

Université de Montréal

**Modifications de la connectivité cérébrale au sein du  
réseau attentionnel ventral lors du vieillissement normal**

par Johnathan Deslauriers

Département de psychologie  
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée  
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph. D.)  
en Psychologie – Recherche & Intervention  
Option neuropsychologie clinique

Mars 2017

© Johnathan Deslauriers, 2017

## Résumé

Les capacités attentionnelles sont nécessaires à la plupart des tâches de la vie quotidienne. Au cours du vieillissement normal, ces habiletés se modifient. De même, les études suggèrent que l'activité neurofonctionnelle du réseau fronto-pariétal qui sous-tend les capacités attentionnelles diffère entre les individus âgés et de jeunes adultes. Par contre, les changements en contexte du vieillissement du réseau fronto-pariétal ventral, aussi appelé le réseau attentionnel ventral, ont été peu investigués. Une telle question doit être soulevée dans le contexte où les plus récents modèles décrivant les changements fonctionnels associés au vieillissement rapportent que des possibles transformations neurofonctionnelles peuvent survenir au niveau intrahémisphérique et interhémisphérique. Le but de cet ouvrage est de déterminer comment le vieillissement normal affecte le réseau attentionnel ventral et de décrire la nature des changements qui peuvent survenir sur les axes intra et interhémisphériques. Pour y parvenir, la méthode de connectivité fonctionnelle fut privilégiée puisqu'elle permet de quantifier l'interaction neurofonctionnelle entre diverses régions composant un réseau fonctionnel.

La première étude de cette thèse a permis de décrire les modifications de connectivité fonctionnelle intrahémisphériques du réseau attentionnel ventral en comparant des adultes jeunes et âgés lorsqu'ils réalisent une tâche d'attention sélective en imagerie par résonance magnétique. Sur le plan comportemental, les individus âgés répondaient significativement plus lentement et commettaient davantage d'erreurs que le groupe composé de jeunes adultes. Les résultats de connectivité fonctionnelle montrent que le degré d'intégration de la connectivité fonctionnelle intrahémisphérique est globalement plus élevé chez les individus âgés dans l'ensemble des régions fronto-pariétales composant ce réseau. De plus, il semble que les aires antérieures du réseau, soit les aires préfrontales et insulaires, sont moins intégrées chez les individus âgés, alors que les zones pariétales, temporales et cérébelleuses le sont davantage. Le degré d'intégration de la connectivité est également plus élevé chez les adultes âgés entre les régions postérieures et antérieures. Ainsi, les résultats de cette étude suggèrent que la dynamique des régions antérieures et postérieures du réseau attentionnel ventral est modifiée au cours du vieillissement normal et que les régions postérieures occupent au sein de ce réseau

un rôle plus important avec l'âge. Cette hyperconnectivité des aires pariétales pourrait représenter une stratégie de compensation intrahémisphérique (*i.e.* recrutement de régions additionnelles en postérieur) qui aurait cependant atteint un certain plateau puisque bien que les âgés réussissent à réaliser la tâche, ils performant significativement plus faiblement que de jeunes adultes.

La seconde étude s'est intéressée aux modifications de connectivité interhémisphériques du même réseau fonctionnel en comparant le degré de connectivité fonctionnelle entre des individus jeunes et âgés. De manière similaire à l'étude 1, sur le plan comportemental les individus âgés répondaient significativement plus lentement et commettaient plus d'erreurs que les jeunes adultes. En ce qui concerne la dimension interhémisphérique du réseau, les résultats des analyses de connectivité montrent que le degré d'intégration des régions hémisphériques gauches fronto-pariétales et temporales est plus faible pour les participants âgés que pour les participants jeunes. Au contraire, les régions frontales, pariétales, temporales et sous-corticales de l'hémisphère droit sont plus intégrées. Par ailleurs, les résultats montrent également que le degré d'intégration interhémisphérique est plus élevé chez les individus âgés. Ainsi, cette étude suggère que le degré de connectivité fonctionnelle entre les régions hémisphériques droites du réseau attentionnel ventral augmente au cours du vieillissement, suggérant ainsi une amplification de la latéralisation de ce réseau vers l'hémisphère droit avec l'âge. Cette étude montre également que malgré une augmentation de la latéralisation du VAN à droite, celle-ci s'accompagne d'une augmentation du degré de connectivité fonctionnelle interhémisphérique qui pourrait être envisagée comme une tentative de compensation interhémisphérique (*i.e.* recrutement des régions homologues) qui aurait atteint toutefois un certain plateau car même si les âgés réussissent à réaliser la tâche, leur niveau de performance reste significativement plus faible que les jeunes.

En somme, ce travail a permis de contribuer à notre compréhension de l'impact du vieillissement sur le réseau attentionnel ventral sur l'axe intrahémisphérique et interhémisphérique. Cet ouvrage lance de nouvelles pistes d'investigation dans ce domaine et pourrait éventuellement mener à l'élaboration d'interventions susceptibles de promouvoir une santé cognitive optimale lors du vieillissement.

**Mots-clés** : Vieillessement, Connectivité fonctionnelle, Réseau Attentionnel Ventral, Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle, attention sélective.

## Abstract

Attention is necessary for most of daily life's tasks. During aging, these cognitive abilities are changed. Studies suggest that the neurofunctional activity of the frontoparietal network, which upholds the attentional capacities, differ between young and older adults. However, age-related changes of the ventral frontoparietal network, also called the ventral attention network, have been less investigated. Such question has to be raised in context of recent models of neurofunctional changes in aging, who report possible functional transformation that could occur both at the intrahemispheric and interhemispheric levels. The goal of the present thesis is to determine how aging affects the ventral attention network and describe the nature of such changes that can occur on the intrahemispheric and interhemispheric axis. To do so, functional connectivity methods were favoured because of their capacity to measure the neurofunctional interaction between the regions of a network.

The first study of the present thesis has allowed describing the age-related intrahemispheric modifications of functional connectivity in this network by comparing young and older adults while they respond on a selective attention task during a functional magnetic resonance imagery scan. On the task, aged adults performed significantly slower and made more errors than the young adults. At the functional connectivity level, the results show higher level of the functional connectivity between all frontoparietal regions of this network for the older group. Further, the integration level of functional connectivity in anterior regions of the network seems to be less integrated for the older participants, while posterior regions have more neurofunctional signal dependency. Also, the level of integration of functional connectivity is higher in older adults between anterior and posterior regions. Thus, results from this study suggest that the anterior and posterior regions of the ventral attention network interact differently during aging and that the posterior regions play a more important role with age in this network. This hyperconnectivity in the parietal regions could represent an unsuccessful intrahemispheric compensation attempt (*i.e.* recruitment of additional regions in posterior part of the brain) since older adults perform significantly less well than younger adults.

The second study has investigated interhemispheric alterations of functional connectivity in the same functional network by comparing young and older adults. Like in the first study, younger adults were faster to respond on task and were more accurate. Regarding the neurofunctional lateralization of the network, the degree of functional connectivity is lower in older adults for the left hemisphere's frontoparietal and temporal regions. However, older adults have a higher degree of functional connectivity in the right frontal, parietal, temporal and subcortical regions of the same network. Also, the results also show that the interhemispheric integration level is superior for the older adults. Thus, this study suggests that the level of functional connectivity with the right hemisphere's regions of the ventral attention network increases with age, which could suggest an age-related lateralization of this network towards the right hemisphere. In this context, increased interhemispheric functional connectivity could be interpreted as a failed interhemispheric compensation attempt (*i.e.* recruitment of homologous regions) since the performance of older adults on task was significantly lower than younger adults.

In short, this work has allowed contributing to our understanding of the impact of aging on the ventral attention network both on the intrahemispheric and interhemispheric axis. These various results bring up new hypothesis that needs to be investigated in further studies and eventually that could lead to the establishment of intervention that promote an optimal healthy cognitive aging.

**Keywords :** Aging, functional connectivity, ventral attention network, functional magnetic resonance imaging, selective attention.

Table des matières	
Résumé.....	i
Abstract.....	iv
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures .....	ix
Liste des abréviations.....	x
Remerciements.....	xi
Chapitre I – Introduction.....	1
1.1 Introduction générale.....	1
1.2 L’Attention Sélective .....	2
1.2.1 Définition .....	2
1.2.2 Substrat neural de l’attention sélective .....	2
1.2.3 L’apport de la connectivité fonctionnelle dans l’étude des réseaux attentionnelles RAV et RAD.....	7
1.3 L’attention sélective dans le vieillissement normal .....	9
1.3.1 Vieillessement de l’attention sélective .....	9
1.3.2 Modifications anatomiques régions attentionnelles dans le vieillissement normal .	11
1.3.3.Modification neuro-fonctionnelle des réseaux RAV et RAD au cours du vieillissement .....	13
1.3.4 Modifications de la connectivité fonctionnelle dans le vieillissement normal .....	14
1.3.5 Modèles du vieillissement neuro-fonctionnel dans le vieillissement normal .....	16
1.4 Objectifs et hypothèses .....	24
1.4.1 Étude 1 .....	26
1.4.2 Étude 2 .....	27
Chapitre II – Article 1 .....	30
Increase of posterior connectivity in aging within the ventral attention network: a functional connectivity analysis using independent component analysis .....	30
Chapitre III – Article 2.....	79

Age-related modifications of interhemispheric balance within the Ventral Attention Network: An independent component analysis of functional connectivity .....	79
Chapitre IV- Discussion générale .....	110
3.1 Rappel des objectifs .....	110
3.2 Principaux résultats .....	110
3.3 Connectivité fonctionnelle, Réseau Attentionnel Ventral et vieillissement .....	112
3.3.1 Augmentation de la connectivité fonctionnelle du Réseau Attentionnel Ventral..	114
3.3.2 Modifications intrahémisphériques du Réseau Attentionnel Ventral .....	117
3.3.3 Changement interhémisphérique du Réseau Attentionnel Ventral .....	119
3.3.4 Changements fonctionnels et comportement .....	122
3.4 Vieillesse et déterminants des modifications neurofonctionnelles .....	125
3.5 Retombées pratiques et directions futures .....	128
Conclusion .....	131
Bibliographie.....	133
Annexe 1 : Tâches d'évaluation cognitive sommaire .....	i
Annexe 2 : Tâche expérimentale.....	ii
Annexe 3 : Tâche contrôle .....	iii



## Liste des tableaux

### Chapitre II – Article 1

Table 1 - Behavioral performance on experimental task. ....	76
Table 2 - Groups' common regions coordinates. ....	76
Table 3 - Correlations between task performance and integration values .....	77

### Chapitre III - Article 2

Table 1: Regions with MNI coordinates gathered from the young adult group .....	105
Table 2: Means and standard deviations (SD) for all variables. ....	106

# Liste des figures

## Chapitre I - Introduction

Figure 1. Le Réseau Attentionnel Ventral et le Réseau Attentionnel Dorsal ..... 7

## Chapitre II - Article 1

Figure 1. Selected t-maps for Ventral Attention Network and Default Mode Network..... 77

Figure 2 Integration values and standard deviation at  $\pm 1$ . ..... 78

## Chapitre III - Article 2

Figure 1: Regions of the VAN..... 107

Figure 2: Integration values on control task ..... 108

Figure 3: Integration values on experimental task..... 109

## Chapitre IV - Discussion

Figure 1. Régions incluses dans les Études 1 & 2. .... 113

## Liste des abréviations

### Langue française :

IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

RAD : Réseau Attentionnel Dorsal

RAV : Réseau Attentionnel Ventral

RMD : Réseau du Mode par Défaut

### Langue anglaise :

aI: Anterior Insula

BOLD : Blood-Oxygen-Level Dependent

CRUNCH : Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis

DAN: Dorsal Attention Network

DMN: Default Mode Network

FEF: Frontal Eye Fields

HAROLD : Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults

mFSG: Medial Superior Frontal Gyrus

MFG: Middle Frontal Gyrus

MTG: Middle Temporal Gyrus

ICA: Independent Component Analysis

IPS: Intra-Parietal Sulcus

PASA : Posterior Anterior Shift In Aging

ROI: Regions of Interest

SPL: Superior Parietal Lobule

TPJ: Temporoparietal Junction

VAN : Ventral Attention Network

VFC: Ventral Frontal Cortex

# Remerciements

À la fin de ce périple qu'est le doctorat, je suis à même de constater et d'apprécier le support qu'on m'a accordé tout au long de ma thèse. Il est donc important pour moi de prendre quelques lignes pour souligner l'implication des personnes qui ont su bonifier cet ouvrage.

Tout d'abord, un grand merci à Dr Joannette, mon directeur, pour son accueil chaleureux dans son laboratoire. J'ai grandement apprécié sa capacité à trouver des solutions simples à des problèmes complexes, sa vision de la recherche et surtout, sa grande humanité. Merci aussi à ma codirectrice, Dr Ansado, qui a su me guider si patiemment durant le déroulement de la thèse et qui m'a inculqué tellement de connaissances au fil des années, autant sur la méthodologie scientifique que sur les processus attentionnels.

Je tiens à souligner l'incroyable aide que j'ai reçue de mes collègues de laboratoire avec qui j'ai partagé mon bureau, Perrine Ferré et Ikram Methqal. Merci aussi aux autres membres de l'équipe avec lesquels je n'ai pas eu la chance de travailler aussi fréquemment que je l'aurais aimé : Anaïs Deleuze, Mahnoush Amiri et Niobe Haitas. Un grand merci à Yannick Marsolais et Jean-Sébastien Provost qui m'ont aidé avec les outils informatiques nécessaires aux analyses, mais également pour ces petites décisions méthodologiques qui ont eu un impact majeur sur les résultats.

Bien que leur collaboration précède le doctorat, je tiens à remercier Dr. Michael Meaney et Hélène Gaudreau avec qui j'ai eu la chance et le grand plaisir de travailler. Avec eux, j'ai beaucoup appris sur la recherche, notamment la passion que le travail académique apporte. Sans eux, j'ignore si j'aurais pu aller jusqu'au bout des ambitions.

Mes remerciements s'adressent maintenant à ma famille pour leur appui et leur patience. Un merci spécial à mon père pour son support à chacune des étapes. Merci à mes amis pour qui j'ai dû répéter à de nombreuses reprises le sujet de ma thèse, mais qui étaient toujours plus qu'heureux d'entendre mes progrès. Finalement, un merci pour ma cohorte universitaire: Bianca, Geneviève, Isabelle, Jenny, Joanie, Natacha et Véronique pour leur compagnonnage à travers cette aventure spéciale qu'est le doctorat clinique en neuropsychologie.

Finalement, un remerciement à ma conjointe Marie qui a vécu avec moi les bons moments et les moments plus difficiles de ce doctorat sans jamais vaciller dans son support. Merci pour ta patience, ton écoute et surtout ton amour. Il est évident que je n'aurais pas pu aller aussi loin sans toi.

# Chapitre I – Introduction

## 1.1 Introduction générale

Notre environnement contient une quantité importante de stimuli visuels pouvant être examinés, mais l'encéphale humain ne peut en traiter qu'un certain nombre à la fois. Afin de demeurer efficace, le cerveau n'analyse que les stimuli qui sont en lien avec la tâche en cours et les autres, alors nommés « distracteurs », sont ignorés. Le substrat neurobiologique qui soutient ces habiletés est composé de deux réseaux fronto-pariétaux complémentaires, l'un ventral (carrefour temporo-pariétal et cortex frontal ventral) et l'autre dorsal (sillon intrapariétal et zones visuelles frontales) (Corbetta & Shulman, 2002), qui contribuent à soutenir de manière adaptée divers processus attentionnels, comme par exemple l'attention sélective, selon les besoins et l'environnement.

Suite au vieillissement normal, les capacités attentionnelles des adultes âgés diffèrent des jeunes adultes. En effet, les individus âgés répondent plus lentement lors de diverses tâches attentionnelles et commettent davantage d'erreurs. Cette modification des habiletés attentionnelles avec l'âge a un impact sur diverses sphères cognitives, notamment sur la mémoire, et affecte ultimement l'autonomie dans la vie quotidienne (Foldi, Lobosco, & Schaefer, 2002; Vecera & Rizzo, 2003). Ces différences sont possiblement en lien avec la réduction de la matière grise observée dans le vieillissement qui affecte davantage les lobes frontaux et pariétaux (Galluzzi, Beltramello, Filippi, & Frisoni, 2008; N. Raz et al., 1997) qui sous-tendent les processus attentionnels.

Les effets du vieillissement sur le Réseau Attentionnel Ventral (RAV, en anglais « *Ventral Attention Network* ») (Corbetta, Patel, & Shulman, 2008) sont encore peu connus (Madden, 2007). Quelques études ont observé des changements du RAV avec l'âge, mais celles-ci comportent des limites qui affectent leurs conclusions. Ainsi, les changements du RAV liés à l'âge demeurent incertains. Afin d'investiguer cette question, la technique d'imagerie cérébrale portant sur la connectivité fonctionnelle pourrait être la plus avantageuse puisqu'elle identifie ce réseau et serait à même de caractériser la dynamique fonctionnelle entre les diverses régions qui le composent (Chen, Wang, Zhu, Li, & Teng, 2014; Fornito, Harrison, Zalesky, & Simons, 2012; Lee et al., 2012; Li et al., 2011; Qian, Zhang, Li, & Sun, 2015; Yeo et al., 2011).

La prochaine section vise à définir le substrat neurofonctionnel de l'attention sélective, son mécanisme et le rôle spécifique du RAV dans les habiletés attentionnelles. Ceci permettra alors d'aborder les changements des capacités attentionnelles observés dans le vieillissement normal par le biais d'un recensement de la littérature scientifique couvrant à la fois les études portant sur les bases neurobiologiques et sur l'activité cérébrale fonctionnelle par analyses de contraste et par la connectivité fonctionnelle. Suivront ensuite les chapitres exposant deux études justifiées par cette revue de la littérature et, finalement, un chapitre présentant une interprétation générale des résultats découlant des études comprises dans cet ouvrage.

## **1.2 L'Attention Sélective**

### **1.2.1 Définition**

L'attention sélective est la capacité de sélectionner les stimuli spécifiques dans notre environnement qui sont pertinents à l'activité comportementale en cours tout en inhibant les stimuli non pertinents (Joyce & Hrin, 2015; Mazeau & Pouhet, 2014). Sur le plan visuel, l'attention sélective permet de repérer dans l'espace visuel un objet recherché (Madden & Whiting, 2004; Mazeau & Pouhet, 2014), comme par exemple localiser deux lettres identiques parmi des distracteurs (paradigme de recherche de lettres). Ce processus peut utiliser des indices pour localiser plus rapidement l'objet cible, par exemple prendre en considération la probabilité que l'objet se situe à un certain endroit (Joyce & Hrin, 2015). Également, l'attention sélective peut être erronément dirigée vers des objets distracteurs, soit parce qu'ils sont physiologiquement saillants (Yantis, 2000) ou parce qu'ils sont similaires à l'objet recherché (Serences et al., 2005).

### **1.2.2 Substrat neural de l'attention sélective**

Les capacités attentionnelles sont régulées par l'interaction de deux réseaux fronto-pariétaux, l'un ventral et l'autre dorsal. Ces réseaux sont communément référés comme le Réseau Attentionnel Ventral (RAV) et le Réseau Attentionnel Dorsal (RAD, « *Dorsal Attention Network* ») (Corbetta et al., 2008). Bien que la plupart des études sur l'attention sélective s'intéresse à la modalité visuelle, ces réseaux sont également sollicités lors de tâches

attentionnelles auditives (Macaluso, Frith, & Driver, 2002), ce qui suggère que le RAV et le RAD ne sont pas spécifiques à une modalité.

### 1.2.2.1 Le Réseau Attentionnel Ventral

Le RAV est composé du carrefour temporo-pariétal et des aires ventrales du lobe préfrontal (Maurizio Corbetta & Shulman, 2002). Des activations cérébrales sont également observées au niveau du gyrus moyen frontal (Doricchi et al., 2010; Fox et al., 2006; He et al., 2007; Li et al., 2011), du gyrus temporal supérieur (He et al., 2007; Karnath, Ferber, & Himmelbach, 2001), de l'insula antérieure (Eckert et al., 2009; Hahn, Ross, & Stein, 2006; He et al., 2007; Kucyi, Moayed, Weissman-Fogel, Hodaie, & Davis, 2012), du cervelet (Perlberg & Marrelec, 2008) et du lobule pariétal inférieur (Chen et al., 2014; Fox et al., 2006; Li et al., 2011). Plusieurs de ces régions sont aussi incluses dans le RAD, notamment le gyrus frontal moyen et le lobule pariétal inférieur, et il est en effet possible que ces régions fassent partie des deux réseaux à la fois puisqu'elles participent à l'échange des informations entre ces deux réseaux (He et al., 2007; Wen, Yao, Liu, & Ding, 2012).

