée en condition inhibition lorsque le participant rapportait le mot-cible complétant la phrase. Ainsi, malgré une difficulté à inhiber les champs sémantiques liés à l'essai, les participants avec TCL sont tout de même parvenus à freiner la production de la réponse-cible aux essais d'inhibition, ce qui ne fut souvent pas le cas des personnes avec MA. De plus, ils n'étaient pas plus lents à le faire, puisqu'ils ont obtenus des temps de réaction équivalents, en condition inhibition, à ceux des participants âgés normaux.

En second lieu, nous avons porté une attention particulière aux personnes avec TCL ayant décliné cognitivement ou encore ayant reçu un diagnostic de MA au cours d'un suivi longitudinal de 2 ans (Decliners/Converters). Les résultats ont révélé que leur performance initiale à notre adaptation du Hayling était la seule mesure de toute la batterie neuropsychologique administrée qui, rétrospectivement, distinguait ces participants des personnes avec TCL demeurées stables après 2 ans. Ainsi, lorsqu'évalués en fonction de leur écart à la moyenne du groupe âgé contrôle, presque tous les participants avec TCL Déclineurs/Convertisseurs (à l'exception d'un participant sur 8) obtenaient un score en condition inhibition significativement plus faible, en terme de pourcentage, et/ou des temps de réaction significativement plus élevés en condition inhibition. Pourtant, à l'origine, ces participants ne se distinguaient sur aucune autre mesure cognitive de ceux qui allaient demeurer stables. À l'inverse, la performance au Hayling des participants TCL demeurés cognitivement stables au cours de cette période était initialement comparable à celle du groupe âgé sain. En effet, peu



d'entre eux (3 participants sur 10) avaient obtenu des scores significativement plus faibles que les âgés contrôles à la condition inhibition, et aucun n'était atteint sur les mesures de temps de réaction. Ces résultats sont cruciaux car ils suggèrent que notre adaptation de la tâche de Hayling pourrait permettre d'identifier des marqueurs de déclin cognitif à moyen terme. Ce potentiel serait supérieur à celui des autres tâches neuropsychologiques du protocole, pourtant relativement exhaustif et contenant des tâches fréquemment employées par les cliniciens. Tel que mentionné dans l'introduction, l'identification des personnes hautement à risque de déclin cognitif significatif est primordiale pour l'implémentation de traitements préventifs et palliatifs (médication, entraînement cognitif, etc.). Elle représente l'un des principaux défis de la recherche portant sur les démences.

Les résultats secondaires touchent aux performances des personnes avec MA et des personnes âgées contrôles, qui répliquent les résultats d'autres études portant sur l'inhibition sémantique dans la MA et le vieillissement normal. En premier lieu, nous avons observé chez les participants avec MA un déclin majeur des capacités d'inhibition. Ainsi, dans le cadre de la condition inhibition, ceux-ci échouaient souvent à inhiber la réponse automatique et produisaient l'item cible (une erreur). Ils montraient également un ralentissement du traitement des essais inhibition, par rapport aux personnes âgées en santé. Ces résultats reproduisent globalement ceux des études préalables effectuées avec la tâche de Hayling classique (Belleville et al., 2007; Belleville, Rouleau et al., 2006; Collette et al., 2002; Nash et al., 2007). Par contre, dans le cadre de leur étude, Collette et ses collaborateurs (2007) ont trouvé chez les participants atteints de MA des temps de réaction aux essais inhibition équivalents à ceux des âgés contrôles. L'une des interprétations de cette différence est que, dans la version classique de la tâche, l'usage de stratégies est chose fréquente (Burgess & Shallice, 1996). Toutefois, le fait de conserver des mots, des stratégies ou encore une catégorie

sémantique en tête, repose en partie sur les compétences en mémoire de travail. Il est possible que dans la version classique, la mémoire de travail soit donc très sollicitée et soit donc directement liée à la qualité et à la rapidité de la performance en condition inhibition. Par contre, les modifications apportées dans le cadre de notre étude visaient spécifiquement à restreindre la capacité des participants à faire usage de telles stratégies. En effet, il deviendrait très exigeant de maintenir de telles stratégies tout en devant obligatoirement porter attention à l'écoute de la phrase, générer automatiquement le mot cible, percevoir le signe indiquant la condition, l'interpréter et, le cas échéant, inhiber le mot-cible déjà activé afin de générer un mot non-relié. Il est donc peu probable que la version modifiée employée dans le cadre de cette thèse ait permis aux participants âgés de bénéficier de leur plus vaste taille d'empan, et ait à l'inverse pénalisé les personnes avec MA en raison de leur empan plus faible. Ainsi, en laissant peu de place à la génération de stratégies et en exigeant des participants une inhibition active de l'item-cible, nous croyons que les différences observées dans le cadre de notre étude reflèteraient de réelles distinctions au plan des capacités d'inhibition sémantique, et donc une meilleure sensibilité de la tâche à ce type d'atteintes.

Notons par ailleurs que les performances des groupes TCL et MA en condition automatique étaient corrélées avec les scores obtenus à des épreuves de compétences langagières/sémantiques (sous-test de vocabulaire du WAIS et de dénomination de Boston). Le fait que les résultats du groupe avec MA ait été moins satisfaisants que ceux des participants contrôles âgés en condition automatique suggère d'une part un ralentissement global du traitement de l'information sémantique, mais également une atteinte de l'intégrité du système sémantique. Il est possible que ces atteintes limitent les possibilités de génération de mots alternatifs en condition inhibition. En contrepartie, il est également plausible que ces atteintes aient été salutaires pour les participants avec MA lorsqu'ils effectuaient les essais

d'inhibition. Ils seraient alors moins sensibles aux activations sémantiques suscitées par le stimulus, le rendant plus facile à inhiber.

Enfin, en accord avec la littérature employant la tâche de Hayling dans sa forme classique (Andres & Van der Linden, 2000; Belleville, Rouleau et al., 2006; Bielak et al., 2006; Collette et al., 2007) et conformément à nos hypothèses, nous avons noté dans cette première étude un effet du VN. Ainsi, les personnes âgées saines ont à la fois produit des temps de réaction plus lents et ont obtenu des scores plus faibles que les jeunes contrôles dans la condition inhibition.

En somme, cette étude a permis de mettre en évidence chez les personnes avec TCL des atteintes des mécanismes d'inhibition sémantique, moins sévères cependant que celles retrouvées chez des personnes souffrant de MA. Cela n'avaient pas été le cas dans le cadre d'une étude antérieure employant la version classique de la tâche de Hayling auprès de participants TCL, pourtant recrutés exactement selon les mêmes critères (Belleville et al., 2007). Par ailleurs, notre étude a permis d'identifier un processus cognitif, soit l'inhibition sémantique, qui pourrait détenir un potentiel intéressant pour l'établissement du pronostic, en terme de déclin cognitif significatif et même de conversion vers la MA, dans un délai de 2 ans. Puisqu'aucun marqueur n'est à ce jour identifié comme parfaitement sensible et spécifique à la MA (Kurz, Riemenschneider, Drzezga, & Lautenschlager, 2002), certains suggèrent qu'actuellement, la meilleure approche pour identifier les personnes fortement à risque de développer la MA réside en une combinaison de techniques, dont l'usage de dépistage génétique, de techniques de neuroimagerie et d'épreuves cognitives (Modrego, 2006). La tâche de Hayling, telle qu'employée dans cette étude, pourrait très certainement représenter l'une des mesures neuropsychologiques pertinentes.

La deuxième étude avait comme objet l'investigation de deux processus nécessaires à l'efficacité de l'inhibition, soit la résistance à l'interférence et la capacité de maintenir un but, même dans un contexte où un but plus rapide et automatiquement atteint est renforcé. Pour ce faire, nous avons utilisé une tâche de Stroop informatisée comparable à celle employée par Kane et Engle (2003). Celle-ci contenait une condition ne comprenant que des essais incongruents (condition 0% de congruence), une condition composée de 75% d'essais congruents et de seulement 25% d'essais incongruents (condition 75% de congruence), ainsi qu'une condition contrôle de dénomination de couleur. La tâche a été administrée à un groupe de personnes atteintes de la MA, un groupe d'individus répondant aux critères du TCL, et à deux groupes contrôles, soit un groupe composé de participants jeunes et un autre de personnes âgées saines. La capacité de résistance à l'interférence était mesurée en comparant les temps de réaction des essais activant et opposant deux processus en compétition (la lecture et la dénomination de couleur) à partir d'informations divergentes, à ceux des essais présentant des informations qui n'entraient pas en contradiction. Ces comparaisons concernaient donc 1) les essais incongruents de la condition 0% de congruence, par rapport aux essais neutres de la condition contrôle de dénomination, et 2) les essais incongruents et congruents de la condition 75% de congruence. La capacité de maintien du but était quant à elle évaluée en comparant les temps de réaction et les pourcentages d'erreurs commises aux essais incongruents des conditions avec 0% et avec 75% de congruence. Comme pour l'étude précédente, nos hypothèses postulaient l'observation d'un patron de performance décroissant, tel que : Contrôles jeunes > Contrôles âgés > TCL > MA.

Cette étude a montré une rupture importante du mécanisme de résistance à l'interférence chez les personnes avec TCL. Cette atteinte se reflète dans une augmentation

du temps de réaction aux items incongruents, par rapport aux items congruents ou de dénomination de couleur. De même, les résultats indiquent une réduction de la capacité de maintien du but de la tâche dans un contexte où un objectif plus automatique et rapide était renforcé par le contexte de la tâche. La diminution de l'efficacité de ce processus nécessaire à l'inhibition, était inférée à partir de l'augmentation des temps de réaction aux essais incongruents de la condition avec 75% de congruence des items, en comparaison à ceux de la condition avec 0% de congruence des items. Néanmoins, il appert que les personnes avec TCL sont en mesure de compenser partiellement leurs déficits à ce niveau, puisque le fait de ralentir la production de leurs réponses leur a généralement permis de ne pas commettre plus d'erreurs sur les essais incongruents de la condition avec 75% de congruence que leurs pairs en santé. Ainsi, nos résultats supportent l'hypothèse d'un déficit de l'inhibition chez les personnes répondant aux critères du TCL (Wylie et al., 2007; Zamarian et al., 2007), à l'inverse de ce qui est parfois retrouvé à l'aide des tâches papier-crayon ou encore dans des études employant d'autres types de paradigmes afin d'évaluer l'inhibition (Belleville et al., 2007; Duong et al., 2006; Zhang et al., 2007). De surcroît, ce type de paradigme, jamais employé auparavant auprès d'une population TCL, s'avère efficace selon cette étude pour mettre en lumière chez ces personnes des atteintes des processus contribuant à l'inhibition.

Les résultats obtenus auprès du groupe de personnes atteintes de MA ont révélé chez elle une importante réduction de la résistance à l'interférence, ainsi qu'un déclin significatif des capacités de maintien du but de la tâche. Ces déficits étaient chez elles plus importants que chez les participants répondant aux critères du TCL, puisque contrairement à ceux-ci, les participants atteints de MA commettent un nombre d'erreurs significatif aux essais incongruents de la condition avec 75% de congruence. Ainsi, les données de cette

deuxième étude suggèrent que l'inhibition est altérée dans la MA, et que la sévérité de ces atteintes est supérieure à celles retrouvées dans le TCL. Nos résultats concernant les personnes atteintes de MA concordent avec la littérature existante. Celle-ci indique des difficultés importantes de l'inhibition chez ces personnes, telles qu'illustrées à l'aide du paradigme de Stroop (Amieva et al., 2002; Amieva, Lafont, Rainville, Dartigues, & Fabrigoule, 1998; Amieva, Lafont et al., 2004; Collette et al., 2007; Spieler et al., 1996). Par contre, l'emploi d'un paradigme employant des proportions différentes de congruence des items nous a permis de mettre en évidence dans la MA une rupture importante de l'inhibition, alors que des travaux antérieurs rapportent une telle atteinte chez certains patients seulement (Belleville, Rouleau et al., 2006).

Dans le cas des personnes âgées en santé, les résultats obtenus dans le cadre de notre étude indiquent chez les personnes âgées saines une augmentation de la sensibilité à l'interférence, même lorsque le ralentissement du traitement de l'information est pris en compte. Par ailleurs, nos résultats suggèrent un déclin partiel des processus de maintenance du but. Ils dénotent donc une certaine préservation. En effet, lorsque comparés aux participants jeunes, les âgés normaux tendent à répondre de façon aussi juste, bien que plus lentement, aux essais incongruents de la condition 75% de congruence qu'à ceux de la condition 0% de congruence. Les données de cette étude sont cohérentes avec la littérature existante (Belleville, Rouleau et al., 2006; Bugg, DeLosh, Davalos, & Davis, 2007; Cohn, Dustman, & Bradford, 1984; Girelli, Sandrini, Cappa, & Butterworth, 2001; Milham et al., 2002; Spieler et al., 1996; Troyer, Leach, & Strauss, 2006). La plupart des études documentent un effet de l'âge sur la capacité à résoudre le conflit émanant de l'activation, par des informations différentes, de deux processus en compétition.

En somme, en lien avec les modèles théoriques de l'inhibition, les résultats obtenus dans le cadre des deux études supportent notre hypothèse d'une atteinte des processus d'inhibition selon le patron décroissant Contrôles jeunes > Contrôles âgés > TCL > MA. En effet, nos données indiquent globalement que les personnes avec TCL, tout comme celles avec MA, présentent une baisse d'efficacité de l'inhibition contrôlée, sollicitée dans le cadre de tâches requérant un effort délibéré et conscient (Nigg, 2000). Par ailleurs, selon la taxonomie de Nigg, les personnes avec TCL montrent des atteintes pour au moins deux systèmes d'inhibition, soit l'inhibition comportementale sémantique, mesurée par notre adaptation de la tâche de Hayling, et le contrôle de l'interférence, telle qu'investiguée dans l'étude employant un paradigme de Stroop faisant varier la proportion d'items congruents. Ces données suggèrent globalement un continuum d'atteintes de l'inhibition entre le VN (Hasher et al., 2008; Hasher et al., 1991), le TCL et la MA. Néanmoins, les données obtenues suggèrent que les types d'inhibition ne détiennent pas tous le même potentiel de prédiction du déclin cognitif, et que l'évaluation de l'inhibition sémantique semble permettre d'établir un pronostic en terme de déclin cognitif et de progression vers la démence au cours des deux années ultérieures. Cette prédominance de l'atteinte de l'inhibition sémantique est cohérente avec les données de Duong et al., (2006), selon lesquelles les personnes avec TCL montrent des atteintes des processus d'inhibition sur une tâche de Stroop dans laquelle des informations sémantiques devaient être inhibées, alors qu'elles obtiennent des performances normales dans une tâche de Stroop classique.

En regard du modèle de Shallice et Norman, il appert que l'efficacité du SSA soit plus réduite chez les personnes avec TCL que chez les personnes âgées normales. Ainsi, chacune des tâches employées dans le cadre des études présentées dans cette thèse plaçait les participants dans un contexte où les schémas automatiquement activés et renforcés par

la tâche n'étaient pas appropriés. Ils devaient donc être inhibés, au profit de réponses moins automatiques. Dans le cadre du Hayling, le SSA des personnes avec MA et avec TCL ne s'est pas révélé en mesure d'inhiber efficacement les champs sémantiques liés aux phrases et aux mots-cibles, tel qu'en témoigne le plus grand nombre de réponse associées, ainsi que les scores moyens d'inhibition moins élevés. De même, dans le paradigme de Stroop, les personnes devaient inhiber l'action automatique au profit d'une moins routinière. Ils devaient de surcroît maintenir cette activation de schémas moins automatiques, même en présence du contexte habituel (items congruents). La lenteur des personnes avec TCL à répondre aux items incongruents dans un contexte où plusieurs essais congruents étaient présentés suggère chez elles une réduction de la capacité du SSA à inhiber les schémas automatiques au profit d'un schéma approprié, lorsque le contexte routinier (congruent) est renforcé. Par ailleurs, les individus avec TCL éprouvent plus de mal que les personnes âgées saines, mais moins que les personnes avec MA, à maintenir l'action du SSA lorsque le contexte les pousse à ré-adopter un schéma plus automatisé, mais contraire aux exigences de la tâche.

En somme, les résultats des études composant cette thèse indiquent des déficits de l'inhibition chez les personnes avec TCL. Ces déficits sont supérieurs à ceux documentés dans le VN, sans atteindre le niveau de sévérité retrouvé dans la MA. Ces résultats permettent une meilleure compréhension et caractérisation du profil cognitif du TCL et de ses répercussions, notamment au plan fonctionnel, du diagnostique et du traitement. La section qui suit discute de ces aspects.



## **5.2 Impacts des déficits d'inhibition chez les personnes répondant aux critères du TCL**

Tels qu'exposé dans l'introduction, les fonctions exécutives sont essentielles à l'individu; elles lui permettent de s'ajuster à son environnement et aux situations nouvelles. L'inhibition joue un rôle central au sein du fonctionnement exécutif. Ainsi, des atteintes de l'inhibition peuvent entraîner, au quotidien, des répercussions indésirables. Les études effectuées dans le cadre de cette thèse montrent que l'on retrouve chez les personnes avec TCL des mécanismes d'inhibition moins efficaces, ce qui n'est probablement pas sans conséquence. D'une part, ces atteintes peuvent interférer avec la capacité de ces personnes à vaquer adéquatement aux activités de la vie quotidienne (AVQ) complexes. D'autre part, elles peuvent réduire la capacité des personnes avec TCL de tirer profit des approches de traitement existantes, lesquelles devraient tenir compte et même cibler les déficits de l'inhibition. La caractérisation des déficits d'inhibition chez les personnes avec TCL est primordiale au plan de la capacité des cliniciens à effectuer une identification adéquate des personnes qui répondent à ses critères. Finalement, les résultats obtenus permettent d'émettre certaines hypothèses quant aux atteintes neuroanatomiques associées au TCL.