Le RAV est fortement latéralisé dans l'hémisphère droit (Corbetta & Shulman, 2002), bien que quelques régions de l'hémisphère gauche soient également comprises (Chica, Bartolomeo, & Lupiáñez, 2013; Doricchi et al., 2010; Geng & Vossel, 2013; Hahn et al., 2006; Li et al., 2012). Par contre, quelques auteurs proposent que le RAV soit bilatéral (voir Vossel et al., 2014 pour une revue de la littérature), malgré que de nombreuses études en connectivité fonctionnelle ont observé une latéralisation de ce réseau (Chen et al., 2014; Fox et al., 2006; Li et al., 2011; Qian et al., 2015). De même, des recherches en imagerie fonctionnelle par contraste de tâches sont compatibles avec une plus grande implication de l'hémisphère droit (Doricchi et al., 2010; Kincade et al., 2005; Scalf et al., 2014; Shulman et al., 2010) et la matière blanche démontre une connectivité neuroanatomique supérieure entre le carrefour temporo-pariétal, l'insula antérieure et le gyrus frontal inférieur dans l'hémisphère droit comparativement à l'hémisphère gauche (Kucyi et al., 2012). Il est possible que les analyses rapportant un RAV bilatéral aient en fait observé le réseau dit de Saillance (« *Saillance Network* ») (Power et al., 2011; Seeley et al., 2007), un réseau partageant plusieurs régions avec le RAV et dont l'activité est suscitée par la détection de stimuli saillants sans égard pour leur lien avec la tâche en cours (Elton & Gao, 2014; Farrant & Uddin, 2015; Hermans, Henckens, Joëls, & Fernández, 2014). Le

réseau de Saillance pourrait également permettre la facilitation de la communication entre divers réseaux fonctionnels, notamment entre le RAV et les réseaux visuels (Chen et al., 2016). Ainsi, plusieurs chercheurs sont d'avis que le RAV et le réseau de Saillance sont deux réseaux fonctionnels distincts (Chen et al., 2016; Cole et al., 2013; Power et al., 2011).

Le RAV est un réseau qui démontre une activité métabolique lorsqu'un objet recherché est détecté (Corbetta et al., 2000). Également, cette activité est plus élevée si l'objet est repéré à un endroit inattendu (Corbetta & Shulman, 2002). Ce réseau ne serait pas activé par n'importe quel stimulus, mais seulement par ceux possédant des caractéristiques communes à la cible (Corbetta et al., 2008; Kincade et al., 2005). Les stimuli ayant une forte saillance physiologique, mais n'étant pas en lien avec la tâche en cours, ne sollicitent pas ce réseau (Kincade et al., 2005; Serences et al., 2005). Ainsi, le RAV ne semble réagir qu'aux objets pouvant correspondre à celui qui est recherché.

Ainsi, le RAV pourrait permettre de filtrer les éléments hors du foyer attentionnel selon leur similitude au stimulus recherché (Shulman et al., 2003; Shulman et al., 2007). Si un stimulus répond suffisamment à ces critères, le RAV est activé pour effectuer un déplacement du foyer attentionnel vers cet objet qui pourrait être la cible. Par exemple, si nous recherchons une personne portant un chapeau rouge dans une foule, le RAV ne s'activerait pas si une personne avec un foulard bleu est présente, mais pourrait déclencher une réorientation vers une personne portant un foulard rouge.

Tel qu'illustré dans cet exemple, l'activation du RAV peut occasionner un déplacement erroné du foyer attentionnel, ce qui nuit à la performance (Asplund et al., 2010; Serences et al., 2005). Afin de limiter cette possibilité, le RAV est en mesure de réduire son activité selon la fiabilité des attentes envers l'environnement. Notamment, Doricchi et al. (2010) ont observé une désactivation supérieure des régions cérébrales du RAV lorsqu'un stimulus indice avec grande fiabilité l'endroit où apparaîtra la cible (80% de validité) et une moindre désactivation lorsque la fiabilité est faible (50% de validité). Ainsi, si nous sommes confiants de la localisation de l'individu au chapeau rouge, des objets similaires présenteront moins de risques de distraction. Par contre, si la personne au chapeau se trouve à un emplacement différent de celui attendu, nous serons plus lents à la trouver. En effet, lorsque la cible n'apparaissait pas à l'endroit attendu en contexte d'indices fiables, sa détection subséquente est plus lente que lorsque la validité est



faible (Doricchi et al., 2010; Macaluso & Doricchi, 2013). Donc, le RAV permet de détecter plus rapidement l'objet recherché lorsque sa position est inattendue, mais son activité est modulable selon nos attentes vis-à-vis notre environnement.

De plus, il est possible que le RAV effectue à chaque essai une vérification de la capacité d'un indice à faciliter la localisation de la cible. Suite à cette vérification, ce réseau module son activité en conséquence (Macaluso & Doricchi, 2013). Par exemple, si un indice précédemment très fiable devient moins efficace, la désactivation au sein du RAV s'en trouve réduite. Selon cette hypothèse, le RAV serait sensible aux disparités entre nos attentes et l'environnement (« *MISMATCH system* ») (Doricchi et al., 2010). Ceci permettrait de réévaluer nos critères de recherche en vue d'optimiser la découverte.

Il a également été démontré que le RAV est plus amplement activé lorsque les caractéristiques associées à des distracteurs deviennent aux essais subséquents des indices aidant la localisation de la cible (Scalf et al., 2014). Lors de cette étude, des images de maisons et/ou de visages sont présentées en triades et un point rouge est juxtaposé soit à la droite ou à la gauche sur chacune des images. Le participant doit indiquer l'orientation gauche/droite du point rouge sur l'image intruse de la triade (ex : maison/visage/visage ou maison/visage/maison). La majorité des essais avec intrus sont précédés d'une triade sans intrus (ex : visage/visage/visage), classifiant ainsi le stimulus en cours (ex. : visage) comme distracteur puisqu'il n'est pas associé à l'objet recherché. Conséquemment, l'intrus à l'item subséquent peut ou non correspondre à la catégorie « distracteur ». Si l'intrus était précédemment un distracteur, le RAV démontre davantage d'activité cérébrale et le temps de réponses est plus lent que s'il ne l'était pas. Ces résultats sont donc cohérents à la fois avec les études proposant que le RAV soit sensible aux disparités attentes/environnements et qu'il participe à une évaluation constante des caractéristiques physiologiques des objets permettant de localiser la cible.

### **1.2.2.2 Le Réseau Attentionnel Dorsal**

Le Réseau Attentionnel Dorsal (RAD) est composé des lobules pariétaux supérieurs des deux hémisphères, des sillons intrapariétaux et des zones visuelles frontales (« *Frontal Eye Fields* ») (Corbetta & Shulman, 2002). Plusieurs études démontrent que le sillon intrapariétal contient une représentation neurale des stimuli contenus dans l'environnement à laquelle se rajoute une valence incorporant à la fois la saillance physiologique (taille, luminance, couleur) et

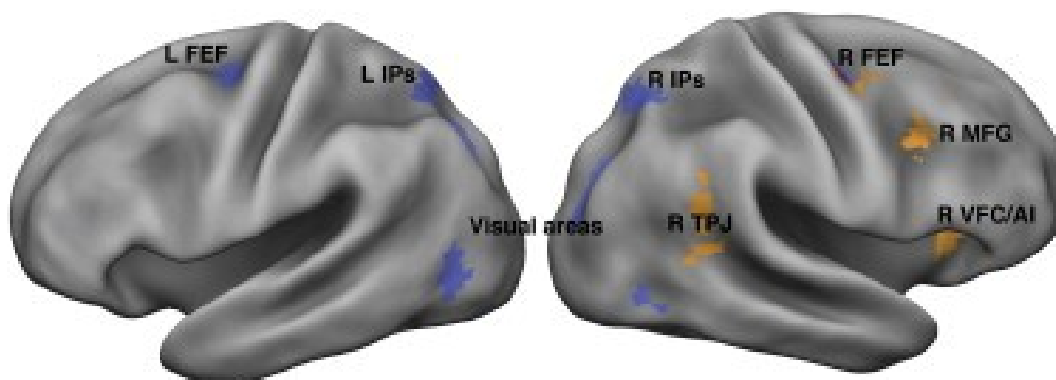
l'importance à la tâche en cours (Ptak & Fellrath, 2013). Le lobule pariétal supérieur et les zones visuelles frontales démontrent également une sensibilité au positionnement spatial des stimuli puisqu'un changement de localisation occasionne une augmentation de l'activité cérébrale dans ces aires (Molenberghs et al., 2007). Par ailleurs, les zones visuelles frontales sont spécifiquement impliquées dans le déplacement du foyer attentionnel, indépendamment de mouvements oculaires (Corbetta & Shulman, 1998).

Tel que mentionné précédemment, le RAD et le RAV interagissent par des connexions pariétales et frontales. Au niveau pariétal, certains auteurs proposent que le lobule pariétal inférieur, le lobule pariétal supérieur et le sillon intrapariétal soient de possibles régions où le RAV transmet de l'information vers le RAD (Fox et al., 2006), notamment lorsqu'une disparité entre les attentes et l'environnement est détectée (Vossel et al., 2012). Quand cela se produit, les temps de réponses sont allongés (Wen et al., 2012). À l'inverse, le RAD achemine une action inhibitrice provenant des régions du sillon intrapariétal et des zones visuelles frontales envers le carrefour temporo-pariétal et le gyrus moyen frontal (Corbetta et al., 2008; Fox et al., 2006; Shulman et al., 2003).

Le RAD est impliqué dans le maintien des attentes vis-à-vis les caractéristiques de l'objet recherché, telles que sa localisation, sa forme, sa couleur, son orientation, etc. (Corbetta et al., 2008). Ainsi, les régions cérébrales formant ce réseau maintiennent une activité plus élevée qu'au repos tout au long d'une tâche attentionnelle et jusqu'à la détection de l'objet attendu. De plus, cette activité métabolique est plus grande en présence d'un stimulus indiquant la localisation de la cible que lorsque la cible est repérée à un endroit inattendu (Kincade et al., 2005). Ce réseau comprend également les mécanismes qui permettent de contrôler et diriger le foyer attentionnel (Corbetta et al., 2008).

Le RAD serait également activé par l'apparition de stimuli saillants non reliés à la tâche (Kincade et al., 2005; Natale, Marzi, & Macaluso, 2009; pour revue Macaluso & Doricchi, 2013; Greene & Soto, 2014). Cette activation est indépendante du RAV puisque, tel que mentionné précédemment, ce réseau n'est suscité que pour les objets possédant des caractéristiques communes avec l'objet recherché. De plus, selon Natale, Marzi et Macaluso (2009), le stimulus saillant non relié à la tâche ne fait pas partie des attentes associées à la tâche et donc, son apparition ne constitue pas une disparité de nos attentes vis-à-vis de la tâche.

Le RAV est un réseau fronto-pariétal ventral impliqué dans la détection de stimuli similaires à la cible et semble également jouer un rôle dans la réévaluation de nos attentes lorsqu'elles s'avèrent inexactes. Au niveau dorsal, le second réseau (RAD) joue un rôle dans la sélection des caractéristiques attendues de la cible, mais est aussi sollicité lorsque des stimuli dissemblables à la cible capturent le foyer attentionnel. Ces résultats ont fréquemment été répétés lors d'études en Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) utilisant des contrastes entre différentes tâches attentionnelles (pour une revue de la littérature, voir (Corbetta et al., 2008). Tel que mentionné précédemment, le RAV interagit étroitement avec le RAD. En effet, les deux réseaux sont complémentaires et le dysfonctionnement de l'un affecte le second (Corbetta & Shulman, 2011; Foldi et al., 2002; He et al., 2007; Parks & Madden, 2013; Ptak, 2012; Vecera & Rizzo, 2003).



**Figure 1. Le Réseau Attentionnel Ventral (orange) et le Réseau Attentionnel Dorsal (bleu).**  
 Acronymes : FEF : Zones visuelles frontales; IPS : Sillon intrapariétal; TPJ : Carrefour temporo-pariétal; MFG : Gyrus moyen frontal; VFC : Cortex frontal ventral; AI : Insula antérieure. (Maurizio Corbetta et al., 2008)

### 1.2.3 L'apport de la connectivité fonctionnelle dans l'étude des réseaux attentionnelles RAV et RAD

Les analyses de connectivité fonctionnelle, qui doivent être distinguées des analyses de connectivité anatomique (ex : imagerie par tenseurs de diffusion) représentent des apports récents à la panoplie des outils d'analyse en neuroimagerie fonctionnelle. La connectivité fonctionnelle correspond à la mesure de la dépendance temporelle du signal neural entre différentes régions cérébrales, ce qui permet de décrire le réseau neurofonctionnel qui sous-tend

différents processus cognitifs, dont les processus attentionnels (Lang et al., 2012). Ainsi, il devient possible par cette méthode de quantifier l'interaction entre les régions composant les réseaux fonctionnels et de comparer les résultats entre plusieurs populations. Deux techniques principales de connectivité fonctionnelles sont utilisées actuellement.

La première est celle du « *seeding* ». Cette technique indique à partir du signal BOLD quels sont les voxels dont l'activation est corrélée avec celle d'une sélection d'une ou plusieurs régions cérébrales. Par exemple, (Fox et al., 2006) ont choisi le carrefour temporo-pariétal droit comme *seed*, ce qui a permis de décrire une carte corrélacionnelle fortement latéralisée dans l'hémisphère droit incluant principalement les aires préfrontales ventrales droites. De même, une seconde analyse a démontré que lorsque le préfrontal ventral droit est utilisé en *seed*, il en résulte une forte association avec le carrefour temporo-pariétal droit. Au final, les zones communes entre les deux cartes corrélacionnelles étaient cohérentes avec le RAV tel qu'il est décrit par les études d'imagerie fonctionnelle par contrastes d'activation. Par contre, cette technique est parfois critiquée puisqu'une région cérébrale peut appartenir à plusieurs réseaux fonctionnels simultanément. Conséquemment, la sélection d'une région peut résulter en une coactivation de plusieurs réseaux fonctionnellement distincts (Li et al., 2012; Smith et al., 2012). À titre d'exemple, plusieurs chercheurs étudient le réseau de tâches positives (« *Task-Positive Network* ») (Fox et al., 2005; Grady et al., 2010), un réseau corrélant négativement avec les régions du Réseau du Mode par Défaut (RMD, « *Default Mode Network* ») (Buckner, Andrews-Hanna, & Schacter, 2008). Puisque le RMD est sollicité par des épreuves qui ne requièrent pas un déploiement de processus attentionnels, il est supposé que le réseau de tâches positives est activé pour toute activité nécessitant un engagement attentionnel vers des stimuli extérieurs (Grady et al., 2010; Spreng, 2012). Ce réseau est par contre peu spécifique, car il est composé de plusieurs réseaux indépendants, incluant le RAV et le RAD (Spreng, 2012). Ainsi, les interprétations quant à la nature des interactions entre les régions du réseau de tâches positives sont limitées, car la méthodologie ne permet pas d'isoler les différents réseaux fonctionnels. Afin de contrevenir à cette difficulté, certains chercheurs utilisent des algorithmes identifiant des réseaux sans l'utilisation de régions sélectionnées *a priori* et qui favorisent plutôt une analyse du signal BOLD par composantes indépendantes (Beckmann et al., 2005).

L'analyse par composantes indépendantes (« *Independent Component Analysis* ») permet d'analyser le signal BOLD en formant des associations de voxels dont l'activité est

co-dépendante en vue d'obtenir un nombre défini de cartes spatiales indépendantes. L'analyse par composantes indépendantes a fréquemment permis de distinguer le RAV même lorsque les participants ne sont pas engagés dans une tâche attentionnelle (Agcaoglu et al., 2015; Farrant & Uddin, 2015; Li et al., 2011, 2012). Une difficulté particulière de l'analyse par composantes indépendantes est qu'elle fournit des cartes spatiales de zones cérébrales co-activées parmi lesquelles les chercheurs doivent discerner le réseau fonctionnel recherché. Pour ce faire, ils identifient les réseaux de par les régions qui les composent malgré qu'un consensus ne soit pas présent pour la plupart des réseaux fonctionnels. Également, puisque la majorité des études recrutent une population de jeunes universitaires, la littérature permet une identification plus aisée du cerveau humain à l'âge du jeune adulte que pour des populations alternes. Par exemple, l'identification des réseaux fonctionnels est plus ardue chez des adultes âgés, car le vieillissement normal est associé à des changements de l'activité cérébrale. Conséquemment, les réseaux fonctionnels supportant les processus attentionnels peuvent diverger de ce qui est observé chez de jeunes adultes puisque le vieillissement affecte les capacités attentionnelles.

### **1.3 L'attention sélective dans le vieillissement normal**

Le vieillissement normal, c'est-à-dire l'ensemble des modifications prenant cours avec l'âge chez un adulte, est associé à de nombreux changements au niveau du fonctionnement cognitif. En ce qui concerne le fonctionnellement attentionnel, de récentes études ont démontré l'existence d'une dissociation des effets du vieillissement selon le processus attentionnel étudié.

#### **1.3.1 Vieillissement de l'attention sélective**

Sur le plan cognitif, les nombreuses études menées dans le domaine du vieillissement attentionnel ont mis en évidence que les individus âgés se montrent plus lent que de jeunes adultes à repérer une cible parmi des distracteurs (Gottlob 2006; Madden 2007). Par contre, ce ralentissement peut être en partie attribuable à des difficultés en lien avec la vision elle-même puisque les déplacements oculaires ralentissent et deviennent moins précis avec l'âge (Madden & Whiting, 2004). Les individus âgés démontrent également une préservation de certaines caractéristiques attentionnelles. Notamment, lorsqu'un objet se distingue facilement des distracteurs les individus âgés et de jeunes adultes ne sont pas affectés par le nombre de distracteurs présents (Madden, 2007). Les individus jeunes et âgés localisent également plus

rapidement un stimulus saillant s'ils connaissent préalablement ses caractéristiques. Le gain, en vitesse de recherche, est comparable entre les groupes (Whiting et al., 2005). De plus, les participants âgés seraient aussi performants que de jeunes adultes pour utiliser des indices permettant de prédire la localisation du stimulus cible (Lustig et al., 2003; Madden et al., 2014; Madden et al., 2005; Whiting et al., 2005).

Des écarts entre les processus attentionnels sont aussi observés entre de jeunes adultes et des adultes plus âgés. En situation où la cible se distingue difficilement des distracteurs, les individus âgés sont davantage affectés par un grand nombre de distracteurs que ne le sont de jeunes adultes (Madden, 2007). Les individus âgés se montreraient aussi plus vulnérables à un déplacement involontaire du foyer attentionnel vers un stimulus distracteur, ce qui aurait un impact négatif sur leur performance (Chou, Chen, & Madden, 2013; Madden et al., 2014; Porter et al., 2012; Whiting, Madden, & Babcock, 2007; Whiting et al., 2005).

Suite à ces travaux, il a été proposé que les processus attentionnels endogènes, c'est-à-dire la capacité à rechercher une cible selon ses caractéristiques attendues ou de par l'utilisation d'indices, seraient relativement préservés au cours du vieillissement (Madden et al., 2014.; Madden & Whiting, 2004; Whiting et al., 2007). Madden (2007) mentionne aussi que la préservation des mécanismes endogènes pourrait être associée à des changements neurofonctionnels observés dans le RAD au cours du vieillissement qui agiraient de manière compensatoire face au déclin sensoriel présent dans le vieillissement. Également, une plus grande vulnérabilité face à des déplacements involontaires du foyer attentionnel pourraient indiquer une possible dysfonction du RAV. En effet, puisque ce réseau est associé à la relocalisation automatique du regard vers des objets similaires à la cible, une dysfonction du réseau pourrait accroître la probabilité d'une capture attentionnelle erronée. Ces difficultés de l'attention sélective dans le vieillissement pourraient être sous-tendues par des modifications anatomiques et fonctionnelles importantes dans les régions frontopariétales qui constituent le RAV.

### **1.3.2 Modifications anatomiques des régions attentionnelles dans le vieillissement normal**

Diverses études ont démontré la présence de changements anatomiques prenant cours durant le vieillissement au sein de régions cérébrales impliquées dans l'attention sélective. Ces changements affectent les régions frontales et pariétales elles-mêmes, mais aussi leur connexion à l'encéphale complet.

#### **1.3.2.1 Modification des régions frontales et pariétales au cours du vieillissement**

Au cours du vieillissement, la matière grise diminuerait de manière linéaire (Galluzzi et al., 2008). Par contre, certaines régions connaissent une diminution plus rapide. C'est le cas entre autres des régions frontales, pariétales et du lobe temporal médian (qui inclut l'hippocampe et le cortex enthorinal), qui sont fréquemment rapportées comme étant les plus affectées par le vieillissement (Galluzzi et al., 2008; Maillet & Rajah, 2013; Raz et al., 1997; Raz et al., 2005)

Lemaitre et al. (2012) ont observé que les régions préfrontales subissent au cours du vieillissement une réduction du volume cortical et de l'épaisseur corticale plus élevée que toute autre région cérébrale. En effet, cette diminution excède la diminution moyenne du cerveau au cours du vieillissement, illustrant donc une diminution plus importante de cette aire comparativement aux autres lobes cérébraux. Au niveau de l'épaisseur corticale, le lobule pariétal inférieur droit démontrait également une perte plus importante que la moyenne cérébrale. Tamnes et al. (2013) ont également étudié les diminutions de volumes de la matière grise durant le vieillissement, mais aussi au cours du développement de l'enfant vers l'âge adulte. Les résultats démontrent que l'ensemble du cortex subit une diminution plus importante au cours du développement que durant le vieillissement. Également, les lobes frontaux connaissent une diminution corticale qui est la moins affectée par le vieillissement, c'est-à-dire qu'elle se poursuit de manière presque constante durant le vieillissement et le développement. De manière intéressante, les réductions au niveau du lobe temporal médian sont plus importantes durant le vieillissement que pendant le développement. Ainsi, le rythme d'atrophie du lobe temporal médian s'accélère durant le vieillissement. Le lobe pariétal, particulièrement le lobe pariétal inférieur, connaît au contraire une des diminutions les plus élevée entre l'âge adulte et le développement, même si le lobe pariétal connaît tout de même dans le vieillissement une

diminution importante de ces régions (Lemaitre et al., 2012; Raz et al., 2005). Ainsi, les mécanismes affectant la diminution de la matière grise au niveau frontal, temporal et pariétal seraient différents puisque l'on noterait une réduction très importante au niveau frontal prenant cours dès l'enfance, une diminution du lobe pariétal qui ralentit après l'âge adulte et une atrophie temporale qui s'accélère dans le vieillissement.