### 5.2.1 Les impacts fonctionnels

Les atteintes des mécanismes d'inhibition peuvent être mises en lien avec la baisse du bon fonctionnement des individus répondant aux critères du TCL. Même si la définition du TCL spécifie que l'accomplissement des AVQ n'est pas significativement altéré, le tiers de ces personnes feraient néanmoins face à un certain déclin fonctionnel, alors que ce ne serait le cas que de seulement 5.4% de la population âgée en santé (Peres et al., 2006). En effet, plusieurs des personnes avec TCL ne sont plus en mesure de réaliser de façon appropriée et optimale leurs AVQ complexes (par ex., faire son budget, conduire dans une

circulation dense, etc., Farias et al., 2006; Koontz & Baskys, 2005; Pernecky et al., 2006; Tuokko, Morris, & Ebert, 2005). Les travaux d'Okonkwo et al. (2006) indiquent que pour les personnes avec TCL, les fonctions exécutives et attentionnelles sont des corrélats significatifs de leur performance au plan des AVQ complexes. En effet, chez ces personnes, les déficits exécutifs et attentionnels seraient liés au ralentissement d'exécution et aux difficultés rencontrées lors de la complétion de certaines sections du *Financial Capacity Instrument* (FCI), comme la gestion du compte en banque et le paiement des factures. Les personnes avec TCL complèteraient plus lentement une tâche financière comportant plusieurs étapes et seraient plus enclines à commettre des erreurs. Même si cette étude n'a pas comme tel examiné le lien entre l'inhibition et la performance au FCI, il est possible d'émettre l'hypothèse que la réduction de son efficacité a un impact direct dans l'accomplissement de ce type de tâches, où seules les informations pertinentes au calcul doivent être sélectionnées, où les anciennes données doivent être supprimées pour faire place aux nouvelles, etc. Par ailleurs, les difficultés de maintien du but de la tâche face à un objectif plus automatique pourraient amener les personnes avec TCL à commettre davantage d'erreurs dans des situations quotidiennes complexes et/ou inhabituelles (par ex., prendre le chemin menant à un endroit familier, plutôt que celui menant à l'endroit où ils doivent exceptionnellement se rendre). Ainsi, il appert que malgré une préservation globale du niveau de fonctionnement des personnes avec TCL, la réalisation de certaines AVQ plus complexes pourrait être altérée. Cette dégradation des compétences serait liée aux atteintes des fonctions attentionnelles et exécutives, dont probablement les déficits de l'inhibition.

### 5.2.2 Les approches de traitement

Les données mises en évidence dans ce travail pourraient avoir aussi des répercussions sur les modes de prise en charge des patients. Au plan des approches de

traitement, mentionnons d'abord que les méthodes actuelles de traitement de la MA sont essentiellement *palliatives*, puisqu'aucune approche *curative* n'a à ce jour été développée (voir par exemple Gauthier, 2001; Stanbridge, 2004, pour des revues de la documentation). Bien qu'un intérêt grandissant soit porté à certaines méthodes de prévention (Chertkow et al., 2008), l'approche pharmacologique demeure la méthode essentiellement préconisée. Celle-ci vise à ralentir le développement des symptômes associés à la maladie, principalement par l'usage d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

À l'inverse de la MA, le traitement du TCL est actuellement peu axé vers la médication. En effet, malgré l'obtention de certains résultats prometteurs quant à l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur l'augmentation de l'activité frontale et des performances cognitives chez les personnes avec TCL (Goekoop et al., 2004; Goekoop, Scheltens, Barkhof, & Rombouts, 2006; Saykin, 2004), peu d'études sont réellement concluantes quant à l'efficacité réelle des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (par ex., Petersen et al., 2005; Stiles, Martin, & Persons, 2006). Certaines études ont même montré un effet potentiellement nocif de certaines médications sur la santé des patients avec TCL (par ex., la galantamine; rapporté par Chertkow et al., 2008). Aucune thérapie pharmacologique n'a donc encore été recommandée (Petersen & Morris, 2005). Par conséquent, les traitements actuels des TCL misent davantage sur des approches non-pharmacologiques, principalement axées sur un mode de vie sain (exercice physique, diminution des facteurs de risque cardio-vasculaires, etc., Chertkow et al., 2008; Heyn, Abreu, & Ottenbacher, 2004). L'entraînement cognitif est également l'une des avenues prometteuses, qui figurent parmi les possibilités d'intervention auprès des personnes avec TCL (voir Belleville, 2007, pour une revue de la documentation). En effet, ces personnes détiennent un potentiel cognitif global relativement préservé et elles conservent une

certaine conscience de leur atteintes cognitives (contrairement aux personnes atteintes de MA). L'entraînement cognitif repose principalement sur l'enseignement de stratégies de mémorisation et de mobilisation du contrôle attentionnel et exécutif. Suite à cet entraînement, les personnes avec TCL parviendraient à bonifier leur performance cognitive (S. Rapp, Brenes, & Marsh, 2002; Wenisch et al., 2007), allant même jusqu'à égaler les contrôles âgés n'ayant pas bénéficié du programme (par ex., Belleville, Gilbert et al., 2006). Cette amélioration s'accompagnerait de changements neurofonctionnels mesurables par les potentiels évoqués et l'imagerie cérébrale (Belleville, Mellah et al., 2006). Puisque ces approches reposent en fait sur l'optimisation des structures et fonctions résiduelles, leur potentiel d'efficacité est hautement dépendant de la relative préservation des structures cérébrales et de l'intégrité neurochimique à ce moment (Saykin, 2004). Cela peut être mis en lien avec l'hypothèse de la réserve cognitive (Stern, 2002, 2006), qui stipule entre autres que des réseaux neuronaux alternatifs (préexistants ou nouvellement développés) compenseraient les effets délétères de la maladie, minimisant et retardant son expression clinique.

De surcroît, l'utilisation optimale des techniques apprises et la généralisation des acquis dépendent largement de l'intégrité du fonctionnement exécutif, c'est-à-dire de la capacité des participants de mettre en branle une stratégie dans des contextes appropriés et variés, de l'adapter au besoin, tout en étant en mesure de restreindre son application aux informations réellement pertinentes. Conséquemment, des déficits de l'inhibition pourraient avoir des impacts significatifs sur la capacité de mettre à profit les stratégies enseignées. Par exemple, une efficacité réduite des mécanismes d'inhibition pourraient amener les personnes à encoder et à récupérer des informations associées sémantiquement, mais erronées (par ex., inclure des éléments d'une liste d'achat antérieure, qui ne figurent plus

sur la liste du jour, ou encore faisant partie de la même catégorie, par ex., des fruits qui n'ont jamais fait partie de la liste). L'amélioration des capacités d'inhibition devraient donc faire l'objet d'un entraînement, ce avant même de procéder à l'entraînement de la mémoire. Par exemple, il serait envisageable d'entraîner les personnes avec TCL à se répéter la consigne pendant qu'ils exécutent une activité («je dois aujourd'hui faire un arrêt à la banque *avant* de me rendre au travail»), ou inclure des exercices de visualisation ayant comme objectif d'inhiber consciemment les items non pertinents (par ex., rayer mentalement les items de la liste d'achats précédente). En somme, à la lumière des résultats de nos études, il appert que les méthodes d'entraînement cognitif doivent tenir compte des capacités réduites d'inhibition chez les personnes répondant aux critères du TCL, et devraient cibler leur rééducation.

### 5.2.3 Identification diagnostique

Les percées au plan du traitement dépendent grandement des capacités des cliniciens et des chercheurs, d'une part à identifier correctement et de façon très précoce les personnes répondant aux critères de TCL (Cummings, Doody, & Clark, 2007), et d'autre part à cibler les personnes ayant le plus de chance de progresser, dans un délai plus ou moins rapproché, vers une démence donnée. Ainsi, le fait que de grands essais cliniques visant à évaluer l'efficacité de thérapies pharmacologiques aient échoué à montrer l'utilité de la médication auprès de la population avec TCL est probablement en partie lié à la difficulté de déterminer les critères psychométriques de sélection adéquats. Par ailleurs, l'identification des mesures d'impact cognitif les plus appropriées représentent toujours un défi. (Jelic & Winblad, 2003; Petersen, 2007) Ces enjeux soulignent l'importance de mieux cerner le profil cognitif du TCL. Nos résultats indiquent que les mesures de l'inhibition,

effectuées à l'aide de paradigmes permettant de mieux isoler et d'évaluer ce processus, sont pertinentes et nécessaires à cette démarche.