### **1.3.2.2. Modification de la connectivité anatomique intrahémisphérique et interhémisphérique entre les régions frontales et pariétales dans le vieillissement**

Il est également rapportée que la matière blanche est diminuée dans le vieillissement (Bennett & Madden, 2014 pour une revue). Cette dernière serait affectée de manière hétérogène au cours du vieillissement normal, avec une période de relative préservation suivie d'une diminution accélérée plus tardive (Galluzzi et al., 2008). Comme pour la matière grise, les faisceaux antérieurs reliant des régions préfrontales, tel que le faisceau supérieur longitudinal, le faisceau fronto-occipital inférieur, la capsule interne et le genou du corps calleux sont les principales affectées par cette diminution (Gunning-Dixon et al., 2009; Hakun et al., 2015; Salat et al., 2005), mais le lobe temporal connaît également une perte importante (Gunning-Dixon et al., 2009). Divers articles rapportent que la diminution de la matière blanche s'inscrit sur un gradient affectant davantage les aires antérieures alors que les régions plus postérieures seraient mieux préservées (Gunning-Dixon et al., 2009; Madden, Bennett, & Song, 2009; Sullivan, Adalsteinsson, & Pfefferbaum, 2006; Sullivan & Pfefferbaum, 2006). Notamment, les fibres sont davantage diminuées sur le versant antérieur que les fibres postérieures du corps calleux (Goh, 2011; Sullivan et al., 2006; Sullivan & Pfefferbaum, 2006; Sullivan, Rohlfing, & Pfefferbaum, 2010).

La connectivité structurelle (aussi parfois appelée la connectivité anatomique) utilise l'imagerie par diffusion, une technique permettant une mesure de l'intégrité micro-structurelle de la matière blanche ainsi que son orientation, pour quantifier l'interaction entre différentes régions cérébrales. Ainsi, une moindre connectivité structurelle représente une diminution de la densité de la matière blanche qui nuit à l'efficacité de l'interaction entre les régions cérébrales desservies par le faisceau. Globalement, il ressort que le vieillissement normal est associé à une diminution de la connectivité structurelle (Betzel et al., 2014; Zimmermann et al., 2016). Lorsque le cerveau est parcellé en modules de par l'activité fonctionnelle, la connectivité structurelle au sein des



modules fonctionnels serait plus élevée chez les individus âgés, mais moindres entre les modules fonctionnels (Zimmermann et al., 2016). De manière intéressante, le lobule pariétal inférieur droit aurait une connectivité structurelle plus élevée avec l'âge au sein de son module fonctionnel (Zimmermann et al., 2016), ce qui pourrait indiquer que cette région cérébrale a un rôle fonctionnel plus important au cours du vieillissement. Les analyses en connectivité structurelle sont également suggestives d'une plus grande vulnérabilité des régions préfrontales durant le vieillissement puisque les connexions à ce lobe sont moins distribuées sur l'ensemble du cortex chez les individus âgés (Meunier et al., 2009). Par contre, ces derniers présenteraient davantage de connexions au niveau postérieur et central, contribuant ainsi à une perte de centralité du lobe frontal (Meunier et al., 2009).

En résumé, les différents résultats suggèrent que les diminutions attentionnelles pourraient être en lien avec une diminution de la matière grise au niveau fronto-pariétal, ces mêmes régions qui composent le RAV et le RAD. Également, la diminution au niveau de la matière blanche et de la connectivité structurelle au niveau du faisceau longitudinal supérieur et du faisceau fronto-occipital inférieur soulève un dysfonctionnement possible entre les régions frontales et pariétales de ces réseaux fonctionnels. Par contre, le lobule pariétal inférieur connaît une augmentation de connectivité structurelle avec des régions partageant un grand degré de dépendance neuro-fonctionnelle. Puisque le lobule pariétal inférieur est une région importante dans le fonctionnement du RAV, cette augmentation peut indiquer que ce réseau subit d'importants changements au cours du vieillissement. Le corps calleux, qui permet un échange interhémisphérique important, est davantage affectée dans ses fibres frontales que pariétales. Ceci permet donc de supposer que les connections entre les aires pariétales bilatérales sont mieux préservées au cours du vieillissement que les connections interhémisphériques frontales.

En plus des modifications relatives au substrat neuroanatomique lors du vieillissement, de nombreuses études rapportent également des changements au niveau de l'activité cérébrale.

### **1.3.3. Modification neuro-fonctionnelle des réseaux RAV et RAD au cours du vieillissement**

De manière intéressante, une étude en neuroimagerie fonctionnelle rapporte que le niveau d'activation du RAD serait plus élevé chez des participants âgés lors d'une tâche de mémoire à

court terme en contexte d'une préservation de la performance comparativement à de jeunes adultes, ce qui suggère qu'une compensation neurofonctionnelle au sein du RAD prend cours durant le vieillissement (Kurth et al., 2016). Cette même étude a également observé que l'activité du RAV des individus âgés comparativement à celui de jeunes adultes serait moins affecté lorsque la charge en mémoire augmente ou lorsque des distracteurs sont présents. En effet, les jeunes adultes présentent davantage de fluctuations dans l'activité du RAV selon les caractéristiques de la tâche en cours. Face à ces résultats, Kurth et al. proposent que le RAD peut compenser des déficits en lien avec l'âge, alors que le RAV deviendrait dysfonctionnel. Ainsi, puisque RAV est impliqué dans la détection des stimuli hors du foyer attentionnel, un dysfonctionnement du RAV pourrait occasionner une plus grande vulnérabilité face aux stimuli distracteurs. Par contre, il est également possible que l'activité élevée au sein du RAD chez les participants âgés occasionne une plus grande vulnérabilité aux distracteurs puisque ce réseau est associé à la capture attentionnelle par des stimuli saillants sans liens avec la cible recherchée. Il n'est également pas exclu que la préservation des capacités endogènes durant le vieillissement soit engendrée par une altération du fonctionnement du RAV puisque ce réseau facilite la localisation de la cible de par les caractéristiques attendues de la cible. Ainsi, une moindre réactivité du RAV avec l'âge pourrait s'avérer être une forme de compensation permettant une préservation des capacités endogènes.

En résumé, ces travaux suggèrent que les difficultés attentionnelles soient occasionnées par un déficit lié à l'âge du RAV, mais davantage de données sont nécessaires afin de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse. De plus, comparativement au RAD, le RAV est moins fréquemment étudié en contexte de vieillissement (Madden, 2007). Des informations provenant d'imagerie cérébrale anatomique et fonctionnelle sont cohérentes avec les difficultés attentionnelles associées au vieillissement et fournissent quelques évidences supplémentaires.

### **1.3.4 Modifications de la connectivité fonctionnelle dans le vieillissement normal**

Le vieillissement normal est l'objet de plusieurs travaux visant à comparer la connectivité fonctionnelle des réseaux entre de jeunes adultes et des âgés. La plupart des études démontrent des diminutions du degré de connectivité fonctionnelle pour la majorité des réseaux fonctionnels, entre autre le RMD, le RAD, de Saillance et le réseau mnésique (Andrews-Hanna et al., 2007;

Betzel et al., 2014; Damoiseaux et al., 2008; Grady et al., 2016; Grady et al., 2010; He et al., 2014; La Corte et al., 2016; Tomasi & Volkow, 2012; Wu et al., 2011). Quelques-unes ne rapportent pas de diminution du degré d'intégration de la connectivité fonctionnelle avec l'âge. Notamment, le réseau somato-sensoriel et le réseau frontopariétal de contrôle partageraient davantage de connectivité fonctionnelle avec l'âge (Geerligts et al., 2014). Une préservation au niveau du réseau somato-sensoriel, du réseau visuel et du réseau de tâches positives ont été rapportée (Geerligts et al., 2015; Grady et al., 2010). Également, une augmentation dans le réseau du langage a été observée (Agarwal et al., 2016).

De plus, le niveau d'intégration de la connectivité fonctionnelle entre les régions éloignées sur l'axe antérieur/postérieur semble réduit avec l'âge, ce qui fait écho à la diminution des faisceaux neuraux de longues distances décrite précédemment. Il a ainsi été proposé que le vieillissement est caractérisé au niveau fonctionnel par une déconnexion des réseaux (« *Dysconnection Hypothesis* ») (Tomasi & Volkow, 2012). Cette déconnexion a été observée pour le RMD, le RAD (Andrews-Hanna et al., 2007; Tomasi & Volkow, 2012), le réseau frontopariétal de contrôle (« *Fronto-parietal control network* », Geerligts et al., 2015; Tomasi & Volkow, 2012) et le réseau cingulo-operculaire (Geerligts et al., 2015). De manière cohérente avec les analyses structurelles, les aires frontales semblent partager une moindre connectivité fonctionnelle envers les régions postérieures (Muller, Mérillat, & Jäncke, 2016). Bien que la connectivité fonctionnelle soit moindre chez les individus âgés, celle-ci n'est pas corrélée à l'âge ce qui suggère que différents facteurs autres que l'âge entrent en jeu, possiblement les facteurs de réserve cognitive (Geerligts et al., 2015). Également, plusieurs recherches ont rapporté une augmentation de la co-dépendance du signal neurofonctionnel entre les réseaux (Betzel et al., 2014; Geerligts et al., 2015), ce qui rappelle le phénomène de dédifférenciation postulant que les réseaux avec l'âge activaient moins spécifiquement diverses aires cérébrales. À noter que Gallen et al. (2016) ont observé que lorsque le participant âgé effectue une tâche, le niveau de ségrégation est moindre durant une tâche que lorsque la connectivité fonctionnelle est mesurée alors qu'il est au repos. Par contre, l'écart entre le repos et la tâche est beaucoup plus grand chez l'adulte âgé que le jeune adulte. Ceci suggère donc que la dédifférenciation observée alors que l'adulte âgé est au repos, comme c'est le cas de la grande majorité des études en connectivité fonctionnelle, est plus élevée que si le participant effectuait une tâche.

La plupart des recherches étudiant les changements de connectivité fonctionnelle en contexte du vieillissement se sont intéressés au RMD et quelques-unes ont porté sur les réseaux attentionnels, dont le RAD. À notre connaissance, une seule recherche en connectivité fonctionnelle a étudié le RAV. Betzel et al. (2014) ont utilisé l'analyse par composantes indépendantes pour comparer entre de jeunes adultes et des adultes âgés les niveaux de connectivité entre plusieurs réseaux fonctionnels. Les résultats démontrent que le réseau classifié comme RAV/Saillance présentait une courbe quadratique inversée où une augmentation du degré d'intégration de la connectivité prend place vers 30-40 ans et est suivie d'une diminution. Il est à noter que ce réseau a été décrit comme bilatéral et qu'il est possible que son analyse ait combiné deux réseaux fonctionnels distincts, le RAV et le réseau de la Saillance. Ainsi, leurs conclusions pourraient ne pas être spécifiques au RAV.

### **1.3.5 Modèles du vieillissement neuro-fonctionnel dans le vieillissement normal**

L'étude des changements neurofonctionnels en lien avec le vieillissement a résulté en plusieurs modèles expliquant divers phénomènes observés. Il faut souligner que la plupart des travaux sur lesquels se repose l'identification de ces phénomènes s'intéressent aux difficultés mnésiques liées à l'âge et peu aux capacités attentionnelles. Il demeure que ces modèles offrent un cadre intéressant pour l'exploration des impacts du vieillissement sur les processus attentionnels.

#### **1.3.5.1 Diminution de la spécialisation hémisphérique avec l'âge : Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults (HAROLD)**

En 2002, (Cabeza, 2002) rapporte une série d'études qui dénotent une activité cérébrale bilatérale chez des adultes âgés, alors que de jeunes adultes n'activent qu'un seul hémisphère dans le contexte d'une équivalence de performance entre les deux groupes aux tâches expérimentales. De plus, les résultats suggèrent que les individus âgés ayant une activité bilatérale performant de manière similaire à de jeunes adultes, tandis que la performance d'individus âgés ne recrutant qu'un seul hémisphère est moindre. À partir de ces observations, ce groupe introduit le modèle HAROLD (« *Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults* ») qui prédit que les individus âgés sollicitent bilatéralement l'encéphale durant la tâche afin de

maintenir leurs performances malgré l'avancée en âge. Ces résultats ont été réaffirmés suite à des travaux ayant fait usage de stimulation magnétique transcrânienne chez trois groupes de participants, l'un composé de jeunes adultes, l'autre d'adultes âgés performants et le troisième d'adultes âgés moins performants. Suite à l'inhibition de l'hémisphère supplémentaire, seuls les âgés performants subissent une diminution du score (Manenti, Cotelli, & Miniussi, 2011; Rossi et al., 2004). Ainsi, ces études suggèrent l'existence d'un lien de causalité entre la bilatéralisation de l'activité cérébrale et le maintien de la performance. Par contre, Berlingeri et al. (2013) ont évalué le modèle HAROLD en contexte de tâches mnésiques et langagières et concluent que la nature de la tâche et sa difficulté seraient des facteurs importants pour l'observation du phénomène HAROLD.

Certains auteurs proposent que cette bilatéralisation consiste en une dédifférenciation de l'activité cérébrale, c'est-à-dire que le cerveau vieillissant active des réseaux moins spécialisés (Goh, 2011; Grady et al., 1994; Li & Lindenberger, 1999). En effet, les individus âgés recrutent un nombre d'aires cérébrales plus élevées que les jeunes adultes et conséquemment chaque région est impliquée dans plus de réseaux (Grady, 2012). Cette dédifférenciation entraîne une moindre ségrégation entre les divers réseaux fonctionnels (Betz et al., 2014; Ferreira et al., 2016; Geerligts et al., 2015). Park et al. (2012) rapportent deux mécanismes pouvant causer la dédifférenciation. Premièrement, les neurones spécifiques au traitement d'une forme de stimuli deviendraient moins sensibles à ce type de stimuli avec le vieillissement. Une seconde possibilité pourrait être une augmentation de la sensibilité des neurones au traitement de stimuli qui ne sont pas à l'âge de jeunes adultes leur stimulus préférentiel. Dans leur étude, ils ont observé que les deux phénomènes étaient présents pour le traitement visuel; comparativement à de jeunes adultes, un groupe de neurones spécialisés dans le traitement des visages démontraient chez des individus âgés plus d'activité pendant le traitement d'images de maisons et une moindre activité pour le traitement des visages. Selon l'hypothèse de la dédifférenciation, le recrutement supplémentaire causerait une augmentation du bruit neural dans le cerveau vieillissant et serait responsable de la plus grande hétérogénéité au niveau de la performance entre les personnes âgées (Christensen et al., 1999). La dédifférenciation est souvent perçue alors comme un phénomène représentant une perte d'efficacité au niveau neural et donc affectant négativement la performance (Maillet & Rajah, 2013; Stern, 2009).

Peu d'études ont rapporté le phénomène HAROLD ou encore de dédifférenciation dans le contexte de l'attention sélective. Cabeza et al. (2004) ont décrit que les processus attentionnels sont bilatéraux chez les individus âgés alors que les jeunes adultes n'activent qu'un seul hémisphère. Par contre, lors de cette étude, les participants devaient simplement détecter l'apparition d'un stimulus en l'absence de distracteurs. Ainsi, le stimulus peut être repéré sans que ses caractéristiques ne soient connues, ce qui permet de supposer que les mécanismes spécifiques de l'attention sélective tels que ceux supportés par le RAV et le RAD n'étaient pas sollicités durant cette tâche. Également, (Beume et al., 2015) ont utilisé une tâche expérimentale durant laquelle les participants rapportaient si un stimulus simple apparaissait dans l'hémichamp visuel gauche, droit, bilatéralement ou s'il était absent en l'absence de stimuli distracteurs. Au cours de cette étude, l'activité cérébrale du carrefour temporo-pariétal des participants âgés était plus bilatérale que les jeunes adultes. Bien que le carrefour temporo-pariétal soit une région importante pour le RAV, les conclusions de cette étude ne s'appliquent possiblement pas au RAV puisque le paradigme expérimental ne créait pas de situations de disparités entre l'environnement et les attentes, par exemple l'apparition de distracteurs ou la présence d'indices permettant de prédire la localisation de la cible. Ainsi, les processus cognitifs supportés par le RAV ne semblent pas avoir été sollicités par cette tâche et il demeure difficile de conclure si la bilatéralisation de l'activité au niveau du carrefour temporo-pariétal représente un changement propre à ce réseau.

### **1.3.5.2 Réorganisation intrahémisphérique: Posterior Anterior Shift in Aging (PASA)**

Alors que le modèle HAROLD se focalise sur les changements interhémisphériques liés à l'âge, le modèle PASA (« *Posterior Anterior Shift In Aging* ») s'intéresse à la réorganisation intrahémisphérique (Davis et al., 2008). (Grady et al., 1994) ont rapporté qu'un groupe de jeunes adultes et d'adultes âgés recrutent davantage les aires postérieures du cerveau lors d'une tâche visuelle. Par contre, le groupe âgé démontre moins d'activité au niveau des aires postérieures que les jeunes et il active de manière supplémentaire les régions antérieures. Puisque le niveau de performance était similaire entre les deux groupes, il fut supposé que les individus âgés compensaient une perte d'efficacité des aires occipitales par le recrutement de zones antérieures.

Alternativement, le modèle CRUNCH (« *Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis* », (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008) stipule que cette suractivation frontale

survient à tout âge lorsque des personnes font face à une épreuve plus complexe. Ainsi, selon ces auteurs, l'effet rapporté par le modèle PASA serait présent chez les individus âgés puisque ce groupe ressent davantage de difficulté à effectuer la tâche, ce qui occasionne une suractivation frontale. Ces auteurs argumentent également que les recherches où le phénomène PASA a été observé usent d'une tâche expérimentale simple. Lors de cette étude comprenant une tâche complexe, ils ont démontré que de jeunes participants adultes présentent une activité préfrontale, tandis que les volontaires âgés ne sollicitent pas davantage les aires préfrontales et parallèlement le niveau de performance de ces derniers devint inférieur aux jeunes adultes. Donc, face à une tâche simple, les participants âgés recrutent plus rapidement les aires préfrontales que les jeunes individus pour accomplir la tâche, mais lorsque cette tâche devient plus complexe, ils ne peuvent alors plus s'adapter et le niveau de performance diminue. Par exemple, Kennedy et al. (2015) ont analysé l'activité cérébrale de 316 individus dont l'âge variait entre 20 et 89 ans alors qu'ils effectuaient une tâche de catégorisation sémantique simple ou complexe. Une avancée en âge était associée, en situation de tâche simple, à plus d'activation au sein des régions également activées par les jeunes adultes. De plus, un nombre de régions cérébrales additionnelles étaient recrutées et leur niveau d'activité dépendait également de l'âge. Lorsque la tâche était complexe, l'activité métabolique de certaines régions cérébrales chez les jeunes adultes était augmentée, alors que cette modulation n'a pas été observée dans ces régions pour les individus âgés. L'hypothèse issue de ces résultats est que certaines régions ne sont plus en mesure d'augmenter leur niveau d'activité puisqu'elles atteignent plus rapidement avec l'âge l'apogée de leur activité.

Comme pour le modèle HAROLD, la plupart des études ayant inspiré sur le modèle PASA ont investigué la sphère mnésique et peu ont exploré ce phénomène en contexte attentionnel (Hommet et al., 2008). En général, il ressort que les tâches attentionnelles suscitent chez des individus âgés plus d'activité fonctionnelle au niveau des lobes frontaux (Dumas, 2015). Une récente recherche (Ansado, Monchi, et al., 2013) a observé un tel phénomène lors d'une tâche d'attention sélective durant laquelle les participants devaient repérer une lettre cible parmi plusieurs lettres. Pour les volontaires âgés, un signal BOLD est présent dans les régions fronto-pariétales, alors que les jeunes adultes recrutent davantage les aires pariéto-occipitales. Ces résultats sont donc compatibles avec un phénomène PASA pour les processus attentionnels dans le vieillissement. Par contre, la méthodologie usée durant de cette étude ne permettait pas de caractériser des changements spécifiques du RAV.

### 1.3.5.3 Le principe de la Réserve Cognitive

Le concept de réserve cognitive fait référence à l'ensemble de facteurs contribuant à l'hétérogénéité interindividuelle des symptômes manifestés suivant une insulte neurologique telle qu'une maladie neurodégénérative (Cheng, 2016; T. Li et al., 2016; Qiu et al., 2001; Stern, 2009). En effet, l'encéphale des individus présentant un facteur de réserve élevé peut présenter les attritions neurobiologiques typiquement associé à une maladie sans que des déficits cognitifs soit apparents au niveau comportemental. Par contre, chez les individus avec un haut facteur de réserve cognitive, la venue des manifestations comportementales d'une maladie neurodégénérative était associée à un pronostic plus défavorable puisque le déclin cognitif était plus rapide (Cheng, 2016; Stern, 2009; Tucker & Stern, 2011). Suite à cette observation, il est supposé que la réserve cognitive représente une forme de compensation qui permet de retarder l'apparition des symptômes cognitifs sans permettre de ralentir la progression de la maladie (Cheng, 2016; Tucker & Stern, 2011). Ainsi, lorsque les symptômes comportementaux apparaissent, l'individu ayant un haut facteur de réserve est d'un point de vue neurobiologique plus avancé dans les stades de la maladie et conséquemment l'ampleur des déficits cognitifs sera plus importante qu'un individu faible en réserve cognitive qui manifeste des symptômes dès les premières altérations neurologiques. Ce phénomène n'est pas sans rappeler le modèle CRUNCH, où une compensation sous forme de suractivation neurofonctionnelle permettait aux individus âgés de maintenir un niveau de performance égale, mais que lorsque la tâche se fait plus difficile, la performance et le niveau d'activation cérébrale chute tous deux.

Plusieurs facteurs contribuant à la réserve cognitive sont investigués et les plus mesurés sont le quotient intellectuel et le niveau d'éducation (Tucker & Stern, 2011 pour une revue de la littérature). Il a été observé que les individus âgés avec un haut niveau d'éducation seraient moins à risque de développer la maladie d'Alzheimer (Qiu et al., 2001). Également, Santarnecchi, Rossi, & Rossi (2015) ont effectué des simulations de lésions neurologiques à l'aide d'analyses graphothéoriques chez des individus avec différent niveau de QI et leurs résultats suggèrent que les individus avec le QI le plus élevé sont davantage résilient aux lésions neurologiques. De manière cohérente, chez des personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer et dont le niveau de sévérité de la maladie est contrôlé entre les participants, les individus ayant un quotient intellectuel plus élevé (Alexander et al., 1997) ou un niveau d'éducation plus élevé (Kempainen et al., 2008; Stern et al., 1995) présentaient davantage d'anomalies métaboliques.



Ainsi, les individus ayant un niveau de réserve cognitive plus élevé présentaient des insultes neurobiologiques plus sévères, mais démontraient des niveaux de performances similaires à des individus ayant moins de réserve et des lésions plus légères. Bien que le mécanisme associant le QI ou l'éducation à la prévention de la maladie neurodégénérative demeure obscur, il est possible que ces facteurs influencent la morphologie de l'encéphale pour lui permettre de davantage résister à la maladie. Par exemple, le QI mesuré à l'âge de 11 ans corrèle avec la diffusivité de la matière blanche à l'âge de 80 ans (Shenkin et al., 2003) et un niveau d'éducation plus élevé était associé à une préservation de la matière grise dans le cortex cingulaire antérieur gauche (Rzezak et al., 2015).

La plupart des études mesurent la réserve cognitive en utilisant un index qui regroupe à la fois des mesures de QI, le nombre d'années d'éducation, mais aussi le type d'emploi, les types d'activités de loisirs et la participation à des activités sociales (Tucker & Stern, 2011). Cependant, tous ces facteurs ne sont pas indépendants et s'influencent mutuellement (Robertson, 2013; Tucker & Stern, 2011). Notamment, le QI est affecté par le nombre d'années d'éducation (Ceci & Williams, 1997) et les individus s'occupant à diverses activités intellectuelles sont aussi fréquemment physiquement actifs (Robitaille et al., 2014) ce qui représente également un facteur de protection contre la maladie neurodégénérative (Cheng, 2016).

En parallèle au niveau d'éducation et du QI, il a été suggéré que la nature des activités faites au courant d'une vie pourrait affecter le vieillissement et donc la réserve cognitive. Par exemple, la taille de l'hippocampe postérieur droit variait selon le nombre de mois d'expérience d'un chauffeur de taxi (Maguire et al., 2000; Maguire, Woollett, & Spiers, 2006). De manière similaire, des études comparant des joueurs expérimentés de Baduk, un jeu semblable aux échecs, à des néophytes (B. Lee et al., 2010) a révélé des différences structurelles au niveau du cerveau. Une autre étude a entraîné des participants jeunes et âgés à explorer un espace virtuel, ce qui fut associé à un maintien de la masse de l'hippocampe comparativement à un groupe contrôle qui n'effectuait que de la marche (Lövdén et al., 2012). De manière intéressante, cette même tâche a révélé une augmentation de l'épaisseur corticale au niveau du lobule paracentral gauche et du precuneus gauche seulement pour les jeunes adultes (Wenger et al., 2012). T. Li et al. (2016) ont effectué des entraînements cognitifs à des individus âgés pendant 3 mois à raison de deux heures par semaines. Un an après le début de l'entraînement, les participants entraînés ont présentés une moindre bilatéralisation de l'activité cérébrale fonctionnelle, moins de

changements au niveau de la matière grise et finalement une amélioration au niveau cognitif pour la mémoire et l'attention. Il serait même possible que la littéracie financière soit associée à un âge plus avancé à une meilleure diffusivité de la matière blanche (Han et al., 2016). Ainsi, ces études sont suggestives que la pratique d'une activité cognitive peut altérer la structure neurobiologique de diverses façons et certaines suggèrent que ces activités pourraient même participer à ralentir la diminution corticale observée au cours du vieillissement. Donc, les activités cognitives effectuées au cours d'une vie seraient un facteur important à considérer pour la réserve cognitive.

Par contre, lorsque l'activité cognitive est mesurée en dehors d'un paradigme d'intervention, notamment de manière rétrospective, les résultats entre les études divergent quant à l'impact de ces activités sur l'encéphale (Cheng, 2016 pour une revue de la littérature). Par exemple, une étude a observé une moindre perte du volume au niveau de l'hippocampe (Valenzuela et al., 2008) chez des individus étant cognitivement actifs et une autre étude n'a relevé aucune différence au niveau de la morphologie cérébrale entre un groupe actif et inactif (Vaughan et al., 2014). Cette disparité est possiblement due à la grande pluralité d'activités qui suscitent toutes de manière hétérogène différents niveaux d'activité mentale (Cheng, 2016), ce qui entraîne une augmentation du niveau de bruit dans les mesures. Un recensement des revues de littératures scientifiques (Harrison et al., 2015) relèvent trois revues qui rapportent des effets positifs des activités de loisirs, et ce malgré un manque d'homogénéité dans les diverses études rapportées. Pour ce qui est de l'emploi, Harrison et al. rapportent qu'une revue de littérature et une méta-analyse rapportent des résultats contradictoires. En résumé, bien que les études démontrent qu'une plasticité neurale peut être engendrée par des activités de nature cognitives, les résultats quant à l'évaluation d'activités occupationnelles ou de loisirs au cours d'une vie sont plus modestes, possiblement en raison encore une fois de l'hétérogénéité des mesures utilisées.

Le modèle STAC-r (Reuter-Lorenz & Park, 2014) reprend plusieurs de ces éléments, notamment que plusieurs facteurs entrent en considération pour déterminer le niveau de performance cognitive au cours du vieillissement. Premièrement, face aux insultes neurologiques occasionnées par le vieillissement normal, le cerveau « échafaude » une compensation comportementale en utilisant un plus grand nombre de circuits neuraux, notamment les réseaux frontaux ou les aires homologues de l'autre hémisphère cérébral, en vue de maintenir une cognition normale. Ce modèle postule que les déterminants de la compensation sont formés à la

fois des capacités neurales du cerveau, mais aussi de facteurs d'enrichissements comprenant entre autres les facteurs de protections mentionnés précédemment (QI, niveau d'éducation, loisirs et emplois). Un élément novateur et intéressant de ce modèle est l'inclusion de facteurs nuisibles à la réserve cognitive, par exemple les facteurs de risques vasculaires (tabagisme, sédentarité) qui réduisent les capacités d'échafaudage.

En 2009, Stern a décrit le principe de réserve cognitive comme un concept d'ensemble qui inclut les modèles neurofonctionnels du vieillissement précédemment décrit comme sous-tendant la réserve cognitive. Ce cadre conceptuel propose l'existence d'une capacité individuelle quant à (1) l'efficacité et à la flexibilité d'un réseau spécifique pour effectuer une tâche précise et à (2) recruter des réseaux alternatifs lorsque les réseaux habituels sont défaillants. Cette capacité serait variable selon les facteurs de réserve cognitive que l'individu présente. Les capacités d'adaptation permettraient alors de compenser un déficit neural quantitatif. Il est donc proposé qu'un réseau puisse démontrer des changements dans son profil d'activation en réponse avec la difficulté d'une tâche (réserve neurale), ce qui est compatible avec les postulats du modèle CRUNCH. Cependant, lorsque ce réseau ne démontre plus la capacité de répondre adéquatement, le recrutement d'un réseau alternatif survient (compensation neurale).

Également, ce modèle prend en compte la différence de performance entre les adultes jeunes et âgés. Si les profils d'activations diffèrent entre groupes et que la performance est similaire, il s'agit d'une réorganisation fonctionnelle ayant permis une compensation comportementale. Alors, les résultats correspondent au modèle PASA ou HAROLD selon le profil de l'activation cérébrale. Si le niveau de performance diverge, il pourrait s'agir de différenciation ou encore d'altérations fonctionnelles visant à maintenir la performance. Cette dernière possibilité correspond aux situations où les individus âgés performant significativement moins bien comparativement aux jeunes adultes, mais présentent tout de même des niveaux de performances acceptables.

Le principe de Réserve Cognitive de Stern en contexte attentionnel fut exploré par Ansado au cours de deux études. Lors d'une tâche attentionnelle sélective, les résultats d'une première recherche ont rapporté que lorsque la complexité à la tâche augmentait, les participants âgés et jeunes démontrent davantage d'activité cérébrale dans les zones postérieures alors que seul le groupe âgé recrute de manière supplémentaire les régions antérieures (Ansado, Monchi, et

al., 2013). Ainsi, ce groupe utilise à la fois la réserve neurale et la compensation neurale. De manière similaire, Eich et al. (2016) rapportent que durant une tâche attentionnelle, les individus âgés recrutent des régions du RAD plus précocement que les jeunes (réserve neurale), mais que le RAV est également suscité chez les âgés ce qui n'est pas le cas des jeunes adultes (compensation neurale). La seconde étude d'Ansado employait une tâche expérimentale similaire, mais cette fois-ci requérant un processus sémantique additionnel, seul un mécanisme de compensation neural s'intéressant aux aires préfrontales est observé (Ansado et al., 2012). Dans chacune de ces deux études, les participants âgés performant significativement plus lentement et commettent plus d'erreurs. Par contre, les adultes âgés ont un taux de précision supérieur à 80% et ils répondent moins d'une seconde plus lentement. Alors, selon le principe de Réserve Cognitive, cette différence comportementale correspond à une modification de l'activité cérébrale permettant le maintien d'un niveau de performance fonctionnel. Au final, l'impact différent du vieillissement sur les processus cognitifs sollicités durant les deux tâches expérimentales suggère que la nature des processus cognitifs influence les types de mécanismes neuronaux impliqués dans la compensation.

Enfin, les travaux menés dans le laboratoire d'Ansado et al. (2012; 2013) suggèrent qu'il devient important de considérer l'impact qu'amènent différents processus cognitifs sur les changements neurofonctionnels observés au cours du vieillissement. Également, (Ansado, Marsolais et al., 2013) rapportent que des tâches langagières suscitent chez des adultes âgés des activations cérébrales moins étendues et moins intenses même s'ils performant à ces tâches aussi bien que de jeunes adultes. De plus, les différents modèles proposent que des changements neurofonctionnels peuvent survenir à la fois sur le versant intrahémisphérique et interhémisphérique.

## **1.4 Objectifs et hypothèses**

En somme, la majorité des études menées sur le vieillissement de l'attention sélective suggèrent que les déficits attentionnels observés pourraient être associés à des changements au niveau des réseaux fonctionnels qui sous-tendent ces processus, c'est-à-dire le RAV et le RAD. En effet, de nombreuses études rapportent des altérations au niveau comportemental, anatomique, fonctionnels et de la connectivité fonctionnelle pour ces réseaux. Pour le RAD, il a été observé que les individus âgés sont aussi capables que de jeunes adultes d'utiliser des

caractéristiques connues de la cible pour la repérer parmi des distracteurs, ce qui peut indiquer une préservation comportementale de ce réseau (Madden, 2007). De plus, ce réseau connaît une augmentation du signal neurofonctionnel (Kurth et al., 2016), possiblement afin de compenser à la fois la réduction fronto-pariétale de la matière grise (Lemaitre et al., 2012; Tamnes et al., 2013), la diminution au niveau de la matière blanche du faisceau longitudinal supérieur (Hakun et al., 2015) et la moindre connectivité fonctionnelle (Betz et al., 2014; Damoiseaux et al., 2008). En ce qui concerne le RAV, plusieurs études suggèrent que ce réseau est également affecté par des diminutions au niveau de la matière grise et de la matière blanche. Par contre, ce réseau ne présente pas une augmentation de l'activité cérébrale, mais il semble plutôt que son activité chez les individus âgés s'adapte moins aux changements de la tâche que les jeunes adultes (Kurth et al., 2016). De plus, les individus âgés sont plus facilement distraits par des cibles saillantes (Madden et al., 2014; Whiting et al., 2005), ce qui pourrait être tributaire d'un dysfonctionnement au niveau du RAV (Kurth et al., 2016). Bien que l'impact du vieillissement sur l'intégration du RAD ait été investigué à plusieurs reprises à l'aide de la connectivité fonctionnelle, à notre connaissance une seule étude a pour l'instant été menée pour étudier de cette façon le RAV. Au cours de cette étude, Betz et al. (2014) ont mesuré la connectivité fonctionnelle au sein d'un réseau bilatéral partageant des régions communes au RAV qu'ils ont appelés le RAV/Saillance. Tel que mentionné précédemment, il est possible que leurs résultats ne soient pas spécifique au RAV. De plus, cette étude ne s'est pas intéressée aux aspects intra et interhémisphériques de la connectivité fonctionnelle de ce réseau, malgré qu'une étude menée en neuroimagerie a démontré que le RMD subit des altérations au niveau intrahémisphérique qui se manifeste par une diminution de la connectivité fonctionnelle entre les régions antérieures et postérieures (Andrews-Hanna et al., 2007). Un phénomène similaire a été observé pour le RAD, où la dépendance fonctionnelle entre les régions frontales et pariétales diminue avec le vieillissement (Tomasi & Volkow, 2012).

L'objectif général de la thèse, sous forme d'articles, est par conséquent d'examiner les effets du vieillissement sur l'intégration du RAV en dissociant les dimensions intrahémisphérique (régions frontales *vs.* pariétales) et interhémisphérique (fronto-pariétales gauche *vs.* fronto-pariétales droite) du RAV à l'aide de la connectivité fonctionnelle. Pour ce faire, l'utilisation des méthodes de connectivité fonctionnelle sur des données d'activation sera privilégiée. L'intérêt de cette méthode est de pouvoir isoler du signal neurofonctionnel

l'interaction de l'activité cérébrale entre les régions qui composent le RAV. Le degré de connectivité fonctionnelle sera également mis en relation avec la performance obtenue lors de la réalisation d'une tâche d'attention sélective qui sollicite le RAV.

### 1.4.1 Étude 1

L'objectif de la première étude est de mesurer et de comparer le niveau de connectivité intrahémisphérique au sein du RAV entre des adultes jeunes et âgés en ciblant les régions antérieures et postérieures du réseau. Le degré d'intégration de la connectivité fonctionnelle du RAV sera comparé à celui du RMD qui a été plus étudié et qui présente une réduction du degré de connectivité fonctionnelle au cours du vieillissement (Betz et al., 2014; Damoiseaux et al., 2008; Geerlings et al., 2015; Grady et al., 2010; Tomasi & Volkow, 2012).

En ce qui concerne le niveau d'intégration intrahémisphérique entre les régions antérieures (*i.e.* gyrus frontal moyen droit, gyrus frontal supérieur médial droit, insula antérieur droit) et postérieures (*i.e.* lobule pariétal inférieur et supérieur droits, gyrus temporal moyen droit, hippocampe droit et crus I gauche), nous nous attendons à ce que le RAV connaisse des modifications importantes de l'intégration de la connectivité fonctionnelle sur l'axe antéro-postérieure au cours du vieillissement normal. Nous prédisons que le degré d'intégration de la connectivité sera plus élevé chez les âgés dans le RAV. En effet, il a été observé au niveau de l'activité neurofonctionnelle de ce réseau s'adapte moins aux tâches (Keith et al., 2016), ce qui pourrait signifier qu'il analyse et partage plus d'information alors qu'il est inhibé chez de jeunes adultes. Cette activité pourrait donc occasionner chez des individus âgés une plus grande connectivité fonctionnelle que pour de jeunes adultes.

En ce qui concerne plus spécifiquement l'intégration des régions antérieures entre elles (*i.e.* gyrus frontal moyen droit, gyrus frontal supérieur médial droit, insula antérieur droit) et l'intégration des régions postérieures entre elles postérieures (*i.e.* lobule pariétal inférieur et supérieur droits, gyrus temporal moyen droit, hippocampe droit et crus I gauche), il est attendu que la connectivité fonctionnelle au sein des régions antérieures soit affectée différemment par le vieillissement que pour les régions postérieures. De manière cohérente avec une étude rapportant une diminution de la centralité des régions antérieures chez des individus âgés (Muller, Mérillat, & Jäncke, 2016; Meunier et al., 2009; Sun et al., 2009), nous nous attendons à ce que le degré de connectivité fonctionnelle soit plus faible entre les régions antérieures du RAV.

Afin de tester ces hypothèses, nous avons administré une tâche d'attention sélective à des groupes de participants adultes jeunes et âgés lors d'une séance en IRMf. Les données d'activation utilisées proviennent de données acquises précédemment dans notre laboratoire (Ansado, Monchi, et al., 2013; Ansado et al., 2012). Les participants recrutés ont effectué une évaluation cognitive sommaire ayant pour but d'exclure des individus présentant des difficultés cognitives atypiques pour leur âge, particulièrement au niveau de l'attention. La batterie de tâches comprenait des mesures attentionnelles, exécutives, de mémoire de travail et de fonctionnement cognitif global (voir Annexe 1). Durant ces études, les participants ont procédé à la recherche d'une lettre cible parmi des lettres distractrices (voir Annexe 2 et 3 pour une description des tâches).

La performance à la tâche a été comparée entre les groupes. D'une part, la performance à la tâche expérimentale devrait être inférieure, tant au niveau du temps de réaction que du taux de bonnes réponses, pour les participants âgés.

Le réseau RAV a été identifié en utilisant les algorithmes d'analyse par composantes indépendantes pour chaque groupe et seulement les régions communes aux deux cartes spatiales ont été sélectionnées. Ensuite, les régions furent réparties selon leur localisation sur l'axe antérieur/postérieur, c'est-à-dire les régions préfrontales et insulaires (*i.e.* gyrus frontal moyen, gyrus frontal supérieur médial et insula antérieur) *vs.* pariétales et temporales (*i.e.* lobule pariétal inférieur et supérieur, gyrus temporal moyen, hippocampe et crus I), et le degré de connectivité fonctionnelle fut comparé entre groupes pour ces deux regroupements de régions. Finalement, la performance à la tâche a été corrélée avec les valeurs de connectivité fonctionnelle afin de déterminer si certains aspects de la performance pouvaient être associés à une augmentation ou une réduction du degré d'intégration de la connectivité fonctionnelle dans certaines régions cérébrales. Il était attendu qu'une augmentation du degré de connectivité fonctionnelle soit associée à une meilleure performance.

## 1.4.2 Étude 2

Alors que le premier article vise à investiguer les effets de l'âge sur la connectivité intrahémisphérique du RAV, le second s'intéresse aux changements interhémisphériques.

L'objectif de la seconde étude est de mesurer et de comparer le niveau de connectivité inter-hémisphérique au sein du RAV entre des participants adultes jeunes et âgés en ciblant les régions du RAV dans l'hémisphère gauche (*i.e.* lobule inférieur et supérieur du pariétal droit, cortex cingulaire moyen, gyrus temporal moyen et inférieur, hippocampe, lobule paracentral, gyrus frontal supérieur, insula antérieur, thalamus, pont du tronc cérébral) et l'hémisphère droit (*i.e.* lobule pariétal inférieur, gyrus temporal supérieur, gyrus frontal moyen et supérieur). En effet, bien que le réseau RAV soit davantage latéralisé dans l'hémisphère droit, certaines régions homologues situées dans l'hémisphère gauche, notamment le pariétal inférieur gauche (Chica, Bartolomeo, & Lupiáñez, 2013; Doricchi et al., 2010; Geng & Vossel, 2013; Hahn et al., 2006; R. Li et al., 2012), participent également au traitement de l'information.

De nombreux travaux suggèrent des modifications de l'équilibre inter-hémisphérique et de la latéralisation neurofonctionnelle avec l'âge. Certaines études menées en neuroimagerie ont montré une bilatéralisation de l'activité cérébrale dans le vieillissement pour aider à la réalisation de la tâche (Cabeza, 2002). En effet, en contexte de tâches motrices, les individus âgés performant mieux lorsque l'inhibition interhémisphérique est faible, alors que de jeunes adultes performant mieux si l'inhibition interhémisphérique est plus élevée (Fling et al., 2011). Également, les individus âgés bénéficient d'une présentation visuelle bilatérale plutôt qu'unilatérale lors d'appariement sémantique de mots (Davis et al., 2012) et de visages (Davis & Cabeza, 2015). Durant ces tâches, le gain de performance entre ces conditions est associé à la connectivité fonctionnelle interhémisphérique. Dans cette perspective, il est attendu que les réseaux attentionnels, dont le VAN connaissent également des modifications de l'équilibre inter-hémisphérique au cours du vieillissement, pouvant ainsi se traduire par une modification de la connectivité inter-hémisphérique au sein du VAN.

Concernant la latéralisation du réseau, on s'attend également à des changements reliés à l'âge. Les travaux de Chokron ont montré que les individus âgés répondent plus rapidement lorsque le traitement attentionnel sélectif s'intéresse à des stimuli situés à l'hémichamp gauche, alors que les participants jeunes sont avantagés lorsque ces stimuli sont présentés dans l'hémichamp droit (Chokron, Helft, & Perez, 2013). Ces résultats suggèrent ainsi que les processus attentionnels subissent des changements interhémisphériques favorisant l'analyse de l'information lorsqu'elle est positionnée dans l'hémichamp gauche, donc analysé par l'hémisphère droit.