#### 5.2.4 Corrélats neuroanatomiques

Néanmoins, les données existantes sur les régions cérébrales qui sous-tendent les processus d'inhibition permettent d'inférer que les atteintes retrouvées chez les personnes avec TCL et MA sont probablement liées à des altérations des réseaux frontaux. Cette hypothèse serait cohérente avec les récentes découvertes concernant la perte de volume frontal chez les personnes avec TCL, qui serait supérieure à celle retrouvée dans le VN (Duarte et al., 2006), ainsi qu'avec les modifications des activations du cortex préfrontal dorsolatéral lors de la réalisation de tâches attentionnelles (Rosano et al., 2005). En effet, dans le cas de la tâche de Hayling, il a été montré que la performance à la condition inhibition était associée au recrutement d'un ensemble de régions du lobe frontal, incluant les aires préfrontales gauches (médianes et inférieures, B9, B10 and B45; Collette et al., 2001) l'operculum frontal gauche, les gyri frontal inférieur et cingulaire antérieur droit (Nathaniel-James, Fletcher, & Frith, 1997), ainsi que du cortex préfrontal dorsolatéral gauche (Nathaniel-James & Frith, 2002). Par ailleurs, il est possible d'émettre l'hypothèse que les difficultés des personnes avec TCL ou MA à la tâche de Stroop contenant une majorité d'items congruents seraient également en lien avec un déclin des régions frontales, dont le gyrus cingulaire antérieur (Hayward, Goodwin, & Harmer, 2004; Pardo, Pardo, Janer, & Raichle, 1990). En effet, ces régions sont sollicitées lors de l'accomplissement du paradigme de Stroop et seraient cruciales pour le maintien des objectifs de la tâche et de l'inhibition des distracteurs (Vendrell et al., 1995). En outre, les activations frontales seraient plus importantes chez les personnes âgées lors de la réalisation du Stroop, probablement en raison de la mise en branle de processus de compensation (Langenecker,

Nielson, & Rao, 2004; Zysset, Schroeter, Neumann, & Yves von Cramon, 2006). Il serait donc possible d'émettre des hypothèses selon deux cas de figures chez les personnes avec TCL. Ainsi, on pourrait observer des activations encore plus globales et/ou accrues chez les personnes avec TCL qui chercheraient à mettre en branle des processus de compensation. À l'inverse, si elles n'étaient pas en mesure de compenser leurs atteintes d'inhibition, on constaterait alors une baisse du recrutement des différentes régions cérébrales impliquées.

### **5.3 Limites et perspectives futures**

Il est important de reconnaître certaines limites inhérentes aux travaux de la thèse. En premier lieu, tel qu'abordé dans les discussions de chacun des articles de recherche, chacun des groupes composant les deux études présentées comprend un nombre relativement réduit (et inégal, dans le cas de l'étude sur l'inhibition sémantique) de participants. Cela s'avère particulièrement vrai dans le cas du groupe de participants atteints de la MA. Néanmoins, notons que des résultats intéressants du vieillissement normal et pathologique ont été mis en évidence malgré des groupes relativement petits. L'utilisation de groupes plus restreints est ici justifiée par les exigences logistiques de telles études cliniques, qui doivent en plus inclure une investigation neuropsychologique exhaustive, afin de contribuer au diagnostic des personnes avec TCL. De plus, la difficulté rencontrée lors du recrutement des participants demeure un facteur important, surtout dans le cas des personnes atteintes de MA. Ainsi, les exigences inhérentes à la participation à une étude comportant plusieurs séances (3, dans ce cas-ci) peuvent s'avérer lourdes pour ces personnes, qui doivent souvent recourir à l'accompagnement d'un proche. Par ailleurs, ces individus éprouvent une fatigabilité cognitive plus importante ainsi qu'un degré de mobilisation plus réduit que leurs pairs en santé, ou répondant aux critères de TCL.

ex., au plan des temps de réaction, qui sont globaux plutôt que mesurés à la ms pour chaque essai). Néanmoins, les adaptations que nous avons faites demandent l'utilisation de matériel informatique, puisque la précision des mesures relève de l'enregistrement par clé vocale des temps de réaction. Ces adaptations demandent également un traitement des données plus fastidieux que les versions cliniques papier-crayon. Il est possible que ces deux facteurs rendent difficiles l'emploi de ces tâches dans un contexte clinique, où les ressources en terme de matériel et de temps sont souvent plus limitées. Néanmoins, vu les résultats concluants de nos études, particulièrement en ce qui a trait à la valeur pronostique de notre adaptation de la tâche de Hayling, cet investissement pourrait s'avérer justifié.

De plus, bien que les études qui composent cette thèse aient certes investigué deux types d'inhibition, plusieurs types d'inhibition n'y ont pas été évalués (l'inhibition motrice, par exemple, ou encore l'inhibition automatique). Puisque ces types d'inhibition ne sont pas tous atteints de la même façon dans la MA, il serait intéressant de développer des protocoles permettant de les investiguer dans le TCL. De plus, il pourrait être fort pertinent d'examiner si les atteintes de l'inhibition permettraient de mieux préciser le profil évolutif des personnes avec TCL, par rapport au type de démence vers lequel elles évolueront. On pourrait par exemple émettre l'hypothèse qu'une atteinte de l'inhibition sémantique serait plus prédictive de la MA, en lien avec les atteintes sémantiques fréquemment observées dans le cadre de cette maladie. L'inhibition motrice, quant à elle, pourrait être mieux préservée dans le TCL (Bélanger & Belleville, en prép.), du moins dans le TCL amnestique domaines multiples ou unique, plus souvent lié à la MA. Des déficits à ce niveau pourraient être plutôt annonciateurs d'un autre profil démentiel, par exemple une démence vasculaire, où les composantes de contrôle moteur semblent plus touchées (Kertesz & Clydesdale, 1994) et où les dysfonctions exécutives semblent plus globales et aigües (Looi & Sachdev,



1994) et où les dysfonctions exécutives semblent plus globales et aiguës (Looi & Sachdev, 1999; McPherson & Cummings, 1996; Traykov et al., 2002)

Les travaux composant cette thèse se sont penchés sur l'inhibition, soit l'une des composantes des fonctions exécutives. Même si certains travaux suggèrent que les déficits exécutifs soient relativement globaux chez les personnes avec TCL (Traykov et al., 2007), l'ensemble du tableau exécutif et la spécificité des atteintes de l'inhibition dans le TCL demeurent des questions de recherche tout à fait pertinentes. Ainsi, à la lumière des données portant sur le VN et la MA, on pourrait s'attendre à retrouver certaines dissociations entre les atteintes des fonctions exécutives. Dans ce cas, le patron de performance décroissant avec l'âge et la sévérité de l'atteinte ne serait pas observé aussi systématiquement que dans le cadre de nos études. Par exemple, alors que l'on retrouve un large coût d'alternance dans la MA (Amieva, Lafont, Auriacombe et al., 1998; Belleville et al., 2008), certains travaux effectués auprès des personnes avec TCL ne rapportent pas, ou peu, de difficultés additionnelles en comparaison avec les personnes âgées normales (Belleville et al., 2008; Schmitter-Edgecombe & Sanders, 2009; Zamarian et al., 2007). On pourrait donc s'attendre à mesurer des capacités d'alternance relativement équivalentes entre le VN et le TCL, mais fortement réduites dans la MA. Par ailleurs, la mesure d'autres fonctions exécutives pourrait présenter un patron de performance pertinent pour l'établissement du pronostic. En effet, alors que les déficits de manipulation de l'information en MdeT apparaissent tôt et de façon relativement homogène dans le décours de la MA (Belleville et al., 1996; Belleville et al., 2003; Collette et al., 1999), seules les personnes avec TCL qui sont appelées à décliner cognitivement à moyen terme montrent des atteintes dans une tâche d'Alpha Span (qui consistent à rappeler une liste de mots en la plaçant en ordre alphabétique, Belleville et al., 2007). Il est possible que cela puisse être

mis en lien avec la valeur pronostique des atteintes de l'inhibition sémantique et la fragilisation du système sémantique observé dans la MA (voir Taler & Phillips, 2008, pour une revue) et possiblement dans le TCL (Duong et al., 2006). Enfin, la capacité de diviser son attention entre deux tâches simultanées et de les coordonner est réduite dans la MA, en comparaison avec le VN (Baddeley et al., 2001; Baddeley, Bressi, Della Sala, Logie, & Spinnler, 1991; Belleville et al., 1996; Collette et al., 1999). Cette capacité semble aussi affectée chez les personnes avec TCL, qui performent moins bien sur une tâche de Brown-Peterson, où les participants doivent simultanément retenir une séquence de chiffres tout en effectuant une tâche de suppression articulatoire (Belleville et al., 2007). Ainsi, dans des tâches évaluant plus spécifiquement la capacité à porter attention et à coordonner deux tâches, un patron de performance décroissant, tel que celui retrouvé dans les études composant cette thèse, pourrait être observé.

En somme, des déficits de l'inhibition sont retrouvés chez les personnes avec TCL. Il est possible qu'elles ne soient pas exclusives dans le TCL; d'autres processus exécutifs pourraient être atteints, mais probablement pas uniformément. Néanmoins, très peu d'études ont examiné les différentes composantes exécutives chez les personnes avec TCL. De tels travaux pourront certainement permettre de préciser le diagnostic, le pronostic et les méthodes de traitement appropriées, afin d'assurer une meilleure prise en charge des personnes âgées avec TCL.

### Référence

- Amieva, H., Lafont, S., Auriacombe, S., Le Carret, N., Dartigues, J. F., Orgogozo, J. M., et al. (2002). Inhibitory breakdown and dementia of the Alzheimer type: a general phenomenon? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24(4), 503-516.
- Amieva, H., Lafont, S., Auriacombe, S., Rainville, C., Orgogozo, J. M., Dartigues, J. F., et al. (1998). Analysis of error types in the trial making test evidences an inhibitory deficit in dementia of the Alzheimer type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(2), 280-285.
- Amieva, H., Lafont, S., Rainville, C., Dartigues, J. F., & Fabrigoule, C. (1998). Analysis of Inhibitory Dysfunction in Patients with Alzheimer's Disease and Normal Elderly Adults in Two Verbal Tasks. *Brain and Cognition*, 37, 58-60.
- Amieva, H., Lafont, S., Rouch-Leroyer, I., Rainville, C., Dartigues, J. F., Orgogozo, J. M., et al. (2004). Evidencing inhibitory deficits in Alzheimer's disease through interference effects and shifting disabilities in the Stroop test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(6), 791-803.
- Amieva, H., Letenneur, L., Dartigues, J. F., Rouch-Leroyer, I., Sourgen, C., D'Alchee-Biree, F., et al. (2004). Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to a population-based study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 18(1), 87-93.
- Amieva, H., Phillips, L. H., Della Sala, S., & Henry, J. D. (2004). Inhibitory functioning in Alzheimer's disease. *Brain*, 127(Pt 5), 949-964.

- Andres, P., Guerrini, C., Phillips, L. H., & Perfect, T. J. (2008). Differential Effects of Aging on Executive and Automatic Inhibition *Developmental Neuropsychology*, 33(2), 101-123.
- Andres, P., & Van der Linden, M. (2000). Age-related differences in supervisory attentional system functions. *The Journals of Gerontology, series B. Psychological Sciences and Social Sciences*, 55(6), 373-380.
- Andrès, P., & Van der Linden, M. (1996). Les effets de l'âge et d'une lésion frontale sur les capacités d'oubli dirigé. *Revue de neuropsychologie*, 6, 426-427.
- APA. (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3rd, rev. ed.). Washington DC: American Psychiatric Association.
- Apostolova, L. G., Dutton, R. A., Dinov, I. D., Hayashi, K. M., Toga, A. W., Cummings, J. L., et al. (2006). Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. *Archives of Neurology*, 63(5), 693-699.
- Arnaiz, E., Almkvist, O., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., Wahlund, L. O., Winblad, B., et al. (2004). Mild cognitive impairment: a cross-national comparison. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 75(9), 1275-1280.
- Baddeley, A. D. (1986). *Working memory*. New York: Oxford University Press.
- Baddeley, A. D., Baddeley, H. A., Bucks, R. S., & Wilcock, G. K. (2001). Attentional control in Alzheimer's disease. *Brain*, 124(Pt 8), 1492-1508.
- 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 ( Pt 6), 2521-2542.
- Baudic, S., Barba, G. D., Thibaudet, M. C., Smagghe, A., Remy, P., & Traykov, L. (2006). Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(1), 15-21.

Bélangier, S., & Belleville, S. (en prép.). Motor inhibition in Mild cognitive impairment.

Belleville, S. (2007). Cognitive training for persons with mild cognitive impairment.

*International Psychogeriatrics*, 1-10.

Belleville, S., & Bélangier, S. (2006). Dysfonctions de la mémoire de travail et du contrôle

de l'attention dans la Maladie d'Alzheimer. In C. Belin, A. M. Ergis & O. Moreaud

(Eds.), *Actualités sur les démences: aspects cliniques et neuropsychologiques* (pp.

35-50). Marseille: Solal.

Belleville, S., Bherer, L., Lepage, E., Chertkow, H., & Gauthier, S. (2008). Task switching

capacities in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment.

*Neuropsychologia*, 46(8), 2225-2233.

Belleville, S., Chertkow, H., & Gauthier, S. (2007). Working memory and control of

attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment.

*Neuropsychology*, 21(4), 458-469.

Belleville, S., Gilbert, B., Fontaine, F., Gagnon, L., Ménard, É., & Gauthier, S. (2006).

Improvement of episodic memory in persons with mild cognitive impairment and

healthy older adults. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22, 486-499.

Belleville, S., Lepage, E., Bherer, L., Chertkow, H., & Gauthier, S. (2002). *Measures of*

*executive functions and working memory in older persons with mild cognitive*

*impairment*. Paper presented at the The Ninth Cognitive Aging Conference.

Belleville, S., Mellah, S., Clément, F., Blanchet, S., Caza, N., Gilbert, B., et al. (2006).

*Neuroimaging evidence of brain plasticity following episodic memory training in*

*mild cognitive impairment*. Paper presented at the Conference on memory.

Belleville, S., Peretz, I., & Malenfant, D. (1996). Examination of the working memory

components in normal aging and in dementia of the Alzheimer type.

*Neuropsychologia*, 34(3), 195-207.

- Belleville, S., Rouleau, N., & Van der Linden, M. (2006). Use of the Hayling task to measure inhibition of prepotent responses in normal aging and Alzheimer's disease. *Brain and Cognition, 62*(2), 113-119.
- Belleville, S., Rouleau, N., Van der Linden, M., & Collette, F. (2003). Effect of manipulation and irrelevant noise on working memory capacity of patients with Alzheimer's dementia. *Neuropsychology, 17*(1), 69-81.
- Bennett, D. A., Schneider, J. A., Bienias, J. L., Evans, D. A., & Wilson, R. S. (2005). Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. *Neurology, 64*(5), 834-841.
- Bherer, L., Belleville, S., & Hudon, C. (2004). Déficits des fonctions exécutives dans le vieillissement normal, la maladie d'Alzheimer et la démence frontotemporale. *Psychologie & Neuropsychiatrie du Vieillissement, 2*(3), 181-189.
- Bielak, A. A., Mansueti, L., Strauss, E., & Dixon, R. A. (2006). Performance on the Hayling and Brixton tests in older adults: norms and correlates. *Archives of Clinical Neuropsychology, 21*(2), 141-149.
- Bisiacchi, P. S., Borella, E., Bergamaschi, B., Carretti, B., & Mondini, S. (2008). Interplay between memory and executive functions in normal and pathological aging. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 30*(6).
- Bjorklund, D. F., & Hasnishfeger, K. K. (1995). The evolution of inhibition mechanisms and their role in human cognition behavior. In F. N. D. C. J. Brainerd (Ed.), *Interference and inhibition in Cognition* (pp. 141-173). San Diego: Academic Press.
- Blennow, K. (2004). CSF biomarkers for mild cognitive impairment. *Journal of Internal Medicine, 256*, 224-234.
- Blennow, K., & Hampel, H. (2003). CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurology, 2*, 605-612.

- Bondi, M. W., Salmon, D. P., Monsch, A. U., Galasko, D., Butters, N., Klauber, M. R., et al. (1995). Episodic memory changes are associated with the APOE-epsilon 4 allele in nondemented older adults. *Neurology*, *45*(12), 2203-2206.
- Bondi, M. W., Serody, A. B., Chan, A. S., Ebersone-Shumate, S. C., Delis, D. C., Hansen, L. A., et al. (2002). Cognitive and neuropathologic correlates of Stroop Color-Word Test performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *16*(3), 335-343.
- Boujon, C. (2002). *L'inhibition au carrefour des neurosciences et des sciences de la cognition. Fonctionnements normal et pathologique*. Marseille: Solal.
- Boyle, P. A., Wilson, R. S., Aggarwal, N. T., Tang, Y., & Bennett, D. A. (2006). Mild cognitive impairment: risk of Alzheimer disease and rate of cognitive decline. *Neurology*, *67*(3), 441-445.
- Brunnstrom, H., Gustafson, L., Passant, U., & Englund, E. (2008). Prevalence of dementia subtypes: A 30-year retrospective survey of neuropathological reports. *Archives of Gerontology and Geriatrics*.
- Bruyer, R., Van der Linden, M., Rectem, D., & Galvez, C. (1995). Effects of age and education on the Stroop interference. *Archives de Psychologie*, *63*, 257-267.
- Bugg, J. M., DeLosh, E. L., Davalos, D. B., & Davis, H. P. (2007). Age differences in Stroop interference: contributions of general slowing and task-specific deficits. *Neuropsychology Development and Cognition. Section B Aging, Neuropsychology and Cognition*, *14*(2), 155-167.
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996). Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, *34*(4), 263-272.
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (Artist). (1997). *The Hayling and Brixton Tests*

- Busse, A., Bischkopf, J., Riedel-Heller, S. G., & Angermeyer, M. C. (2003). Subclassifications for mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity. *Psychological Medicine*, *33*(6), 1029-1038.
- Busse, A., Hensel, A., Guhne, U., Angermeyer, M. C., & Riedel-Heller, S. G. (2006). Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*, *67*(12), 2176-2185.
- Canadian study of health and aging: study methods and prevalence of dementia. (1994). *CMAJ*, *150*(6), 899-913.
- Chertkow, H. (2002). Mild cognitive impairment. *Curr Opin Neurol*, *15*(4), 401-407.
- Chertkow, H., Massoud, F., Nasreddine, Z. S., Belleville, S., Joanette, Y., Bocti, C., et al. (2008). Diagnosis and treatment of dementia: 3. Mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia. *Canadian Medical Association Journal* *178*(10), 1273-1285.
- Chetelat, G., Desgranges, B., de la Sayette, V., Viader, F., & Eustache, F. (2004). [At the boundary between normal aging and Alzheimer disease]. *Revue Neurologique (Paris)*, *160*(4 Pt 2), S55-63.
- Clément, F., Belleville, S., Bélanger, S., & Chassé, V. (en révision). Personality and psychological health in persons with mild cognitive impairment.
- Cohn, N. B., Dustman, R. E., & Bradford, D. C. (1984). Age-related decrements in Stroop Color Test performance. *Journal of Clinical Psychology*, *40*(5), 1244-1250.
- Collette, F., Péters, F., Hogge, M., & Majerus, S. (2007). Mémoire de travail et vieillissement normal. In G. Aubin, F. Coyette, P. Pradat-Diehl & C. Vallat-Azouvi (Eds.), *Neuropsychologie de la mémoire de travail* (pp. 353-380). Marseilles: Solal.
- Collette, F., Schmidt, C., Scherrer, C., Adam, S., & Salmon, E. (2007). Specificity of inhibitory deficits in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*.