Ainsi, le RAV pourrait présenter des altérations liées à l'âge quant à l'interaction des deux hémisphères. Nous postulons que le RAV est davantage latéralisé auprès d'une population âgée comparativement à de jeunes adultes. Un tel phénomène de latéralisation dans le vieillissement normal n'a, à notre connaissance, jamais été observé précédemment dans l'étude du vieillissement, mais quelques données supportent cette hypothèse.

En vue d'évaluer notre hypothèse, nous avons réutilisé la procédure expérimentale décrite dans l'Étude 1 avec quelques adaptations. Tout d'abord, un plus grand échantillon fut inclus, particulièrement pour le groupe des participants âgés afin d'augmenter la puissance statistique. Ces individus proviennent d'une seconde vague de recrutement et utilisaient un protocole et un matériel d'expérimentation en tout point identique à ce qui avait été utilisé pour les autres participants. Au moment des analyses et de la rédaction du premier article, les données de cet échantillon n'étaient pas disponibles. La méthodologie d'analyse pour cet article a également été modifiée puisque celle utilisée précédemment n'avait pas révélée de régions hémisphériques gauches communes aux deux groupes. Alors, nous avons sélectionné le réseau identifié avec l'analyse par composantes indépendantes pour les jeunes adultes seulement et l'avons appliqué aux participants âgés. Les régions résultantes furent divisées selon leur localisation sur l'hémisphère gauche/droit et le degré de connectivité fonctionnelle pour ces groupes de régions fut comparé entre les groupes. De plus, la tâche contrôle (Annexe 3) fut également investiguée afin de déterminer si une épreuve connexe mais ne suscitant pas les mêmes processus cognitifs affecterait de manière similaire le RAV. Finalement, la performance à la tâche a également été comparée entre les groupes puis fut corrélée aux valeurs de connectivité afin de constater si une association entre la connectivité et la performance était présente. De manière cohérente avec la littérature, il est attendu que la performance à la tâche expérimentale sera moindre pour les participants âgés pour le temps de réponse ainsi que le taux de bonnes réponses. Pour la tâche contrôle, nous supposons que le niveau d'intégration du RAV sera différent de la tâche expérimentale, mais que les individus âgés démontreront un niveau de co-dépendance du signal BOLD entre les régions de ce réseau plus élevé que les individus jeunes. Les individus présentant un degré de connectivité fonctionnelle supérieur pourraient être ceux qui performant le mieux à la tâche expérimentale.

## Chapitre II – Article 1

### Increase of posterior connectivity in aging within the ventral attention network: a functional connectivity analysis using independent component analysis

Johnathan Deslauriers <sup>a,b,c</sup>, Jennyfer Ansado <sup>c</sup>, Guillaume Marrelec <sup>d</sup>, Jean-Sébastien Provost <sup>e</sup> & Yves Joanette <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Centre de Recherche, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal

<sup>b</sup> Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>c</sup> Université du Québec en Outaouais, Gatineau, Quebec, Canada

<sup>d</sup> Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, CNRS, INSERM, Laboratoire d'imagerie biomédicale, F-75013, Paris, France

<sup>e</sup> Helen Wills Neuroscience Institute, University of California, Berkeley

**\*Corresponding author.** Yves Joanette. Address: Centre de Recherche de l'Institut Universitaire en Gériatrie de Montréal, 4565 Queen-Mary Road, Montreal, Quebec, H3W 1W5, Canada. Tel.: +1 514-340-3540 #4003 Fax: +1514-340-3530  
E-mail address: [yves.joanette@umontreal.ca](mailto:yves.joanette@umontreal.ca)

Accepté pour publication dans *Brain Research* (*Brain Research*, 1657, 288–296.)

## Abstract

Multiple studies have found neurofunctional changes in normal aging in a context of selective attention. Furthermore, many articles report intrahemispheric alteration in functional networks. However, little is known about age-related changes within the Ventral Attention Network (VAN), which underlies selective attention. The aim of this study is to examine age-related changes within the VAN, focusing on connectivity between its regions. Here we report our findings on the analysis of 27 participants' (13 younger and 14 older healthy adults) BOLD signals as well as their performance on a letter-matching task. We identified the VAN independently for both groups using spatial independent component analysis. Three main findings emerged: First, younger adults were faster and more accurate on the task. Second, older adults had greater connectivity among posterior regions (right temporoparietal junction, right superior parietal lobule, right middle temporal gyrus and left cerebellum crus I) than younger adults but lower connectivity among anterior regions (right anterior insula, right medial superior frontal gyrus and right middle frontal gyrus). Older adults also had more connectivity between anterior and posterior regions than younger adults. Finally, correlations between connectivity and response time on the task showed a trend toward connectivity in posterior regions for the older group and in anterior regions for the younger group. Thus, this study shows that intrahemispheric neurofunctional changes in aging also affect the VAN. The results suggest that, in contexts of selective attention, posterior regions increased in importance for older adults, while anterior regions had reduced centrality.

**Keywords:** Aging, Ventral Attention Network, Functional Connectivity, Visual Selective Attention

### Highlights:

- The Ventral Attention Network has more functional connectivity in healthy seniors
- Age-related intrahemispheric changes were observed in the Ventral Attention Network
- Trends were found between functional connectivity changes and task performance

**Abbreviations:** VAN, Ventral Attention Network; DAN, Dorsal Attention Network; DMN, Default Mode Network; ICA, Independent Component Analysis.

# 1. Introduction

Because our environment contains hundreds of visual stimuli, it is impossible for the human brain to analyze them all at once. Instead, it relies on selective attention to focus only on stimuli that are relevant to the task at hand and ignore irrelevant or distracting stimuli. Tasks requiring selective attention activate numerous networks, including the Ventral Attention Network (VAN) (Maurizio Corbetta et al., 2008; Scalf et al., 2014; Vossel et al., 2012). The VAN allows us to direct our attention toward a stimulus that shares similar characteristics with the anticipated target, especially when the searched-for object appears somewhere unexpected (Bays, Singh-Curry, Gorgoraptis, Driver, & Husain, 2010; Chica et al., 2013; Maurizio Corbetta et al., 2008; Maurizio Corbetta & Shulman, 2011; Fox et al., 2006; Indovina & Macaluso, 2007; Macaluso & Doricchi, 2013). The VAN can also act as a circuit-breaker either to interrupt the detection process when the target is located or when our expectations are no longer in line with our environment (Parks & Madden, 2013; Scalf et al., 2014; Shulman et al., 2003). It has further been proposed that this network analyzes the features of stimuli on a trial-by-trial basis to judge their relevance to the ongoing task (Macaluso & Doricchi, 2013), which allows one to focus on features that help detect a target and inhibit those that do not. Thus, the VAN both mediates sensory-driven (bottom-up) target discovery by allowing detection in unexpected locations and also contributes to controlled (top-down) search by adjusting our expectations to our environment (Macaluso & Doricchi, 2013). Not surprisingly, neurological lesions in regions of the VAN have a severe impact on everyday functioning (Maurizio Corbetta & Shulman, 2011; Foldi et al., 2002; He et al., 2007; Ptak, 2012; Vecera & Rizzo, 2003). The VAN is a frontoparietal network that has been associated mainly with the right frontal and parietal regions of the human brain, including the temporoparietal junction and ventral prefrontal cortex (Corbetta et al., 2008; Fox et al., 2006; Hahn, Ross, & Stein, 2006; Kucyi, Moayedi, Weissman-Fogel, Hodaie, & Davis, 2012; Li et al., 2011; Shulman et al., 2010). Since frontal and parietal cortices are two of the most affected areas by healthy aging (N Raz, Gunning-Dixon, Head, Dupuis, & Acker, 1998), it is hardly surprising that selective attention processing declines with age.

It has been reported that healthy older adults perform slower and less accurately on selective attention tasks than young adults (Madden et al., 2014). However, not all attention

processes are equally affected in aging. Older adults benefit as much as if not more than younger adults from guiding cues (Geerligs, Saliassi, Maurits, Renken, & Lorist, 2014; Madden et al., 2014; Madden & Whiting, 2004; Müller-Oehring, Schulte, Rohlfing, Pfefferbaum, & Sullivan, 2013). On the other hand, older adults' attention is more easily captured by distracting stimuli (Geerligs et al., 2014; Porter et al., 2012; Whiting et al., 2007). These results have led many authors to believe that the top-down ability to direct attention based on prior information is preserved in aging, but the capacity to inhibit attention capture by distractors declines (D. J. Madden, 2007; Porter et al., 2012). This suggests that the VAN would become less efficient in aging as it would be less efficient in its ability to resist attentional capture towards distractors. Alternatively, it could be that the attentional processes of older adults could rely more heavily on the cognitive abilities supported by the VAN. In this case, a more active VAN could help to redirect the attention locus towards the target (Maurizio Corbetta & Shulman, 2002) but would increase the vulnerability to distractors (Shulman et al., 2003). However, the effects of aging on the VAN and how it could affect the detection of targets is not well known (Madden 2007) and as such there is a lack of behavioral data to support either hypothesis. Similarly, Chica et al. (2013) reported that studies showing vulnerability to distractors in aging had hitherto used experimental designs that did not differentiate between task-relevant and irrelevant distractors. Because the VAN reacts only to task-relevant distractors (Maurizio Corbetta et al., 2008; Maurizio Corbetta & Shulman, 2011; Geng & Mangun, 2011) even when task-unrelated distractors are highly salient (Kincade et al., 2005), it is impossible to determine whether the obtained results are caused by a dysfunction in this network or an inability to inhibit salient but task-irrelevant distractors. As such, to our knowledge, there are no data available about possible age-related changes that could specifically implicate the cognitive abilities supported by the VAN.

Some information can, however, be obtained from a number of fMRI studies. Ansado, Monchi, Deslauriers et al. (2013), for example, have reported an age-related increase in BOLD signal in regions comprised within the VAN following a change in attention load. In this study, BOLD signals were compared between younger and older adults during a selective attention task with two attentional load levels (low-load vs. high-load condition). At a low attentional load condition, younger adults had higher metabolic activity in the occipital lobe when compared to older adults, while the latter had higher activity in prefrontal regions. When the task demand

were high, then both groups showed an additional increase in activations of parietal regions, thus suggesting that these regions had an important contribution in mediating task difficulty. This study suggests that younger adults engage a parieto-occipital network during the task, whereas older adults would rather engage a frontoparietal network. While that study was a promising first step in examining functional variation of the frontoparietal network due to age, it remains unclear how the different regions of the VAN are affected since task-related paradigms do not quantify the relationship between the network's regions or how these relations differ in different age groups. Such a refinement in describing the changes in the involvement of the different regions of the VAN is part of the goals of the present study.

Unlike task-related paradigms, functional connectivity techniques can quantify relations between regions of functional networks by correlating their activity and then compare these connectivity ratios between groups. Functional connectivity has been used to study attention networks (Bastin et al., 2012; Betzel et al., 2014; Chou et al., 2013; Damoiseaux et al., 2008; Fox et al., 2006; Sun, Tong, & Yang, 2012; Ystad et al., 2011), and age-related changes have been found. For instance, Geerligs et al. (2014) compared connectivity measures for different functional networks in young and older adults and found similar connectivity in an attention network, the Dorsal Attention Network (DAN), and higher connectivity between a cognitive-control network and a somatomotor network for older adults. Furthermore, elderly participants with the highest connectivity between the latter two networks achieved task performance levels similar to those of the younger adults. As such, these results suggest that there is an age-related neurofunctional modification in attention processes that are linked to cognitive performance. Attention networks were also found to be activated even when participants were not engaging in an attention task. (Wu et al., 2011) selected brain regions known to be hypoactive during attention tasks, which form the Default Mode Network (DMN), and examined their negatively correlated areas. The resulting areas formed a network composed of multiple attention networks, including the VAN. Correlation coefficients were then compared between groups and showed an overall decrease in connectivity during aging in this super-network and the DMN. Thus, these results imply that aging is characterized by lessened deactivation between attention networks, possibly including the VAN, and the DMN. However, to our knowledge, functional connectivity has never been used to specifically investigate age-related changes in the VAN.

Instead, numerous studies have focused on the DMN. As mentioned above, the DMN is a large-scale system that is hypoactive during attention tasks and involves both anterior and posterior regions. This network has been linked to mental states such as remembering, planning and mental visualization (Andrews-Hanna, 2012; Buckner et al., 2008; Spreng, 2012). To assess changes in aging, Andrews Hanna et al. ((Andrews-Hanna et al., 2007) examined correlations between regions of the DMN in groups of younger and older adults and concluded that correlations within the network were decreased in the older group. Furthermore, the integrity of connectivity between anterior and posterior regions also decreased, suggesting that an anterior-posterior disconnection occurs in aging. Similar results were obtained by (Tomasi & Volkow, 2012)), who found decreased connectivity in distant but functionally connected regions in both the DMN and the DAN for older participants. Also, (Sun et al., 2012) found that older adults' frontal regions occupy a less central position in functional networks when compared to younger adults. Thus, it could be expected that the VAN may undergo age-related intrahemispheric changes in connectivity, a change that could be different for the anterior and posterior regions of this network.

This study aims to investigate age-related alterations of interaction between regions of the VAN, both for the whole network and also for anterior and posterior regions only. To do this, the NetBrainWork toolbox was used (<http://sites.google.com/site/netbrainwork/>), a set of functional connectivity algorithms that apply independent component analysis (ICA) to blood oxygenation level-dependent (BOLD) data sets to identify networks and quantify the BOLD signal correlation between regions. Previous studies have used ICA to identify multiple networks, including the DMN (Tomasi & Volkow, 2012) and the VAN (Bastin et al., 2012; Lee et al., 2012; Li et al., 2011; Li et al., 2012; Perlberg & Marrelec, 2008).

NetBrainWork's algorithms were applied to previously acquired data sets in which groups of healthy young adults and older adults were engaged in a selective attention task during fMRI acquisition (Ansado et al., 2012). Thus, it compared the VAN's functional connectivity between groups. We also divided the VAN into anterior and posterior regions for both groups in order to assess possible anterior/posterior connectivity changes. In our experimental framework, we chose to acquire BOLD signals while participants were performing a selective attention task. This was done to solicit the attention networks more intensively and provide more homogeneity in the task, given that brain activity during the resting state is highly heterogeneous between

participants (Allen et al., 2012). Furthermore, it allowed us to correlate performance on the task with connectivity in the chosen networks. Task performance is assessed by means of response time and accuracy. Another goal is to demonstrate that not all functional networks are affected equally by aging. To do so, we will compare our findings regarding the VAN to another network, the DMN.

In accordance with previous work that highlighted an task-related increase in activation in regions of the VAN, we expected that healthy older adults would show higher functional connectivity in the VAN (Ansado, Monchi, Deslauriers, et al., 2013). We also expected that the anterior regions of the VAN would show less functional connectivity in older adults. Regarding the DMN, it was expected that younger adults would have higher functional connectivity than older ones, which would be consistent with previous studies.

## **2. Results**

### **2.1 Behavioral results**

An independent-samples t-test examined the effects of group (younger vs. older) on task accuracy (% correct) and showed a significant mean difference ( $t(14.113)=3.733$ ,  $p=.002$ ) with a large effect (effect size correlation  $r = 0.70$ ). The older group performed less accurately. Another independent-samples t-test was conducted with response times for the two groups. The results showed significantly faster response times for young participants ( $t(25)=-5.048$ ,  $p<.001$ ), with a large effect (effect size correlation  $r = 0.71$ ). See Table 1 for group means on the two variables.

### **2.2 Imaging results**

During the first step of the analysis, NetBrainWork generates multiple brain maps of codependent activity for each group. Consequently, 18 maps were generated for the young group and 22 for the older group. By comparing the spatial distribution of activation on the maps with functional networks described in other studies, we were able to identify one map for each group that closely matched the VAN (Figure 1A). Both have a representativity of 0.75 and a unicity of 1. We also picked two maps matching the DMN (Figure 1B). The DMN map has a representativity of 1 and unicity of 0.94 for the young group and representativity of 0.69 and unicity of 1 for the older group.



Region selection on the VAN maps resulted in 24 ROIs for the younger group and 28 for the older one. By comparing the groups' components, we selected 8 common regions based on similar coordinates. These regions include the right medial superior frontal gyrus (mSFG), right middle frontal gyrus (MFG), right anterior insula (aI), right superior parietal lobule (SPL), right temporoparietal junction (TPJ), right middle temporal gyrus (MTG), right hippocampus and left cerebellum crus I (Table 2). These regions were then split into anterior (mSFG, MFG, aI) and posterior (SPL, TPJ, MTG, crus I, hippocampus) region groups.

The same procedure on the DMN maps yielded 30 regions for the young group and 22 regions for the older group with 7 common regions (Table 2). Those common regions consisted of the right precuneus, right medial prefrontal cortex, left posterior cingulum, left hippocampus, right middle temporal gyrus and right angular gyrus.

### **2.2.1 Hierarchical integration**

Hierarchical integration of groups of regions was achieved by calculating total integration, integration for anterior/posterior regions and between-region group integration. Pairs of integration values were analyzed across groups. Mean integration values and their standard deviations for all integration values are shown in Figure 2.

Regarding the VAN, group comparison of network or anterior/posterior region integration was calculated with independent-samples t-tests. Total integration was significantly different between the younger and older groups ( $t(15.868)=-3.016$ ,  $p=.008$ ). The older group showed more integration than the young group with a large difference in the means (effect size correlation  $r = 0.60$ ). Both anterior and posterior regions also revealed significant differences between younger and older groups (respectively,  $t(25)=2.453$ ,  $p=.021$  and  $t(25)=-2.88$ ,  $p=.008$ ). The older group had less integration in anterior regions than the young group, with a moderate difference in the means (effect size correlation  $r = 0.44$ ), but more integration in posterior regions than the young group, with a large difference (effect size correlation  $r = 0.50$ ). Between-region group integration was also significantly different ( $t(16.384)=-3.470$ ,  $p=.003$ ): the older group showed more integration than the young group, with a large difference (effect size correlation  $r = 0.65$ ).

Group comparison of total DMN integration was calculated with an independent-samples t-test that revealed a significant difference between the young and older groups ( $t(25)=2.663$ ,

$p=.013$ ). The older group showed less integration than the young group, with a moderate difference in means (effect size correlation  $r = 0.47$ ). See Figure 2 for more details.

### 2.2.2 Correlations between VAN and task performance

Correlations between task response time and VAN integration variables are presented in Table 3 for both groups.

For the younger group, all integration variables correlated weakly with accuracy and none reached significance. Response time, however, correlated with  $I_{\text{BETWEEN}}$ , and a trend was observed with  $I_{\text{ANT}}$  ( $r=.596$ ,  $N=13$ ,  $p=.032$ , and  $r=.534$ ,  $N=13$ ,  $p=.060$ , respectively).

In the older group, all integration variables correlated weakly with accuracy and response time and none reached significance. Only  $I_{\text{POST}}$  and response time showed a moderate but not significant correlation ( $r=.467$ ,  $N= 14$ ,  $p=.093$ ).

## 3. Discussion

The purpose of this study was to examine age-related changes in the VAN's connectivity using data-driven methods. Our framework yielded some interesting results regarding age-related changes in network connectivity and hinted at how they may interact with behavior.

The VAN and DMN identified in our analysis were composed of ROI located in brain regions frequently associated with these networks either in task-related activity protocols (Maurizio Corbetta et al., 2008; Hahn et al., 2006; Kincade et al., 2005) or from ICA network detection (Betzel et al., 2014; Lee et al., 2012; Li et al., 2011; Li et al., 2012; Perlberg & Marrelec, 2008). While studies have reported a general decrease in functional networks' connectivity with aging (Betzel et al., 2014; Chou et al., 2013; Damoiseaux et al., 2008; Cheryl L Grady et al., 2010; Tomasi & Volkow, 2012; Wu et al., 2011), we found the opposite pattern for the VAN. Older adults showed higher BOLD signal dependency between all regions than younger subjects, which implied that VAN connectivity increases with age. The DMN, on the other hand, showed reduced connectivity in aging, consistently with previous reports (Andrews-Hanna et al., 2007; Damoiseaux et al., 2008). Higher connectivity in the VAN is an interesting result that is in line with behavioral measurement of attention abilities in aging. As mentioned above, the ability to use cues to guide the attention locus in the environment is preserved in aging while attention capture by distractors becomes more frequent. Since the VAN detects only target-

related stimuli, our hypothesis is that a hyperconnected VAN would be more efficient at directing the attention locus toward target-related stimuli based on cues but would also make any low-saliency task-related distractors more capable of directing the attention locus erroneously. This hypothesis is coherent with other studies that have shown higher activity in the VAN when the target frequently appeared in unexpected locations, which was associated with faster response times to locate the target but also made it more difficult to resist distractions by task-related stimuli (Macaluso & Doricchi, 2013; Shulman et al., 2003). Thus, while it was hypothesized that age-related changes in attention processes are related to the VAN, this study provides imaging evidence that in fact the VAN's connectivity increases with age. This phenomenon may be responsible for the behavioral changes in attention abilities as well.

To our knowledge, only one previous study had investigated VAN functional connectivity changes in aging (Betzel et al., 2014). However, they examined a bilateral network that overlapped the VAN, which they referred to as the VAN/Saliency network. Contrary to our results, they found an overall age-related decrease in connectivity between regions of this network. It is important to point out that some ICA studies do find a similar bilateral network that overlaps the VAN, challenging the accepted idea that the VAN is right-lateralized (see Vossel, Geng, & Fink, 2014, for a review). Other ICA studies, including our own, have found the VAN to be right-lateralized, which fits with the anatomical (Kucyi et al., 2012; Lee et al., 2012; Li et al., 2011), task-related functional (Kincade et al., 2005; Shulman et al., 2010) and clinical (Maurizio Corbetta & Shulman, 2011) results. For instance, anatomical tracks are thicker in the right hemisphere (Kucyi et al., 2012) and right-hemisphere lesions impair attention capacities more severely than lesions in the left hemisphere (Maurizio Corbetta & Shulman, 2011; Kleinman et al., 2007; Swan, 2001). Nonetheless, whether the right-lateralized VAN and the bilateral VAN (sometimes referred as the Saliency network) are the same network or are distinct and have different behavioral functions is still a matter for debate. If the two networks are indeed distinct, then they could be affected differently in aging. Further, Betzel et al. (2014) found that the VAN/Saliency network experienced an increase of connectivity in middle age followed by a decrease in older age, which could suggest that they analyzed two networks as one. A similar result would have been obtained if one network increased in connectivity with age while a second one decreased in later years. Thus, their results could be compatible with our own.