- Collette, F., Van der Linden, M., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., & Salmon, E. (2001). The functional anatomy of inhibition processes investigated with the Hayling task. *Neuroimage*, *14*(2), 258-267.
- Collette, F., Van der Linden, M., Delrue, G., & Salmon, E. (2002). Frontal hypometabolism does not explain inhibitory dysfunction in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *16*(4), 228-238.
- Collette, F., Van der Linden, M., & Salmon, E. (1999). Executive dysfunction in Alzheimer's disease. *Cortex*, *35*(1), 57-72.
- Collie, A., & Maruff, P. (2000). The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurosciences and Biobehavioral Reviews*, *24*(3), 365-374.
- Cummings, J. L., Doody, R., & Clark, C. (2007). Disease-modifying therapies for Alzheimer disease: challenges to early intervention. *Neurology*, *69*(16), 1622-1634.
- Cummings, J. L., Jeffrey, L., & Benson, F. D. (1992). Cortical Dementias: Alzheimer's Disease and Other Cortical Degenerations. In Butterworth-Heinemann (Ed.), *Dementia. A Clinical Approach, 2nd Ed.* (pp. 45-75). Stoneham, USA.
- Davidson, Y., Gibbons, L., Pritchard, A., Hardicre, J., Wren, J., Stopford, C., et al. (2007). Apolipoprotein E epsilon4 allele frequency and age at onset of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *23*(1), 60-66.
- De Leon, M. (2004). MRI and CSF studies in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Journal of Internal Medicine*, *256*(205-223).
- De Leon, M. J., DeSanti, S., Zinkowski, R., Mehta, P. D., Pratico, D., Segal, S., et al. (2006). Longitudinal CSF and MRI biomarkers improve the diagnosis of mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, *27*(3), 394-401.

- DeCarli, C. (2003). Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurol*, 2(1), 15-21.
- deToledo-Morrell, L., Stoub, T. R., Bulgakova, M., Wilson, R. S., Bennett, D. A., Leurgans, S., et al. (2004). MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. *Neurobiol Aging*, 25(9), 1197-1203.
- Devanand, D. P., Pelton, G. H., Zamora, D., Liu, X., Tabert, M. H., Goodkind, M., et al. (2005). Predictive utility of apolipoprotein E genotype for Alzheimer disease in outpatients with mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 62(6), 975-980.
- Diamond, J. (2005). *Rapport sur la Maladie d'Alzheimer et la recherche actuelle*. Toronto.
- Dik, M. G., Jonker, C., Bouter, L. M., Geerlings, M. I., van Kamp, G. J., & Deeg, D. J. (2000). APOE-epsilon4 is associated with memory decline in cognitively impaired elderly. *Neurology*, 54(7), 1492-1497.
- Drzezga, A., Grimmer, T., Riemenschneider, M., Lautenschlager, N., Siebner, H., Alexopoulos, P., et al. (2005). Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET. *Journal of Nuclear Medicine*, 46(10), 1625-1632.
- Duarte, A., Hayasaka, S., Du, A., Schuff, N., Jahng, G. H., Kramer, J., et al. (2006). Volumetric correlates of memory and executive function in normal elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 406(1-2), 60-65.
- Dulaney, C. L., & Rogers, W. A. (1994). Mechanisms underlying reduction in Stroop interference with practice for young and old adults. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory and Cognition*, 20(2), 470-484.

- Duong, A., Whitehead, V., Hanratty, K., & Chertkow, H. (2006). The nature of lexico-semantic processing deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, *44*(10), 1928-1935.
- Evans, D. A., Beckett, L. A., Field, T. S., Feng, L., Albert, M. S., Bennett, D. A., et al. (1997). Apolipoprotein E epsilon4 and incidence of Alzheimer disease in a community population of older persons. *JAMA*, *277*(10), 822-824.
- Farias, S. T., Mungas, D., Reed, B. R., Harvey, D., Cahn-Weiner, D., & Decarli, C. (2006). MCI is associated with deficits in everyday functioning. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *20*(4), 217-223.
- Feyereisen, P., & Charlot, V. (2008). Are there uniform age-related changes across tasks involving inhibitory control through access, deletion, and restraint functions? A preliminary investigation. *Experimental Aging Research*, *34*(4), 392-418.
- Fisher, L. M., Freed, D. M., & Corkin, S. (1990). Stroop Color-Word Test performance in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *12*(5), 745-758.
- Fouquet, M., Villain, N., Chélatat, G., Eustache, F., & Desgranges, B. (2007). Imagerie cérébrale et physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. *Psychologie et Neuropsychiatrie du Vieillissement*, *5*(4), 269-279.
- Fournet, N., Mosca, C., & Moreaud, O. (2007). Déficits des processus inhibiteurs dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer. *Psychologie et Neuropsychiatrie du Vieillissement*, *5*(4), 281-294.
- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2004). The relations among inhibition and interference control functions: a latent-variable analysis. *Journal of Experimental Psychology: General*, *133*(1), 101-135.

- Gauthier, S. (2001). Alzheimer's disease: current and future therapeutic perspectives. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 25(1), 73-89.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., et al. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367(9518), 1262-1270.
- Geslani, D. M., Tierney, M. C., Herrmann, N., & Szalai, J. P. (2005). Mild cognitive impairment: an operational definition and its conversion rate to Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 19(5-6), 383-389.
- Girelli, L., Sandrini, M., Cappa, S., & Butterworth, B. (2001). Number-Stroop performance in normal aging and Alzheimer's-type dementia. *Brain and Cognition*, 46(1-2), 144-149.
- Goekoop, R., Rombouts, S. A., Jonker, C., Hibbel, A., Knol, D. L., Truyen, L., et al. (2004). Challenging the cholinergic system in mild cognitive impairment: a pharmacological fMRI study. *Neuroimage*, 23(4), 1450-1459.
- Goekoop, R., Scheltens, P., Barkhof, F., & Rombouts, S. A. (2006). Cholinergic challenge in Alzheimer patients and mild cognitive impairment differentially affects hippocampal activation--a pharmacological fMRI study. *Brain*, 129(Pt 1), 141-157.
- Griffith, H. R., Netson, K. L., Harrell, L. E., Zamrini, E. Y., Brockington, J. C., & Marson, D. C. (2006). Amnesic mild cognitive impairment: diagnostic outcomes and clinical prediction over a two-year time period. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(2), 166-175.
- Hanninen, T., Hallikainen, M., Tuomainen, S., Vanhanen, M., & Soininen, H. (2002). Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects. *Acta Neurologica Scandinavica*, 106(3), 148-154.
- Harnishfeger, K. K. (1995). The Development of Cognitive Inhibition: Theories, Definitions, and Research Evidence. In F. N. Dempster, Brainerd, C. J. (Ed.),

- Interference and Inhibition in Cognition* (pp. 175-206). London: Academic Press, Inc.
- Hasher, L., Lustic, C., & Zacks, R. (Eds.). (2008). *Inhibitory Mechanism and the Control of Attention*. Oxford: University Press.
- Hasher, L., Quig, M. B., & May, C. P. (1997). Inhibitory control over no-longer-relevant information: adult age differences. *Memory and Cognition*, 25(3), 286-295.
- Hasher, L., Stoltzfus, E. R., Zacks, R. T., & Rypma, B. (1991). Age and inhibition. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 17(1), 163-169.
- Hasher, L., & Zacks, R. T. (1988). Working memory, comprehension, and aging: A review and a new view. In G. H. B. (Ed.) (Ed.), *The psychology of learning and motivation* (Vol. 22). Orlando, FL: Academic Press.
- Hayward, G., Goodwin, G. M., & Harmer, C. J. (2004). The role of the anterior cingulate cortex in the counting Stroop task. *Experimental Brain Research*, 154(3), 355-358.
- Hebert, L. E., Beckett, L. A., Scherr, P. A., & Evans, D. A. (2001). Annual incidence of Alzheimer disease in the United States projected to the years 2000 through 2050. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 15(4), 169-173.
- Hebert, L. E., Scherr, P. A., Bienias, J. L., Bennett, D. A., & Evans, D. A. (2003). Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol*, 60(8), 1119-1122.
- Heyn, P., Abreu, B. C., & Ottenbacher, K. J. (2004). The effect of exercise training on Elderly Persons with Cognitive Impairment and Dementia: a Meta-analysis *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 85, 1694-1704.
- Hodges, J. R., Erzinclioglu, S., & Patterson, K. (2006). Evolution of Cognitive Deficits and Conversion to Dementia in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Very-

- Long-Term Follow-Up Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21(5-6), 380-391.
- Houx, P. J., Jolles, J., & Vreeling, F. W. (1993). Stroop interference: aging effects assessed with the Stroop Color-Word Test. *Experimental Aging Research*, 19(3), 209-224.
- Hughes, C. P., Berg, L., Danzinger, W. L., Coben, L. A., & Martin, R. L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry*, 140, 566-572.
- Jack, C. R., Jr., Petersen, R. C., Xu, Y. C., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., et al. (1999). Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, 52(7), 1397-1403.
- Jelic, V., & Winblad, B. (2003). Treatment of mild cognitive impairment: rationale, present and future strategies. *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum.*, 179, 83-93.
- Joanette, Y., Belleville, S., Gely-Nargeot, M., Ska, B., & Valdois, S. (2000). Pluralité des patrons d'atteinte cognitive accompagnant le vieillissement normal et la démence. *Revue Neurologique (Paris)*, 156(8-9), 759-766.
- Kane, M. J., & Engle, R. W. (2003). Working-memory capacity and the control of attention: the contributions of goal neglect, response competition, and task set to Stroop interference. *Journal of Experimental Psychology: General*, 132(1), 47-70.
- Kertesz, A., & Clydesdale, S. (1994). Neuropsychological deficits in vascular dementia vs Alzheimer's disease. Frontal lobe deficits prominent in vascular dementia. *Archives of Neurology*, 51(12), 1226-1231.
- Klages, J. D., Fisk, J. D., & Rockwood, K. (2003). APOE genotype, memory test performance, and the risk of Alzheimer's disease in the Canadian Study of Health and Aging. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 15(1), 1-5.

- Koontz, J., & Baskys, A. (2005). Effects of galantamine on working memory and global functioning in patients with mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled study. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 20(5), 295-302.
- Kramer, J. H., Nelson, A., Johnson, J. K., Yaffe, K., Glenn, S., Rosen, H. J., et al. (2006). Multiple Cognitive Deficits in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(4), 306-311.
- Kukull, W. A., Higdon, R., Bowen, J. D., McCormick, W. C., Teri, L., Schellenberg, G. D., et al. (2002). Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Archives of Neurology*, 59(11), 1737-1746.
- Kurz, A., Riemenschneider, M., Drzezga, A., & Lautenschlager, N. (2002). The role of biological markers in the early and differential diagnosis of Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*(62), 127-133.
- Langenecker, S. A., Nielson, K. A., & Rao, S. M. (2004). fMRI of healthy older adults during Stroop interference. *Neuroimage*, 21(1), 192-200.
- Langley, L. K., Overmier, J. B., Knopman, D. S., & Prod'Homme, M. M. (1998). Inhibition and habituation: preserved mechanisms of attentional selection in aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 12(3), 353-366.
- Lehtovirta, M., Laakso, M. P., Soininen, H., Helisalmi, S., Mannermaa, A., Helkala, E. L., et al. (1995). Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobe in Alzheimer patients with different apolipoprotein E genotypes. *Neuroscience*, 67(1), 65-72.
- Levinoff, E. J., Saumier, D., & Chertkow, H. (2005). Focused attention deficits in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Brain and Cognition*, 57(2), 127-130.

- Loewenstein, D. A., Acevedo, A., Luis, C., Crum, T., Barker, W. W., & Duara, R. (2004). Semantic interference deficits and the detection of mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment without dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society, 10*(1), 91-100.
- Logan, G. D., Cowan, W. B., & Davis, K. A. (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *Journal of the Experimental Psychology. Human Perception and Performance, 10*(2), 276-291.
- Looi, J. C., & Sachdev, P. S. (1999). Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology, 53*(4), 670-678.
- Lopez, O. L., Becker, J. T., Jagust, W. J., Fitzpatrick, A., Carlson, M. C., DeKosky, S. T., et al. (2006). Neuropsychological characteristics of mild cognitive impairment subgroups. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 77*(2), 159-165.
- Lopez, O. L., Jagust, W. J., DeKosky, S. T., Becker, J. T., Fitzpatrick, A., Dulberg, C., et al. (2003). Prevalence and Classification of Mild Cognitive Impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study. Part 1. *Archives of Neurology, 60*, 1385-1389.
- Marquis, S., Moore, M. M., Howieson, D. B., Sexton, G., Payami, H., Kaye, J. A., et al. (2002). Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons. *Archives of Neurology, 59*(4), 601-606.
- Marshall, G. A., Fairbanks, L. A., Tekin, S., Vinters, H. V., & Cummings, J. L. (2006). Neuropathologic correlates of activities of daily living in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders, 20*(1), 56-59.
- McDowd, J. M., & Oseas-Kreger, D. M. (1991). Aging, inhibitory processes, and negative priming. *Journal of Gerontology, 46*(6), 340-345.



- McPherson, S. E., & Cummings, J. L. (1996). Neuropsychological aspects of vascular dementia. *Brain and Cognition, 31*(2), 269-282.
- Milham, M. P., Erickson, K. I., Banich, M. T., Kramer, A. F., Webb, A., Wszalek, T., et al. (2002). Attentional control in the aging brain: insights from an fMRI study of the stroop task. *Brain and Cognition, 49*(3), 277-296.
- Mitchell, T. W., Mufson, E. J., & Schneider, J. A. (2002). Parahippocampal tau pathology in healthy aging, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Annals of Neurology, 51*, 182-189.
- 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.
- Modrego, P. J. (2006). Predictors of conversion to dementia of probable Alzheimer type in patients with mild cognitive impairment. *Current Alzheimer Research, 3*(2), 161-170.
- Morris, J. C., Storandt, M., Miller, J. P., & al., e. (2001). Mild cognitive impairment represents early stage Alzheimer's disease. *Archives of Neurology, 58*, 397-405.
- Mufson, E. J., Chen, E. Y., Cochran, E. J., Beckett, L. A., Bennett, D. A., & Kordower, J. H. (1999). Entorhinal cortex beta-amyloid load in individuals with mild cognitive impairment. *Experimental Neurology, 158*(2), 469-490.
- Nash, S., Henry, J. D., McDonald, S., Martin, I., Brodaty, H., & Peek-O'Leary, M. A. (2007). Cognitive disinhibition and socioemotional functioning in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society, 13*(6), 1060-1064.

- Nathaniel-James, D. A., Fletcher, P., & Frith, C. D. (1997). The functional anatomy of verbal initiation and suppression using the Hayling Test. *Neuropsychologia*, *35*(4), 559-566.
- Nathaniel-James, D. A., & Frith, C. D. (2002). The role of the dorsolateral prefrontal cortex: evidence from the effects of contextual constraint in a sentence completion task. *Neuroimage*, *16*(4), 1094-1102.
- Nieuwenhuis, S., Ridderinkhof, K. R., de Jong, R., Kok, A., & van der Molen, M. W. (2000). Inhibitory inefficiency and failures of intention activation: age-related decline in the control of saccadic eye movements. *Psychology of Aging*, *15*(4), 635-647.
- Nigg, J. T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological Bulletin*, *126*(2), 220-246.
- Norman, D. A., & Shallice, T. (1986). Attention to action: willed and automatic control of behavior. Center for human information processing. In G. E. S. a. S. E. R.J. Davidson (Ed.), *Consciousness and self-regulation. Advances in research* (Vol. 4, pp. 1-18). New York et London: Plenum Press.
- Okonkwo, O. C., Wadley, V. G., Griffith, H. R., Ball, K., & Marson, D. C. (2006). Cognitive correlates of financial abilities in mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, *54*(11), 1745-1750.
- Pardo, J. V., Pardo, P. J., Janer, K. W., & Raichle, M. E. (1990). The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *The Proceedings of the National Academy of Sciences Online of the United States of America*, *87*(1), 256-259.

- Patterson, Feightner, J. W., Garcia, A., Hsiung, G. Y., MacKnight, C., & Sadovnick, A. D. (2008). Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ, 178*(5), 548-556.
- Patterson, C. J., Gauthier, S., Bergman, H., Cohen, C. A., Feightner, J. W., Feldman, H., et al. (1999). The recognition, assessment and management of dementing disorders: conclusions from the Canadian Consensus Conference on Dementia. *CMAJ, 160*(12 Suppl), S1-15.
- Peres, K., Chrysostome, V., Fabrigoule, C., Orgogozo, J. M., Dartigues, J. F., & Barberger-Gateau, P. (2006). Restriction in complex activities of daily living in MCI: impact on outcome. *Neurology, 67*(3), 461-466.
- Pernecky, R., Pohl, C., Sorg, C., Hartmann, J., Komossa, K., Alexopoulos, P., et al. (2006). Complex activities of daily living in mild cognitive impairment: conceptual and diagnostic issues. *Age and Ageing, 35*(3), 240-245.
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain, 122* ( Pt 3), 383-404.
- Petersen, R. C. (2007). MCI treatment trials: failure or not? *Lancet Neurology, 6*(6), 473-475.
- Petersen, R. C., & Morris, J. C. (2005). Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Archives of Neurology, 62*(7), 1160-1163; discussion 1167.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., Schaid, D. J., Thibodeau, S. N., et al. (1995). Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *Jama, 273*(16), 1274-1278.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E., & Tangalos, E. G. (1997). Aging, memory, and mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics, 9* Suppl 1, 65-69.