Because other studies had found a connectivity decrease between the anterior and posterior regions of the DMN (Andrews-Hanna et al., 2007; Damoiseaux et al., 2008; Wu et al., 2011), we further analyzed the VAN by dividing it into anterior and posterior regions. This revealed an interesting connectivity change in aging: older adults have less connectivity between anterior regions than younger adults but more between posterior regions, as well as increased interaction between anterior and posterior regions. The reduction in connectivity in anterior regions might be associated with the age-related reduction in anterior lobe mass. Furthermore, the posterior regions' increase in connectivity might represent a compensation strategy to moderate the effects of decreased connectivity in the anterior regions. Increased connectivity along the anterior/posterior axis might also signify the reduced independence of anterior regions when processing information, resulting in greater reliance on posterior regions. Similarly, Sun et al. (Sun et al., 2012) found that older adults had reduced regional centrality in anterior regions than younger adults. However, this functional modification is not associated with maintained performance on our selective attention task, since the older adults were slower to answer and less accurate than the young adults. Nonetheless, we argue that this difference in the activation of the VAN's functional dynamic could represent the expression of a putative compensation mechanism similar to a "compensation to maintain performance" (Stern, 2009). Indeed, older participants still maintain a good performance on the task as accuracy was over 80% and response time was only 300 ms slower than the younger group. Alternatively, the difference in functional connectivity could be a characteristic of the elderly brain's processing style. The older participants could be engaging the VAN's connectivity differently, a pattern of activation that does not appear to generate the same performance as in younger adults, thus making what Stern's model (2009) predicts to be a less efficient response to the task.

Trends regarding the relations between response time and anterior/posterior region connectivity differed for the two groups. For young adults, longer response time nearly correlated with increased connectivity in anterior regions, but for older adults this relationship was neither high nor significant. Conversely, older adults showed a higher correlation with connectivity in parietal regions. While these results failed to reach the significance level, we believe they are relevant to the discussion since the observed pattern is similar to the one described through functional connectivity analyses. Indeed, the posterior regions of the VAN in older adults share a higher degree of neurofunctional signal dependency than those in younger

adults, but the latter exhibit a higher degree of integration between anterior regions. Together, these results suggest that attention abilities are mediated in different regions at different ages. Moreover, these data are coherent with previous studies that reported an age-related increase in the metabolic activity of posterior regions (Ansado, Marsolais, Methqal et al., 2013), a result which differs from some suggestions according to which the frontal regions would be more active in aging in order to compensate for decreasing neuronal mass and thus maintain performance (Davis et al., 2008). Instead, we found that the anterior regions were less connected and less likely to mediate attention processes, whereas the posterior regions increased in connectivity and were more likely to do so. However, we had expected that higher connectivity would result in faster response times. We therefore present a few hypotheses as to why a more connected VAN should be associated with slower response times. First, it is possible that participants who had more difficulty performing the attention task required more active attention networks. Alternatively, more connected regions might represent a network that shares more information, which does not necessarily equate with a more efficient network. Indeed, it is possible that they process more irrelevant information, perhaps because lower-level processes are unable to inhibit stimuli that are unrelated to the task. It is also possible that strategies differed among individuals in the two groups, and one less efficient strategy relied more on the VAN, so that connectivity there was higher, as were response times.

While this study helped us gain a better understanding of age-related changes in an important attention functional network, it has a few limitations. First, our experimental protocol does not allow one to measure situations in which more complex attention processes interact, such as when distractors or cues to the location of a target exist. In such environments, it is possible that a hyperconnected VAN might allow comparable performance in young and older adults. For instance, if additional low-saliency task-related distractors had been part of our task, such as letters in less contrasting colors, we predict that older adults would have been more likely to choose those distractors as possible targets and thus produce longer response times, whereas younger adults would not. However, when the target is a low-saliency letter, older adults should be quicker at locating it than younger adults. A second limitation of this study was our choice of experimental task. The experimental task was developed to solicit the cognitive abilities supported by the frontoparietal network as a whole, but did not allow to isolate the specific cognitive functions of the VAN. While it would have been interesting to correlate

performance between the VAN integration and performance variables that are specific to this network, functional connectivity analysis requires a block design protocol and so far no task has been shown to solicit and maintain metabolic activity in the VAN for prolonged periods of time. Another limitation in our method was to select only regions that were common to both groups' VAN. While it would have been interesting to investigate whether older and younger adults had different brain regions forming the VAN, the goal of our experiment was to compare the interaction among regions composing the VAN. As such, our methodology is more in line with the analysis of what Stern (Stern, 2009) described as neural reserve, that is, the flexibility in a network dynamic that allows a person to maintain performance as task difficulty increases or, in the case of aging, to maintain performance when brain capacities are reduced. As well, choosing only common regions made it less likely that the selected regions were artifacts caused by either the data acquisition or analysis procedures.

In conclusion, this study reports on age-related changes in connectivity in the VAN and behavioral differences in performance on a visual selective attention task. First, we found that the VAN is more integrated in older adults than in young adults, which would mean that it is one of the few functional networks to show an increase in connectivity in aging. Nevertheless, older adults responded more slowly and were less accurate. Thus, this alteration in brain functionality is not sufficient to maintain similar attention abilities compared to the younger adults in our study. Even though the elderly group's performance was poorer than the younger group's, this neurofunctional change could still be compensatory because performance differences were marginal and would have likely little impact on daily life functioning. We propose that the hyperconnected VAN is helpful at directing attention based on prior information on the stimulus, an ability that is preserved in aging (D. Madden & Whiting, 2004). We believe that without the hyperconnected VAN, the older adults' performance on our task would have been worse.

## **4. Experimental Procedure**

### **4.1 Participants**

Twenty-seven healthy adults – 13 younger adults (6 males; age range: 18–30 years; average 22.92) and 14 older adults (8 males; age range: 60–75 years; average 70) – participated in the study. All participants were healthy, right-handed, native French speakers, with no history of neurological or psychiatric episodes and had normal or corrected-to-normal vision. They were

recruited from a pool of volunteers at the Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM) and gave written informed consent. The study was reviewed and approved by the Scientific and Ethics Committees of the Regroupement Neuroimagerie Québec (RNQ). All participants had normal range scores (>27) on the Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein et al., 1975).

## **4.2 fMRI task**

The items in the experimental task were 13 letters, namely 10 consonants and 3 vowels: B, C, D, H, J, N, P, R, S, T and A, E, U. In 50% of trials, a total of three letters (one target, two distracters) were used and 5 letters (one target, four distracters). Trials were randomly distributed. The letters appeared in white on a black background in Courier New Bold 40 and were presented simultaneously along the vertical mid-line of the screen. One of the letters was presented 0.5 degrees below the fixation point and the other letters were presented 0.5 degrees above the fixation point and then one above another at 0.5-degree intervals. Exposure times for the exploration of the letter display were selected to avoid ceiling and floor effects in the experimental task. They were validated with a pre-test conducted on 32 other participants (16 younger and 16 older ones) who went through the same protocol in the fMRI simulator at the Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle (UNF) of the CRIUGM.

For each run, the target letter was presented below the fixation point; in 50% of the trials, it matched one of the probes above the fixation point. The experimental task blocks had the participants respond with “yes” when the target letter presented below the fixation point matched one of the letter probes above the fixation point (e.g., a/A) and “no” when there was no match (e.g., U/A). Participants had to respond as quickly as possible without compromising their accuracy by giving a binary response with a bimanual joystick. Following the presentation of the letter display, a black screen with a central fixation point was presented until the subject responded.

## **4.3 Procedure**

During the scanning session, participants were given the experimental task. Each run included three blocks of 90 trials, and scan duration was four runs. For both tasks, the trials began with the presentation of a central fixation point for 1000 ms, which was followed by the

presentation of the letter display for 600 ms. A black screen was presented with jittered interstimulus interval of either 800, 1000 or 1200 ms to minimize confounds due to a subject's habituation and expectations (Liu et al., 2001). Before the acquisition, the participants took part in a training session inside the fMRI simulator.

Participants were scanned using a Trio TIM 3.0T Siemens MRI scanner at the UNF. Each scanning session began with a T1-weighted 3D volume acquisition for anatomical localization, followed by acquisitions of echo planar T2\*-weighted images with BOLD contrast. Functional images were acquired in four runs containing 144 volumes each acquired every 2.5 s (TE=30 ms; FA=90°). Volumes contained 40 slices, with voxel size of 4.0 x 4.0 x 4.0 mm<sup>3</sup> (matrix size = 64 x 64).

## **4.4 Data analysis**

### **4.4.1 Preprocessing**

The first three volumes of each run were discarded. Preprocessing was done with SPM8 and included spatial realignment (registering the images to the mean image), slice timing (reference slice 20, descending order) and smoothing (6-mm full-width half-maximum isotropic Gaussian filter). Normalization was done during the data-driven network detection procedure by NetBrainWork. Maximum translation values did not exceed 3 mm in any direction. To reduce physiological noise, a retrospective estimation and correction of breathing and heartbeat was applied (Hu, Le, Parrish, & Erhard, 1995). A temporal cut-off (cut-off frequency  $4.16 \times 10^{-3}$  Hz) was applied to the functional data to filter out subject-specific low-frequency signal drifts.

### **4.4.2 Data-driven network detection and identification**

In order to maximize statistical power, volumes from all four runs were pooled together in a single run. We then applied an exploratory method based on spatial ICA (McKiernan et al., 2003) of a single time series, followed by hierarchical clustering to gather spatially similar components across subjects, leading to group-representative classes. Group representative large-scale networks were extracted for each fMRI session and for both young adults and healthy older adults using spatial ICA ((Perlberg & Marrelec, 2008) as implemented in NetBrainWork. First, the 40 spatial components explaining most of the variance in each young subject were extracted. In the older group, we choose to retain the first 80 spatial components to account for the greater heterogeneity (Marcotte, Perlberg, Marrelec, Benali, & Ansaldo, 2013). These components were



scaled to z-scores and registered to the Montreal Neurological Institute (MNI) standard space using nonlinear spatial transformations implemented in SPM5. Then, based on their spatial similarity (Esposito et al., 2005), the components were clustered across the subjects in each group. The higher number of components in the older group helped to ensure that the clustered components maps would be more coherent with the functional networks of the younger adults, which were more homogenous. The definition of the group-representative classes was automatically processed. From these classes, fixed-effect group t-maps were computed and we used a threshold of  $p < 0.05$  (uncorrected for multiple comparisons, to keep enough voxels to design the regions of interest). From the resulting large-scale networks, we reviewed the resulting set of maps from each group and identified the functional networks using the results from other ICA studies as visual templates (Fornito et al., 2012; Yeo, Krienen, Chee, & Buckner, 2013). For each group, one map that showed temporal neurofunctional signal dependency in regions typically associated with the VAN (right hemispheric temporoparietal junction and right ventral prefrontal cortex) and another map matching the DMN (bilateral medial temporal lobe and medial prefrontal) were used in the following analysis.

#### **4.4.3 Region selection**

On the network identified as the VAN and DMN for both groups, we used a procedure that consists of selecting the peaks of the group t-map as seed voxels. Then, the regions were determined from these peaks using a region-growing algorithm that recursively added to the region the adjacent voxel with the highest t-score and stopped when there were no more significant surrounding voxels. Regions are used to compose networks to be analyzed using hierarchical integration. To maintain a data-driven approach, any similar regions between groups for the VAN or DMN were included in the hierarchical integration measures, regardless of our *a priori* hypothesis regarding which regions should be included in the networks.

#### **4.4.4 Hierarchical integration**

We examined the functional interactions within the anterior and posterior parts of the VAN as well as the integration between these regions. To do so, we computed the inter-regional temporal correlations using hierarchical integration (Marrelec et al., 2008). Hierarchical integration establishes the degree of connectivity within a system itself and between systems. Integration does not assess pairwise interactions between its various components. Instead, it

captures the overall level of statistical dependence within a brain system. Briefly, hierarchical integration provides an overall measure of functional information exchanges between time courses of BOLD signals recorded in the selected regions of interest (ROIs). In other words, hierarchical integration is a decomposition of the integration measure of the whole network. The method was introduced by Tononi (1994) in subnetworks and between these subnetworks.

#### 4.4.5 Integration measures

The functional connectivity between two regions is defined as the correlation between the time courses of these two regions. For instance, working with 8 regions within a network yields  $[8] * ([8] - 1)/2 = 28$  correlation coefficients, which form the correlation matrix  $\mathbf{R}$ . To summarize this information in one overall measure of connectivity within the network, we used a measure originating from information theory (Watanabe, 1960) and known in neurocomputing and neuroimaging as integration (Marrelec et al., 2008; Tononi, 1994). If  $\mathbf{R}_{VAN}$  is the correlation matrix corresponding to the regions within the VAN, then the corresponding integration reads

$$I_{VAN} = -\frac{1}{2} \ln|\mathbf{R}_{VAN}|,$$

where  $\ln$  is the natural log function and  $||$  the determinant function. Integration is equal to zero if and only if all correlation coefficients are equal to zero; otherwise, it is positive. The more correlated the regions, the higher the integration; a correlation of 1 corresponds to an infinite integration. We also examined the levels of integration within the anterior and posterior parts of the VAN separately ( $I_{ANT}$  and  $I_{POST}$ , respectively), as well as the interactions between the two groups of regions ( $I_{BETWEEN}$ ).  $I_{ANT}$  and  $I_{POST}$  are easily computed as

$$I_{ANT} = -\frac{1}{2} \ln|\mathbf{R}_{ANT}|$$

and

$$I_{POST} = -\frac{1}{2} \ln|\mathbf{R}_{POST}|,$$

while  $I_{BETWEEN}$  can be calculated as

$$I_{\text{BETWEEN}} = \frac{1}{2} \ln \left[ \frac{|R_{\text{ANT}}| * |R_{\text{POST}}|}{|R_{\text{VAN}}|} \right]$$

A key property of integration is that it is hierarchically additive, that is,

$$I_{\text{VAN}} = I_{\text{ANT}} + I_{\text{POST}} + I_{\text{BETWEEN}}.$$

In other words, integration within the VAN can be decomposed into the sum of the integration within the ANT and POST regions, and the integration between the ANT and POST regions. For each participant, these four integration values were calculated on the VAN; only whole network integration was assessed on the DMN ( $I_{\text{DMN}}$ ).

#### **4.5 Statistical analysis**

Independent-samples t-tests were used with the VAN integration values ( $I_{\text{VAN}}$ ,  $I_{\text{ANT}}$ ,  $I_{\text{POST}}$  and  $I_{\text{BETWEEN}}$ ) as dependent variables to assess group effects. Independent-samples t-tests were also used to compare DMN integration across groups. Finally, task performance as measured by accuracy and response times was compared for both groups using two independent-samples t-tests (accuracy vs. group, response time vs. group). Note that response time was calculated using only items for which the participants answered correctly.

Correlations between VAN integration values ( $I_{\text{VAN}}$ ,  $I_{\text{ANT}}$ ,  $I_{\text{POST}}$  and  $I_{\text{BETWEEN}}$ ) and task performance (accuracy and response time) were calculated independently for each group.

## Contributions

JA and YJ designed the study and JA performed the experiment. JD, JA, YJ and GM analyzed and interpreted the data. JD, JA and YJ wrote the manuscript. All authors have approved the present article.

## Disclosure

The authors have declared no conflict of interest related to this study.

## Acknowledgements

This work was supported by Canadian Institutes of Health Research Grant (200809MOP-191272-BCA-CFCL-18141 to Yves Joanette). The funding source had no contribution to the study design, collection, analysis, interpretation of the data or writing of the report for publication.

## References

- Agarwal, S., Stamatakis, E. A., Geva, S., & Warburton, E. A. (2016). Dominant hemisphere functional networks compensate for structural connectivity loss to preserve phonological retrieval with aging. *Brain and Behavior*, 6(9), e00495. <https://doi.org/10.1002/brb3.495>
- Agcaoglu, O., Miller, R., Mayer, A. R., Hugdahl, K., & Calhoun, V. D. (2015). Lateralization of resting state networks and relationship to age and gender. *NeuroImage*, 104, 310–325. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.09.001>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>

- Alexander, G. E., Furey, M. L., Grady, C. L., Pietrini, P., Brady, D. R., Mentis, M. J., & Schapiro, M. B. (1997). Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *The American Journal of Psychiatry*, *154*(2), 165–172. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.2.165>
- Allen, E. A., Damaraju, E., Plis, S. M., Erhardt, E. B., Eichele, T., & Calhoun, V. D. (2012). Tracking Whole-Brain Connectivity Dynamics in the Resting State. *Cerebral Cortex*, bhs352. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs352>
- Andrews-Hanna, J. R. (2012). The brain's default network and its adaptive role in internal mentation. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, *18*(3), 251–270. <https://doi.org/10.1177/1073858411403316>
- Andrews-Hanna, J. R., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M. E., & Buckner, R. L. (2007). Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron*, *56*(5), 924–935. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.038>
- Ansado, J., Marsolais, Y., Methqal, I., Alary, F., & Joannette, Y. (2013). The adaptive aging brain: evidence from the preservation of communication abilities with age. *The European Journal of Neuroscience*, *37*(12), 1887–1895. <https://doi.org/10.1111/ejn.12252>
- Ansado, J., Monchi, O., Deslauriers, J., Ennabil, N., Jubault, T., Faure, S., & Joannette, Y. (2012). Coping with task demand in aging using neural compensation and neural reserve triggers primarily intra-hemispheric-based neurofunctional reorganization. *Neuroscience Research*.
- Ansado, J., Monchi, O., Ennabil, N., Deslauriers, J., Jubault, T., Faure, S., & Joannette, Y. (2013). Coping with task demand in aging using neural compensation and neural reserve triggers

- primarily intra-hemispheric-based neurofunctional reorganization. *Neuroscience Research*, 75(4), 295–304. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2013.01.012>
- Ansado, J., Monchi, O., Ennabil, N., Faure, S., & Joannette, Y. (2012). Load-dependent posterior-anterior shift in aging in complex visual selective attention situations. *Brain Research*, 1454, 14–22. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.02.061>
- Asplund, C. L., Todd, J. J., Snyder, A. P., & Marois, R. (2010). A central role for the lateral prefrontal cortex in goal-directed and stimulus-driven attention. *Nature Neuroscience*, 13(4), 507–512. <https://doi.org/10.1038/nn.2509>
- Banich, M. T. (1998). The missing link: the role of interhemispheric interaction in attentional processing. *Brain and Cognition*, 36(2), 128–157. <https://doi.org/10.1006/brcg.1997.0950>
- Baser, C. A., & Ruff, R. M. (1987). Construct validity of the San Diego Neuropsychological Test Battery. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 2(1), 13–32.
- Bastin, C., Yakushev, I., Bahri, M. A., Fellgiebel, A., Eustache, F., Landeau, B., ... Salmon, E. (2012). Cognitive reserve impacts on inter-individual variability in resting-state cerebral metabolism in normal aging. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.074>
- Bays, P. M., Singh-Curry, V., Gorgoraptis, N., Driver, J., & Husain, M. (2010). Integration of goal- and stimulus-related visual signals revealed by damage to human parietal cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(17), 5968–5978. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0997-10.2010>
- Beckmann, C. F., DeLuca, M., Devlin, J. T., & Smith, S. M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical Transactions of*

- the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 360(1457), 1001–1013.  
<https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1634>
- Bennett, I. J., & Madden, D. J. (2014). Disconnected aging: cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition. *Neuroscience*, 276, 187–205.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.11.026>
- Berlingeri, M., Danelli, L., Bottini, G., Sberna, M., & Paulesu, E. (2013). Reassessing the HAROLD model: is the hemispheric asymmetry reduction in older adults a special case of compensatory-related utilisation of neural circuits? *Experimental Brain Research*, 224(3), 393–410. <https://doi.org/10.1007/s00221-012-3319-x>
- Betzel, R. F., Byrge, L., He, Y., Goñi, J., Zuo, X.-N., & Sporns, O. (2014). Changes in structural and functional connectivity among resting-state networks across the human lifespan. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.07.067>
- Beume, L.-A., Kaller, C. P., Hoeren, M., Klöppel, S., Kueemmerer, D., Glauche, V., ... Umarova, R. (2015). Processing of bilateral versus unilateral conditions: Evidence for the functional contribution of the ventral attention network. *Cortex*, 66, 91–102.  
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.02.018>
- Blanchet, S., Desgranges, B., Denise, P., Lechevalier, B., Eustache, F., & Faure, S. (2001). New questions on the hemispheric encoding/retrieval asymmetry (HERA) model assessed by divided visual-field tachistoscopies in normal subjects. *Neuropsychologia*, 39(5), 502–509.
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The Brain's Default Network. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124(1), 1–38.  
<https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>

- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology and Aging, 17*(1), 85–100.
- Cabeza, R., Daselaar, S. M., Dolcos, F., Prince, S. E., Budde, M., & Nyberg, L. (2004). Task-independent and task-specific age effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic retrieval. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991), 14*(4), 364–375.
- Ceci, S. J., & Williams, W. M. (1997). Schooling, intelligence, and income. *American Psychologist, 52*(10), 1051–1058. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.52.10.1051>
- Chen, H.-J., Wang, Y., Zhu, X.-Q., Li, P.-C., & Teng, G.-J. (2014). Classification of cirrhotic patients with or without minimal hepatic encephalopathy and healthy subjects using resting-state attention-related network analysis. *PloS One, 9*(3), e89684. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089684>
- Chen, T., Cai, W., Ryali, S., Supekar, K., & Menon, V. (2016). Distinct Global Brain Dynamics and Spatiotemporal Organization of the Salience Network. *PLoS Biology, 14*(6), e1002469. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002469>
- Cheng, S.-T. (2016). Cognitive Reserve and the Prevention of Dementia: the Role of Physical and Cognitive Activities. *Current Psychiatry Reports, 18*(9), 85. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0721-2>
- Chica, A. B., Bartolomeo, P., & Lupiáñez, J. (2013). Two cognitive and neural systems for endogenous and exogenous spatial attention. *Behavioural Brain Research, 237*, 107–123. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.09.027>



- Chokron, S., Helft, G., & Perez, C. (2013). Effects of age and cardiovascular disease on selective attention. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*, 2013, 185385. <https://doi.org/10.1155/2013/185385>
- Chou, Y.-H., Chen, N.-K., & Madden, D. J. (2013). Functional brain connectivity and cognition: effects of adult age and task demands. *Neurobiology of Aging*, 34(8), 1925–1934. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.012>
- Christensen, H., Mackinnon, A. J., Korten, A. E., Jorm, A. F., Henderson, A. S., Jacomb, P., & Rodgers, B. (1999). An analysis of diversity in the cognitive performance of elderly community dwellers: individual differences in change scores as a function of age. *Psychology and Aging*, 14(3), 365–379.
- Cole, M. W., Reynolds, J. R., Power, J. D., Repovs, G., Anticevic, A., & Braver, T. S. (2013). Multi-task connectivity reveals flexible hubs for adaptive task control. *Nature Neuroscience*, 16(9), 1348–1355. <https://doi.org/10.1038/nn.3470>
- Corbetta, M., Kincade, J. M., Ollinger, J. M., McAvoy, M. P., & Shulman, G. L. (2000). Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nature Neuroscience*, 3(3), 292–297. <https://doi.org/10.1038/73009>
- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The Reorienting System of the Human Brain: From Environment to Theory of Mind. *Neuron*, 58(3), 306–324. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.04.017>
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (1998). Human cortical mechanisms of visual attention during orienting and search. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 353(1373), 1353–1362. <https://doi.org/10.1098/rstb.1998.0289>

- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, 3(3), 201–215. <https://doi.org/10.1038/nrn755>
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2011). Spatial neglect and attention networks. *Annual Review of Neuroscience*, 34, 569–599. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113731>
- Damoiseaux, J. S., Beckmann, C. F., Arigita, E. J. S., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., ... Rombouts, S. A. R. B. (2008). Reduced resting-state brain activity in the ‘default network’ in normal aging. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 18(8), 1856–1864. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm207>
- Daselaar, S. M., Iyengar, V., Davis, S. W., Eklund, K., Hayes, S. M., & Cabeza, R. E. (2015). Less Wiring, More Firing: Low-Performing Older Adults Compensate for Impaired White Matter with Greater Neural Activity. *Cerebral Cortex*, 25(4), 983–990. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht289>
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 18(5), 1201–1209. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm155>
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001). *Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS)*. San Antonion, TX: The Psychological Corporation.
- Doricchi, F., Macci, E., Silvetti, M., & Macaluso, E. (2010). Neural correlates of the spatial and expectancy components of endogenous and stimulus-driven orienting of attention in the Posner task. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 20(7), 1574–1585. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp215>

- Dumas, J. A. (2015). What is Normal Cognitive Aging? Evidence from Task-Based Functional Neuroimaging. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, 2(4), 256–261. <https://doi.org/10.1007/s40473-015-0058-x>
- Eckert, M. A., Menon, V., Walczak, A., Ahlstrom, J., Denslow, S., Horwitz, A., & Dubno, J. R. (2009). At the heart of the ventral attention system: the right anterior insula. *Human Brain Mapping*, 30(8), 2530–2541. <https://doi.org/10.1002/hbm.20688>
- Eich, T. S., Parker, D., Liu, D., Oh, H., Razlighi, Q., Gazes, Y., ... Stern, Y. (2016). Functional brain and age-related changes associated with congruency in task switching. *Neuropsychologia*, 91, 211–221. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.08.009>
- Elton, A., & Gao, W. (2014). Divergent task-dependent functional connectivity of executive control and salience networks. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 51, 56–66. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.10.012>
- Esposito, F., Scarabino, T., Hyvarinen, A., Himberg, J., Formisano, E., Comani, S., ... Di Salle, F. (2005). Independent component analysis of fMRI group studies by self-organizing clustering. *NeuroImage*, 25(1), 193–205. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.10.042>
- Farrant, K., & Uddin, L. Q. (2015). Asymmetric development of dorsal and ventral attention networks in the human brain. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 12, 165–174. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2015.02.001>
- Ferreira, L. K., Regina, A. C. B., Kovacevic, N., Martin, M. da G. M., Santos, P. P., Carneiro, C. de G., ... Busatto, G. F. (2016). Aging Effects on Whole-Brain Functional Connectivity in Adults Free of Cognitive and Psychiatric Disorders. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 26(9), 3851–3865. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv190>

- Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2010). Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Reviews in the Neurosciences*, *21*(3), 187–221.
- Foldi, N. S., Lobosco, J. J., & Schaefer, L. A. (2002). The effect of attentional dysfunction in Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Seminars in Speech and Language*, *23*(2), 139–150. <https://doi.org/10.1055/s-2002-24990>
- 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.
- Fornito, A., Harrison, B. J., Zalesky, A., & Simons, J. S. (2012). Competitive and cooperative dynamics of large-scale brain functional networks supporting recollection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(31), 12788–12793. <https://doi.org/10.1073/pnas.1204185109>
- Fox, M. D., Corbetta, M., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., & Raichle, M. E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(26), 10046–10051. <https://doi.org/10.1073/pnas.0604187103>
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Essen, D. C. V., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*(27), 9673–9678. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504136102>
- Fujii, T., Fukatsu, R., Yamadori, A., & Kimura, I. (1995). Effect of age on the line bisection test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *17*(6), 941–944. <https://doi.org/10.1080/01688639508402443>

- Gallen, C. L., Turner, G. R., Adnan, A., & D'Esposito, M. (2016). Reconfiguration of brain network architecture to support executive control in aging. *Neurobiology of Aging*, *44*, 42–52. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.04.003>
- Galluzzi, S., Beltramello, A., Filippi, M., & Frisoni, G. B. (2008). Aging. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *29 Suppl 3*, 296–300. <https://doi.org/10.1007/s10072-008-1002-6>
- Gauthier, L., Dehaut, F., & Joanette, Y. (1989). The bells test: a quantitative and qualitative test for visual neglect. *The International Journal of Clinical Neuropsychology*, *11*(2), 49–54.
- Geerligns, L., Renken, R. J., Saliassi, E., Maurits, N. M., & Lorist, M. M. (2015). A Brain-Wide Study of Age-Related Changes in Functional Connectivity. *Cerebral Cortex*, *25*(7), 1987–1999. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu012>
- Geerligns, L., Saliassi, E., Maurits, N. M., Renken, R. J., & Lorist, M. M. (2014). Brain mechanisms underlying the effects of aging on different aspects of selective attention. *NeuroImage*, *91*, 52–62. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.01.029>
- Geng, J. J., & Mangun, G. R. (2011). Right temporoparietal junction activation by a salient contextual cue facilitates target discrimination. *NeuroImage*, *54*(1), 594–601. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.025>
- Geng, J. J., & Vossel, S. (2013). Re-evaluating the role of TPJ in attentional control: contextual updating? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(10 Pt 2), 2608–2620. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.08.010>
- Goh, J. O. S. (2011). Functional Dedifferentiation and Altered Connectivity in Older Adults: Neural Accounts of Cognitive Aging. *Aging and Disease*, *2*(1), 30–48.

- Gottesman, R. F., Kleinman, J. T., Davis, C., Heidler-Gary, J., Newhart, M., Kannan, V., & Hillis, A. E. (2008). Unilateral neglect is more severe and common in older patients with right hemispheric stroke. *Neurology*, *71*(18), 1439–1444. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000327888.48230.d2>
- Grady, C. (2012). The cognitive neuroscience of ageing. *Nature Reviews. Neuroscience*, *13*(7), 491–505. <https://doi.org/10.1038/nrn3256>
- Grady, C. L., Maisog, J. M., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Mentis, M. J., Salerno, J. A., ... Haxby, J. V. (1994). Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *14*(3 Pt 2), 1450–1462.
- Grady, C. L., Protzner, A. B., Kovacevic, N., Strother, S. C., Afshin-Pour, B., Wojtowicz, M., ... McIntosh, A. R. (2010). A multivariate analysis of age-related differences in default mode and task-positive networks across multiple cognitive domains. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *20*(6), 1432–1447. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp207>
- Grady, C., Sarraf, S., Saverino, C., & Campbell, K. (2016). Age differences in the functional interactions among the default, frontoparietal control, and dorsal attention networks. *Neurobiology of Aging*, *41*, 159–172. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.020>
- Greene, C. M., & Soto, D. (2014). Functional connectivity between ventral and dorsal frontoparietal networks underlies stimulus-driven and working memory-driven sources of visual distraction. *NeuroImage*, *84*, 290–298. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.060>

- Groen, M. A., Whitehouse, A. J. O., Badcock, N. A., & Bishop, D. V. M. (2012). Does cerebral lateralization develop? A study using functional transcranial Doppler ultrasound assessing lateralization for language production and visuospatial memory. *Brain and Behavior, 2*(3), 256–269. <https://doi.org/10.1002/brb3.56>
- Gunning-Dixon, F. M., Brickman, A. M., Cheng, J. C., & Alexopoulos, G. S. (2009). Aging of cerebral white matter: a review of MRI findings. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 24*(2), 109–117. <https://doi.org/10.1002/gps.2087>
- Hahn, B., Ross, T. J., & Stein, E. A. (2006). Neuroanatomical dissociation between bottom-up and top-down processes of visuospatial selective attention. *NeuroImage, 32*(2), 842–853. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.04.177>
- Hakun, J. G., Zhu, Z., Brown, C. A., Johnson, N. F., & Gold, B. T. (2015). Longitudinal alterations to brain function, structure, and cognitive performance in healthy older adults: A fMRI-DTI study. *Neuropsychologia, 71*, 225–235. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.04.008>
- Han, S. D., Boyle, P. A., Arfanakis, K., Fleischman, D., Yu, L., James, B. D., & Bennett, D. A. (2016). Financial literacy is associated with white matter integrity in old age. *NeuroImage, 130*, 223–229. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.02.030>
- Harrison, S. L., Sajjad, A., Bramer, W. M., Ikram, M. A., Tiemeier, H., & Stephan, B. C. M. (2015). Exploring strategies to operationalize cognitive reserve: A systematic review of reviews. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 37*(3), 253–264. <https://doi.org/10.1080/13803395.2014.1002759>
- He, B. J., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Epstein, A., Shulman, G. L., & Corbetta, M. (2007). Breakdown of Functional Connectivity in Frontoparietal Networks Underlies Behavioral

- Deficits in Spatial Neglect. *Neuron*, 53(6), 905–918.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.02.013>
- He, X., Qin, W., Liu, Y., Zhang, X., Duan, Y., Song, J., ... Yu, C. (2014). Abnormal salience network in normal aging and in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, 35(7), 3446–3464. <https://doi.org/10.1002/hbm.22414>
- Hermans, E. J., Henckens, M. J. A. G., Joëls, M., & Fernández, G. (2014). Dynamic adaptation of large-scale brain networks in response to acute stressors. *Trends in Neurosciences*, 37(6), 304–314. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.03.006>
- Hommet, C., Destrieux, C., Constans, T., & Berrut, G. (2008). Influence de l'âge sur la latéralisation cérébrale. *Psychologie & Neuropsychiatrie Du Vieillessement*, 6(1), 49–56.
- Hu, X., Le, T. H., Parrish, T., & Erhard, P. (1995). Retrospective estimation and correction of physiological fluctuation in functional MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(2), 201–212.
- Indovina, I., & Macaluso, E. (2007). Dissociation of stimulus relevance and saliency factors during shifts of visuospatial attention. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 17(7), 1701–1711. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl081>
- Jewell, G., & McCourt, M. E. (2000). Pseudoneglect: a review and meta-analysis of performance factors in line bisection tasks. *Neuropsychologia*, 38(1), 93–110.  
[https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00045-7](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00045-7)
- Joyce, A., & Hrin, S. (2015). Attention: An Evolving Construct. *Applied Neuropsychology: Child*, 4(2), 80–88. <https://doi.org/10.1080/21622965.2015.1005476>



- Karnath, H. O., Ferber, S., & Himmelbach, M. (2001). Spatial awareness is a function of the temporal not the posterior parietal lobe. *Nature*, *411*(6840), 950–953. <https://doi.org/10.1038/35082075>
- Kemppainen, N. M., Aalto, S., Karrasch, M., Någren, K., Savisto, N., Oikonen, V., ... Rinne, J. O. (2008). Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh Compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *63*(1), 112–118. <https://doi.org/10.1002/ana.21212>
- Kennedy, K. M., Rodrigue, K. M., Bischof, G. N., Hebrank, A. C., Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2015). Age trajectories of functional activation under conditions of low and high processing demands: An adult lifespan fMRI study of the aging brain. *NeuroImage*, *104*, 21–34. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.09.056>
- Kincade, J. M., Abrams, R. A., Astafiev, S. V., Shulman, G. L., & Corbetta, M. (2005). An event-related functional magnetic resonance imaging study of voluntary and stimulus-driven orienting of attention. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *25*(18), 4593–4604. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0236-05.2005>
- Kleinman, J. T., Newhart, M., Davis, C., Heidler-Gary, J., Gottesman, R. F., & Hillis, A. E. (2007). Right Hemispatial Neglect: Frequency and Characterization Following Acute Left Hemisphere Stroke. *Brain and Cognition*, *64*(1), 50–59. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2006.10.005>
- Kucyi, A., Moayed, M., Weissman-Fogel, I., Hodaie, M., & Davis, K. D. (2012). Hemispheric Asymmetry in White Matter Connectivity of the Temporoparietal Junction with the

- Insula and Prefrontal Cortex. *PLoS ONE*, 7(4), e35589.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035589>
- Kurth, S., Majerus, S., Bastin, C., Collette, F., Jaspar, M., Bahri, M. A., & Salmon, E. (2016). Effects of aging on task- and stimulus-related cerebral attention networks. *Neurobiology of Aging*, 44, 85–95. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.04.015>
- La Corte, V., Sperduti, M., Malherbe, C., Vialatte, F., Lion, S., Gallarda, T., ... Piolino, P. (2016). Cognitive Decline and Reorganization of Functional Connectivity in Healthy Aging: The Pivotal Role of the Salience Network in the Prediction of Age and Cognitive Performances. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 204.  
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00204>
- Lang, E. W., Tomé, A. M., Keck, I. R., Górriz-Sáez, J. M., & Puntonet, C. G. (2012). Brain connectivity analysis: a short survey. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2012, 412512. <https://doi.org/10.1155/2012/412512>
- Lee, B., Park, J.-Y., Jung, W. H., Kim, H. S., Oh, J. S., Choi, C.-H., ... Kwon, J. S. (2010). White matter neuroplastic changes in long-term trained players of the game of ‘Baduk’ (GO): a voxel-based diffusion-tensor imaging study. *NeuroImage*, 52(1), 9–19.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.014>
- Lee, M. H., Hacker, C. D., Snyder, A. Z., Corbetta, M., Zhang, D., Leuthardt, E. C., & Shimony, J. S. (2012). Clustering of Resting State Networks. *PLoS ONE*, 7(7), e40370.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040370>
- Lemaitre, H., Goldman, A. L., Sambataro, F., Verchinski, B. A., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., & Mattay, V. S. (2012). Normal age-related brain morphometric changes: nonuniformity across cortical thickness, surface area and gray matter volume?

*Neurobiology of Aging*, 33(3), 617.e1-617.e9.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.07.013>

Li, R., Chen, K., Fleisher, A. S., Reiman, E. M., Yao, L., & Wu, X. (2011). Large-scale directional connections among multi resting-state neural networks in human brain: A functional MRI and Bayesian network modeling study. *NeuroImage*, 56(3), 1035–1042.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.03.010>

Li, R., Wu, X., Fleisher, A. S., Reiman, E. M., Chen, K., & Yao, L. (2012). Attention-related networks in Alzheimer's disease: A resting functional MRI study. *Human Brain Mapping*, 33(5), 1076–1088. <https://doi.org/10.1002/hbm.21269>

Li, S.-C., & Lindenberger, U. (1999). Cross-level unification: A computational exploration of the link between deterioration of neurotransmitter systems and dedifferentiation of cognitive abilities in old age. *Cognitive Neurosci Memory*.

Li, T., Yao, Y., Cheng, Y., Xu, B., Cao, X., Waxman, D., ... Feng, J. (2016). Cognitive training can reduce the rate of cognitive aging: a neuroimaging cohort study. *BMC Geriatrics*, 16, 12. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0194-5>

Lövdén, M., Schaefer, S., Noack, H., Bodammer, N. C., Kühn, S., Heinze, H.-J., ... Lindenberger, U. (2012). Spatial navigation training protects the hippocampus against age-related changes during early and late adulthood. *Neurobiology of Aging*, 33(3), 620.e9-620.e22. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.02.013>

Lustig, C., Snyder, A. Z., Bhakta, M., O'Brien, K. C., McAvoy, M., Raichle, M. E., ... Buckner, R. L. (2003). Functional deactivations: change with age and dementia of the Alzheimer type. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(24), 14504–14509. <https://doi.org/10.1073/pnas.2235925100>

- Macaluso, E., & Doricchi, F. (2013). Attention and predictions: control of spatial attention beyond the endogenous-exogenous dichotomy. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 685. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00685>
- Macaluso, E., Frith, C. D., & Driver, J. (2002). Supramodal effects of covert spatial orienting triggered by visual or tactile events. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(3), 389–401. <https://doi.org/10.1162/089892902317361912>
- Madden, D. J. (2007). Aging and Visual Attention. *Current Directions in Psychological Science*, 16(2), 70–74. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2007.00478.x>
- Madden, D. J., Bennett, I. J., & Song, A. W. (2009). Cerebral white matter integrity and cognitive aging: contributions from diffusion tensor imaging. *Neuropsychology Review*, 19(4), 415–435. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9113-2>
- Madden, D. J., Parks, E. L., Davis, S. W., Diaz, M. T., Potter, G. G., Chou, Y., ... Cabeza, R. (n.d.). Age mediation of frontoparietal activation during visual feature search. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.07.053>
- Madden, D. J., Whiting, W. L., Spaniol, J., & Bucur, B. (2005). Adult age differences in the implicit and explicit components of top-down attentional guidance during visual search. *Psychology and Aging*, 20(2), 317–329. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.20.2.317>
- Madden, D., & Whiting, W. (2004). Age-related changes in visual attention. In P. Costa & I. Siegler (Eds.), *Recent advances in psychology and aging* (pp. 41–88). Amsterdam: Elsevier.
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi

- drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(8), 4398–4403. <https://doi.org/10.1073/pnas.070039597>
- Maguire, E. A., Woollett, K., & Spiers, H. J. (2006). London taxi drivers and bus drivers: a structural MRI and neuropsychological analysis. *Hippocampus*, 16(12), 1091–1101. <https://doi.org/10.1002/hipo.20233>
- Maillet, D., & Rajah, M. N. (2013). Association between prefrontal activity and volume change in prefrontal and medial temporal lobes in aging and dementia: A review. *Ageing Research Reviews*, 12(2), 479–489. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.11.001>
- Manenti, R., Cotelli, M., & Miniussi, C. (2011). Successful physiological aging and episodic memory: a brain stimulation study. *Behavioural Brain Research*, 216(1), 153–158. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.07.027>
- Marcotte, K., Perlberg, V., Marrelec, G., Benali, H., & Ansaldo, A. I. (2013). Default-mode network functional connectivity in aphasia: therapy-induced neuroplasticity. *Brain and Language*, 124(1), 45–55. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2012.11.004>
- Marrelec, G., Bellec, P., Krainik, A., Duffau, H., Pélégriani-Issac, M., Lehericy, S., ... Doyon, J. (2008). Regions, systems, and the brain: hierarchical measures of functional integration in fMRI. *Medical Image Analysis*, 12(4), 484–496. <https://doi.org/10.1016/j.media.2008.02.002>
- Marstaller, L., Williams, M., Rich, A., Savage, G., & Burianová, H. (2015). Aging and large-scale functional networks: white matter integrity, gray matter volume, and functional connectivity in the resting state. *Neuroscience*, 290, 369–378. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.01.049>