- 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.
- Petersen, R. C., Stevens, J. C., Ganguli, M., Tangalos, E. G., Cummings, J. L., & DeKosky, S. T. (2001). Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, *56*(9), 1133-1142.
- Petersen, R. C., Thomas, R. G., Grundman, M., Bennett, D., Doody, R., Ferris, S., et al. (2005). Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *New England Journal of Medicine*, *352*(23), 2379-2388.
- Pillon, B., Dubois, B., Lhermitte, F., & Agid, Y. (1986). Heterogeneity of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Neurology*, *36*(9), 1179-1185.
- Rapp, M. A., & Reischies, F. M. (2005). Attention and executive control predict Alzheimer disease in late life: results from the Berlin Aging Study (BASE). *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *13*(2), 134-141.
- Rapp, S., Brenes, G., & Marsh, A. P. (2002). Memory enhancement training for older adults with mild cognitive impairment: a preliminary study. *Aging & Mental Health*, *6*(1), 5-11.
- Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Martelli, M., Servadei, L., Brunetti, N., et al. (2005). Incidence and etiology of dementia in a large elderly Italian population. *Neurology*, *64*(9), 1525-1530.

- Reinvang, I., Espeseth, T., & Gjerstad, L. (2005). Cognitive ERPs are related to ApoE allelic variation in mildly cognitively impaired patients. *Neuroscience Letters*, 382(3), 346-351.
- Reisberg, B., Ferris, S., De Leon, M., & Crook, T. (1982). The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, 139, 1136-1139.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., Kluger, A., Franssen, E., Wegiel, J., & de Leon, M. J. (2008). Mild Cognitive Impairment (MCI): a historical perspective. *International Psychogeriatrics*, 20(1), 18-31.
- Ritchie, K., Artero, S., & Touchon, J. (2001). Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology*, 56(1), 37-42.
- Rosano, C., Aizenstein, H. J., Cochran, J. L., Saxton, J. A., De Kosky, S. T., Newman, A. B., et al. (2005). Event-related functional magnetic resonance imaging investigation of executive control in very old individuals with mild cognitive impairment. *Biological Psychiatry*, 57(7), 761-767.
- Rouleau, N., & Belleville, S. (1996). The irrelevant speech effect in aging: An assessment of inhibition processes in working memory. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, 27, 763-797.
- Salat, D. H., Kaye, J. A., & Janowsky, J. S. (1999). Prefrontal gray and white matter volumes in healthy aging and Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 56(3), 338-344.
- Saykin, A. J. (2004). Cholinergic enhancement of frontal lobe activity in mild cognitive impairment. *Brain*, 127, 1574 -1583.
- Schmidtke, K., & Hermeneit, S. (2007). High rate of conversion to Alzheimer's disease in a cohort of amnesic MCI patients. *Int Psychogeriatr*, 1-14.

- Schmitter-Edgecombe, M., & Sanders, C. (2009). Task switching in mild cognitive impairment: switch and nonswitch costs. *J Int Neuropsychol Soc*, 15(1), 103-111.
- Seron, X., Van der Linden, M., & Andrès, P. (1999). Le lobe frontal: à la recherche de ses spécificités fonctionnelles. In M. Van der Linden, X. Seron, D. Le Gall & P. Andrès (Eds.), *Neuropsychologie des lobes frontaux* (pp. 33-88). Marseille: Solal.
- Sgaramella, T. M., Borgo, F., Mondini, S., Pasini, M., Toso, V., & Semenza, C. (2001). Executive deficits appearing in the initial stage of Alzheimer's disease. *Brain Cogn*, 46(1-2), 264-268.
- Simone, P. M., & Baylis, G. C. (1997). Selective attention in a reaching task: effect of normal aging and Alzheimer's disease. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 23(3), 595-608.
- Snowden, J. S., Stopford, C. L., Julien, C. L., Thompson, J. C., Davidson, Y., Gibbons, L., et al. (2007). Cognitive phenotypes in Alzheimer's disease and genetic risk. *Cortex*, 43(7), 835-845.
- Spieler, D. H., Balota, D. A., & Faust, M. E. (1996). Stroop performance in healthy younger and older adults and in individuals with dementia of the Alzheimer's type. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 22(2), 461-479.
- Sramek, J. J., Veroff, A. E., & Cutler, N. R. (2000). Mild cognitive impairment: emerging therapeutics. *Ann Pharmacother*, 34(10), 1179-1188.
- Stanbridge, J. B. (2004). Pharmacotherapeutic Approches to the treatment of Alzheimer's Disease *Clinical Therapeutics* 26(5), 615-630.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of International Neuropsychological Society*, 8(3), 448-460.

- Stern, Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 20(2), 112-117.
- Stiles, M. M., Martin, S., & Persons, R. K. (2006). Does treatment with donepezil improve memory for patients with mild cognitive impairment? *Journal of Family Practice*, 55(5), 435-436.
- Stokholm, J., Vogel, A., Gade, A., & Waldemar, G. (2006). Heterogeneity in executive impairment in patients with very mild Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 22(1), 54-59.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.
- Tabert, M. H., Manly, J. J., Liu, X., Pelton, G. H., Rosenblum, S., Jacobs, M., et al. (2006). Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry*, 63(8), 916-924.
- Taler, V., & Phillips, N. A. (2008). Language performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a comparative review. *J Clin Exp Neuropsychol*, 30(5), 501-556.
- Tervo, S., Kivipelto, M., Hanninen, T., Vanhanen, M., Hallikainen, M., Mannermaa, A., et al. (2004). Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: a population-based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 17(3), 196-203.
- Tognoni, G., Ceravolo, R., Nucciarone, B., Bianchi, F., Dell'Agnello, G., Ghicopulos, I., et al. (2005). From mild cognitive impairment to dementia: a prevalence study in a district of Tuscany, Italy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 112(2), 65-71.
- Traykov, L., Baudic, S., Thibaudet, M. C., Rigaud, A. S., Smaghe, A., & Boller, F. (2002). Neuropsychological deficit in early subcortical vascular dementia:

- comparison to Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *14*(1), 26-32.
- Traykov, L., Raoux, N., Latour, F., Gallo, L., Hanon, O., Baudic, S., et al. (2007). Executive functions deficit in mild cognitive impairment. *Cognitive and Behavioral Neurology*, *20*(4), 219-224.
- Troyer, A. K., Leach, L., & Strauss, E. (2006). Aging and response inhibition: Normative data for the Victoria Stroop Test. *Neuropsychology Development and Cognition. Section B Aging, Neuropsychology and Cognition*, *13*(1), 20-35.
- Tuokko, H., Morris, C., & Ebert, P. (2005). Mild cognitive impairment and everyday functioning in older adults. *Neurocase*, *11*(1), 40-47.
- Van der Linden, M., Adam, S., Agniel, A., Baisset-Mouly, C., Bardet, F., & Coyette, F. (Eds.). (2004). *L'évaluation des troubles de la mémoire: Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage) [Evaluation of memory deficits: Presentation of four tests of episodic memory (with standardization)]*. . Marseille, France: Solal Editeurs.
- van Duijn, C. M. (2004). Prospects of genetic research of mild cognitive impairment. *Journal of Internal Medicine*, *256*(3), 235-239.
- Vendrell, P., Junque, C., Pujol, J., Jurado, M. A., Molet, J., & Grafman, J. (1995). The role of prefrontal regions in the Stroop task. *Neuropsychologia*, *33*(3), 341-352.
- Verhaeghen, P., & Cerella, J. (2002). Aging, executive control, and attention: a review of meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev*, *26*(7), 849-857.
- Visser, P. J., Scheltens, P., Verhey, F. R., Schmand, B., Launer, L. J., Jolles, J., et al. (1999). Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *Journal of Neurology*, *246*(6), 477-485.



- Wenisch, E., Cantegreil-Kallen, I., De Rotrou, J., Garrigue, P., Moulin, F., Batouche, F., et al. (2007). Cognitive stimulation intervention for elders with mild cognitive impairment compared with normal aged subjects: preliminary results. *Aging and Clinical Experimental Research*, *19*(4), 316-322.
- Wilson, R. S., Schneider, J. A., Barnes, L. L., Beckett, L. A., Aggarwal, N. T., Cochran, E. J., et al. (2002). The apolipoprotein E epsilon 4 allele and decline in different cognitive systems during a 6-year period. *Archives of Neurology*, *59*(7), 1154-1160.
- Wishart, H. A., Saykin, A. J., McAllister, T. W., Rabin, L. A., McDonald, B. C., Flashman, L. A., et al. (2006). Regional brain atrophy in cognitively intact adults with a single APOE epsilon4 allele. *Neurology*, *67*(7), 1221-1224.
- Wishart, H. A., Saykin, A. J., Rabin, L. A., Santulli, R. B., Flashman, L. A., Guerin, S. J., et al. (2006). Increased brain activation during working memory in cognitively intact adults with the APOE epsilon4 allele. *American Journal of Psychiatry*, *163*(9), 1603-1610.
- Wylie, S. A., Ridderinkhof, K. R., Eckerle, M. K., & Manning, C. A. (2007). Inefficient response inhibition in individuals with mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, *45*(7), 1408-1419.
- Zamarian, L., Semenza, C., Domahs, F., Benke, T., & Delazer, M. (2007). Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: Effects of shifting and interference in simple arithmetic. *Journal of Neurological Sciences*, *263*(1-2), 79-88.
- Zhang, Y., Han, B., Verhaeghen, P., & Nilsson, L.-G. (2007). Executive Functioning in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: MCI Has Effects on Planning, But Not on Inhibition. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *14*(6), 557-570.

Zysset, S., Schroeter, M. L., Neumann, J., & Yves von Cramon, D. (2006). Stroop interference, hemodynamic response and aging: An event-related fMRI study. *Neurobiology of Aging*.