- Mazeau, M., & Pouhet, A. (2014). *Neuropsychologie et troubles des apprentissages chez l'enfant: du développement typique aux dys-* (2e édition). Elsevier Masson.
- Meunier, D., Achard, S., Morcom, A., & Bullmore, E. (2009). Age-related changes in modular organization of human brain functional networks. *NeuroImage*, *44*(3), 715–723. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.09.062>
- Molenberghs, P., Mesulam, M. M., Peeters, R., & Vandenberghe, R. R. C. (2007). Remapping attentional priorities: differential contribution of superior parietal lobule and intraparietal sulcus. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *17*(11), 2703–2712. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl179>
- Muller, A. M., Mérillat, S., & Jäncke, L. (2016). Small Changes, But Huge Impact? The Right Anterior Insula's Loss of Connection Strength during the Transition of Old to Very Old Age. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *8*, 86. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00086>
- Müller-Oehring, E. M., Schulte, T., Rohlfing, T., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2013). Visual search and the aging brain: discerning the effects of age-related brain volume shrinkage on alertness, feature binding, and attentional control. *Neuropsychology*, *27*(1), 48–59. <https://doi.org/10.1037/a0030921>
- Natale, E., Marzi, C. A., & Macaluso, E. (2009). fMRI correlates of visuo-spatial reorienting investigated with an attention shifting double-cue paradigm. *Human Brain Mapping*, *30*(8), 2367–2381. <https://doi.org/10.1002/hbm.20675>
- Park, J., Carp, J., Kennedy, K. M., Rodrigue, K. M., Bischof, G. N., Huang, C.-M., ... Park, D. C. (2012). Neural Broadening or Neural Attenuation? Investigating Age-Related Dedifferentiation in the Face Network in a Large Lifespan Sample. *Journal of Neuroscience*, *32*(6), 2154–2158. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4494-11.2012>

- Parks, E. L., & Madden, D. J. (2013). Brain connectivity and visual attention. *Brain Connectivity*, 3(4), 317–338. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0139>
- Perlberg, V., & Marrelec, G. (2008). Contribution of exploratory methods to the investigation of extended large-scale brain networks in functional MRI: methodologies, results, and challenges. *International Journal of Biomedical Imaging*, 2008, 218519. <https://doi.org/10.1155/2008/218519>
- Porter, G., Wright, A., Tales, A., & Gilchrist, I. D. (2012). Stimulus onsets and distraction in younger and older adults. *Psychology and Aging*, 27(4), 1111–1119. <https://doi.org/10.1037/a0028486>
- Power, J. D., Cohen, A. L., Nelson, S. M., Wig, G. S., Barnes, K. A., Church, J. A., ... Petersen, S. E. (2011). Functional network organization of the human brain. *Neuron*, 72(4), 665–678. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.006>
- Ptak, R. (2012). The Frontoparietal Attention Network of the Human Brain Action, Saliency, and a Priority Map of the Environment. *The Neuroscientist*, 18(5), 502–515. <https://doi.org/10.1177/1073858411409051>
- Ptak, R., & Fellrath, J. (2013). Spatial neglect and the neural coding of attentional priority. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(4), 705–722. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.026>
- Qian, S., Zhang, Z., Li, B., & Sun, G. (2015). Functional-structural degeneration in dorsal and ventral attention systems for Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment. *Brain Imaging and Behavior*, 9(4), 790–800. <https://doi.org/10.1007/s11682-014-9336-6>

- Qiu, C., Bäckman, L., Winblad, B., Agüero-Torres, H., & Fratiglioni, L. (2001). The influence of education on clinically diagnosed dementia incidence and mortality data from the Kungsholmen Project. *Archives of Neurology*, *58*(12), 2034–2039.
- Raz, N., Gunning, F. M., Head, D., Dupuis, J. H., McQuain, J., Briggs, S. D., ... Acker, J. D. (1997). Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *7*(3), 268–282.
- Raz, N., Gunning-Dixon, F. M., Head, D., Dupuis, J. H., & Acker, J. D. (1998). Neuroanatomical correlates of cognitive aging: evidence from structural magnetic resonance imaging. *Neuropsychology*, *12*(1), 95–114.
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., ... Acker, J. D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *15*(11), 1676–1689. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi044>
- Regard, (1981). Stroop Test - Victoria Version. Neuropsychological Laboratory. *University of Victoria, Victoria, BC*.
- Reitan, R. M. (1994). Ward Halstead's contributions to neuropsychology and the Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery. *Journal of Clinical Psychology*, *50*(1), 47–70.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, *17*(3), 177–182. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2008.00570.x>



- Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2014). How Does it STAC Up? Revisiting the Scaffolding Theory of Aging and Cognition. *Neuropsychology Review*, 24(3), 355–370. <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9270-9>
- Ringman, J. M., Saver, J. L., Woolson, R. F., Clarke, W. R., & Adams, H. P. (2004). Frequency, risk factors, anatomy, and course of unilateral neglect in an acute stroke cohort. *Neurology*, 63(3), 468–474. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000133011.10689.CE>
- Robertson, I. H. (2013). A noradrenergic theory of cognitive reserve: implications for Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 34(1), 298–308. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.019>
- Robitaille, A., Muniz, G., Lindwall, M., Piccinin, A. M., Hoffman, L., Johansson, B., & Hofer, S. M. (2014). Physical activity and cognitive functioning in the oldest old: within- and between-person cognitive activity and psychosocial mediators. *European Journal of Ageing*, 11(4), 333–347. <https://doi.org/10.1007/s10433-014-0314-z>
- Rossi, S., Miniussi, C., Pasqualetti, P., Babiloni, C., Rossini, P. M., & Cappa, S. F. (2004). Age-related functional changes of prefrontal cortex in long-term memory: a repetitive transcranial magnetic stimulation study. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(36), 7939–7944. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0703-04.2004>
- Rzezak, P., Squarzoni, P., Duran, F. L., de Toledo Ferraz Alves, T., Tamashiro-Duran, J., Bottino, C. M., ... Busatto, G. F. (2015). Relationship between Brain Age-Related Reduction in Gray Matter and Educational Attainment. *PloS One*, 10(10), e0140945. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140945>

- Sala-Llonch, R., Bartrés-Faz, D., & Junqué, C. (2015). Reorganization of brain networks in aging: a review of functional connectivity studies. *Quantitative Psychology and Measurement*, 663. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00663>
- Salat, D. H., Tuch, D. S., Greve, D. N., Kouwe, A. J. W. van der, Hevelone, N. D., Zaleta, A. K., ... Dale, A. M. (2005). Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiology of Aging*, 26(8), 1215–1227. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.09.017>
- Santarnecchi, E., Rossi, S., & Rossi, A. (2015). The smarter, the stronger: intelligence level correlates with brain resilience to systematic insults. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 64, 293–309. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.11.005>
- Scalf, P. E., Ahn, J., Beck, D. M., & Lleras, A. (2014). Trial History Effects in the Ventral Attentional Network. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1–10. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00678](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00678)
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., ... Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(9), 2349–2356. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007>
- Serences, J. T., Shomstein, S., Leber, A. B., Golay, X., Egeth, H. E., & Yantis, S. (2005). Coordination of voluntary and stimulus-driven attentional control in human cortex. *Psychological Science*, 16(2), 114–122. <https://doi.org/10.1111/j.0956-7976.2005.00791.x>

- Shenkin, S. D., Bastin, M. E., MacGillivray, T. J., Deary, I. J., Starr, J. M., & Wardlaw, J. M. (2003). Childhood and current cognitive function in healthy 80-year-olds: a DT-MRI study. *Neuroreport*, *14*(3), 345–349. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000060620.86832.59>
- Shulman, G. L., Astafiev, S. V., McAvoy, M. P., d'Avossa, G., & Corbetta, M. (2007). Right TPJ deactivation during visual search: functional significance and support for a filter hypothesis. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *17*(11), 2625–2633. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl170>
- Shulman, G. L., McAvoy, M. P., Cowan, M. C., Astafiev, S. V., Tansy, A. P., d'Avossa, G., & Corbetta, M. (2003). Quantitative analysis of attention and detection signals during visual search. *Journal of Neurophysiology*, *90*(5), 3384–3397. <https://doi.org/10.1152/jn.00343.2003>
- Shulman, G. L., Pope, D. L. W., Astafiev, S. V., McAvoy, M. P., Snyder, A. Z., & Corbetta, M. (2010). Right Hemisphere Dominance during Spatial Selective Attention and Target Detection Occurs Outside the Dorsal Frontoparietal Network. *The Journal of Neuroscience*, *30*(10), 3640–3651. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4085-09.2010>
- Smith, S. M., Miller, K. L., Moeller, S., Xu, J., Auerbach, E. J., Woolrich, M. W., ... Ugurbil, K. (2012). Temporally-independent functional modes of spontaneous brain activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(8), 3131–3136. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121329109>
- Spreng, R. N. (2012). The fallacy of a 'task-negative' network. *Cognition*, 145. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00145>

- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015–2028.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>
- Stern, Y., Alexander, G. E., Prohovnik, I., Stricks, L., Link, B., Lennon, M. C., & Mayeux, R. (1995). Relationship between lifetime occupation and parietal flow: implications for a reserve against Alzheimer's disease pathology. *Neurology*, 45(1), 55–60.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary* (Third Edition edition). Oxford ; New York: Oxford University Press.
- Sullivan, E. V., Adalsteinsson, E., & Pfefferbaum, A. (2006). Selective Age-related Degradation of Anterior Callosal Fiber Bundles Quantified In Vivo with Fiber Tracking. *Cerebral Cortex*, 16(7), 1030–1039. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj045>
- Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2006). Diffusion tensor imaging and aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(6), 749–761.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.06.002>
- Sullivan, E. V., Rohlfing, T., & Pfefferbaum, A. (2010). Quantitative fiber tracking of lateral and interhemispheric white matter systems in normal aging: Relations to timed performance. *Neurobiology of Aging*, 31(3), 464–481.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.04.007>
- Sun, J., Tong, S., & Yang, G.-Y. (2012). Reorganization of Brain Networks in Aging and Age-related Diseases. *Aging and Disease*, 3(2), 181–193.
- Swan, L. (2001). Unilateral Spatial Neglect. *Physical Therapy*, 81(9), 1572–1580.
- Tamnes, C. K., Walhovd, K. B., Dale, A. M., Østby, Y., Grydeland, H., Richardson, G., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2013). Brain development and aging:

- overlapping and unique patterns of change. *NeuroImage*, 68, 63–74.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.039>
- Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2012). Aging and functional brain networks. *Molecular Psychiatry*, 17(5), 471, 549–558. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.81>
- Trauner, D. A. (2003). Hemispatial neglect in young children with early unilateral brain damage. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 45(3), 160–166.  
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2003.tb00924.x>
- Tucker, A. M., & Stern, Y. (2011). Cognitive reserve in aging. *Current Alzheimer Research*, 8(4), 354–360.
- Valenzuela, M. J., Sachdev, P., Wen, W., Chen, X., & Brodaty, H. (2008). Lifespan Mental Activity Predicts Diminished Rate of Hippocampal Atrophy. *PLOS ONE*, 3(7), e2598.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002598>
- Vaughan, L., Erickson, K. I., Espeland, M. A., Smith, J. C., Tindle, H. A., & Rapp, S. R. (2014). Concurrent and longitudinal relationships between cognitive activity, cognitive performance, and brain volume in older adult women. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 69(6), 826–836.  
<https://doi.org/10.1093/geronb/gbu109>
- Vecera, S. P., & Rizzo, M. (2003). Spatial attention: normal processes and their breakdown. *Neurologic Clinics*, 21(3), 575–607.
- Vossel, S., Geng, J. J., & Fink, G. R. (2014). Dorsal and ventral attention systems: distinct neural circuits but collaborative roles. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 20(2), 150–159.  
<https://doi.org/10.1177/1073858413494269>

- Vossel, S., Weidner, R., Driver, J., Friston, K. J., & Fink, G. R. (2012). Deconstructing the Architecture of Dorsal and Ventral Attention Systems with Dynamic Causal Modeling. *The Journal of Neuroscience*, 32(31), 10637–10648. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0414-12.2012>
- Wechsler Adult Intelligence Scale–Third Edition, and Wechsler Memory Scale–Third Edition technical manual.* (1997). Austin, TX: The Psychological Corporation.
- Wen, X., Yao, L., Liu, Y., & Ding, M. (2012). Causal interactions in attention networks predict behavioral performance. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(4), 1284–1292. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2817-11.2012>
- Wenger, E., Schaefer, S., Noack, H., Kühn, S., Mårtensson, J., Heinze, H.-J., ... Lövdén, M. (2012). Cortical thickness changes following spatial navigation training in adulthood and aging. *NeuroImage*, 59(4), 3389–3397. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.015>
- Whiting, W. L., Madden, D. J., & Babcock, K. J. (2007). Overriding age differences in attentional capture with top-down processing. *Psychology and Aging*, 22(2), 223–232. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.22.2.223>
- Whiting, W. L., Madden, D. J., Pierce, T. W., & Allen, P. A. (2005). Searching from the top down: ageing and attentional guidance during singleton detection. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology. A, Human Experimental Psychology*, 58(1), 72–97. <https://doi.org/10.1080/02724980443000205>
- Wu, J.-T., Wu, H.-Z., Yan, C.-G., Chen, W.-X., Zhang, H.-Y., He, Y., & Yang, H.-S. (2011). Aging-related changes in the default mode network and its anti-correlated networks: a resting-state fMRI study. *Neuroscience Letters*, 504(1), 62–67. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.08.059>

- Yantis, S. (2000). Goal-directed and stimulus-driven determinants of attentional control. *Attention and Performance, 18*, 73–103.
- Yeo, B. T. T., Krienen, F. M., Chee, M. W. L., & Buckner, R. L. (2013). Estimates of segregation and overlap of functional connectivity networks in the human cerebral cortex. *NeuroImage, 88C*, 212–227. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.10.046>
- Yeo, B. T. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., ... Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology, 106*(3), 1125–1165. <https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>
- Ystad, M., Hodneland, E., Adolfsdottir, S., Haász, J., Lundervold, A. J., Eichele, T., & Lundervold, A. (2011). Cortico-striatal connectivity and cognition in normal aging: a combined DTI and resting state fMRI study. *NeuroImage, 55*(1), 24–31. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.016>
- Zimmermann, J., Ritter, P., Shen, K., Rothmeier, S., Schirner, M., & McIntosh, A. R. (2016). Structural architecture supports functional organization in the human aging brain at a regionwise and network level. *Human Brain Mapping, 37*(7), 2645–2661. <https://doi.org/10.1002/hbm.23200>

**Table 1 - Behavioral performance on experimental task.**

Variable	Group	N	Standard	
			Mean	Deviation
Response Time (ms)***	Younger	13	1043.87	125.22
	Older	14	1356.94	188.14
Accuracy (%)***	Younger	13	0.97	0.03
	Older	14	0.83	0.14

Independent-samples t-tests between groups are shown as \*= p<0.05, \*\*= p< 0.01

**Table 2 - Groups' common regions coordinates.**

ROI	Young			Older		
	X	Y	Z	X	Y	Z
<b>Posterior Ventral Attention Regions</b>						
Middle temporal gyrus (MTG)	58	-20	-15	65	-28	-11
Temporoparietal junction (TPJ)	55	-52	18	55	-51	11
Superior parietal lobule (SPL)	29	-74	53	30	-81	45
Cerebellum crus 1	-16	-80	-26	-22	-77	-27
Hippocampus	22	-35	3	23	-41	6
<b>Anterior Ventral Attention Regions</b>						
Middle frontal gyrus (MFG)	41	48	8	42	54	13
Medial superior frontal gyrus (mSFG)	3	34	39	3	28	44
Anterior insula (aI)	33	20	-7	32	23	-9
<b>Default Mode Network</b>						
Precuneus	-8	-57	23	-2	-58	23
Medial prefrontal cortex	-3	50	-1	-8	49	-2
Posterior cingular cortex	1	-11	39	4	-10	36
Hippocampus	-22	-46	-5	-29	-38	-13
Temporal middle gyrus	-59	-12	-19	-59	-10	-24
Angular gyrus	51	-62	26	52	-64	23

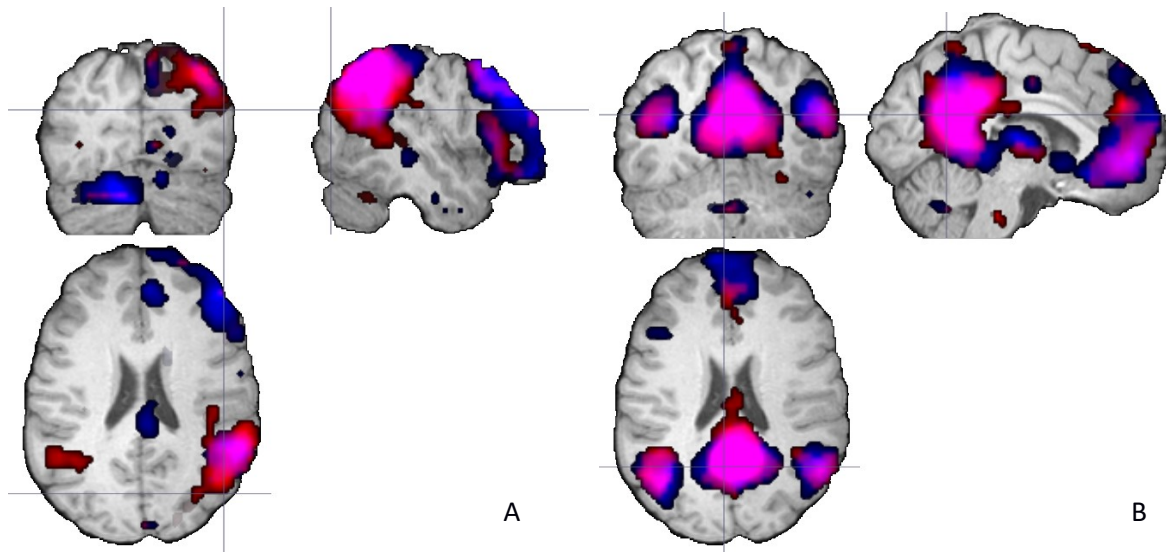
Abbreviations: VAN = Ventral Attention Network; DMN = Default Mode Network



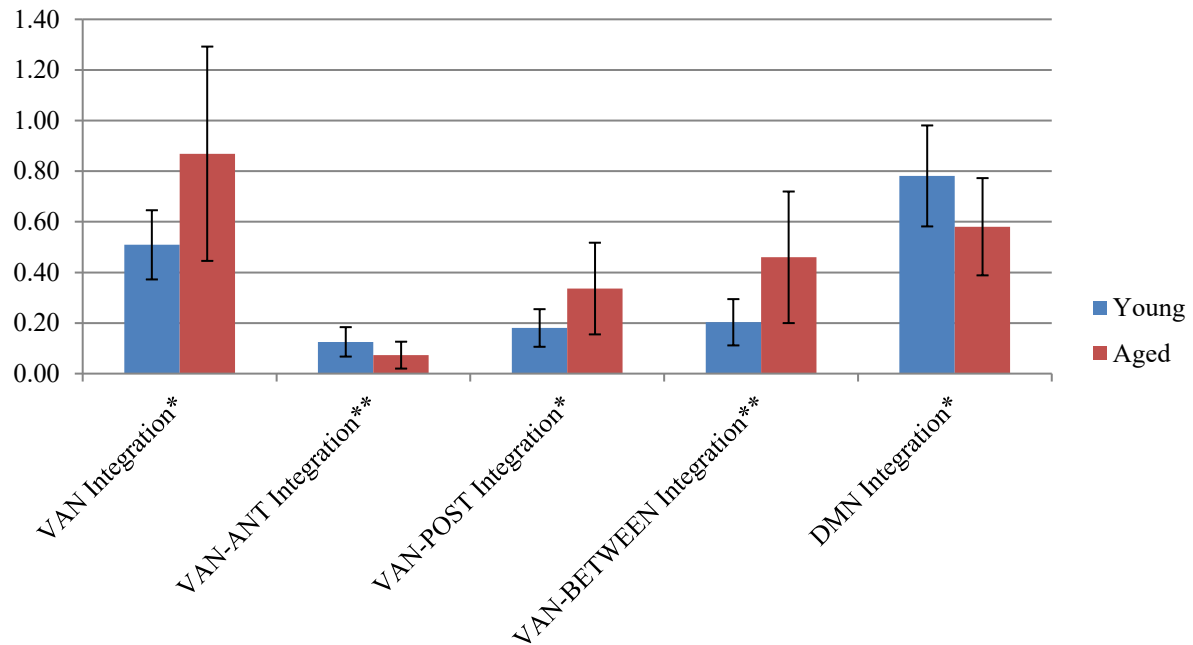
**Table 3 - Correlations between task performance and integration values**

			I-VAN	I-ANT	I-POST	I-BETWEEN
Younger	Response Time	Pearson Correlation	0.46	0.534	-0.305	0.596
		Sig. (2-tailed)	0.114	0.06	0.311	0.32
		N	13	13	13	13
Older	Response Time	Pearson Correlation	0.212	-0.222	0.467	0.065
		Sig. (2-tailed)	0.467	0.446	0.093	0.825
		N	14	14	14	14

Abbreviations: I-VAN = Integration of whole VAN; I-ANT = Integration of anterior VAN regions; I-POST = Integration of posterior VAN regions; I-BETWEEN = Integration between anterior and posterior VAN regions



**Figure 1.**  
**Selected t-maps for (A) Ventral Attention Network and (B) Default Mode Network.**  
 Blue corresponding to young adult maps, red to older adult maps and purple to common areas.



**Figure 2 Integration values and standard deviation at  $\pm 1$ .**

Independent-samples t-tests between group are shown as \*=  $p < 0.05$ , \*\*=  $p < 0.01$ .

Abbreviations: VAN = Ventral Attention Network; VAN-ANT = Integration for anterior VAN regions; VAN-POST = Integration for posterior VAN regions; VAN-BETWEEN = Integration between anterior and posterior VAN regions; DMN = Default Mode Network.

## Chapitre III – Article 2

### **Age-related modifications of interhemispheric balance within the Ventral Attention Network: An independent component analysis of functional connectivity**

Johnathan Deslauriers <sup>a,b,c</sup>, Guillaume Marrelec <sup>d</sup>, Yves Joanette <sup>a,b</sup> & Jennyfer Ansado <sup>c, a \*</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire de Neuropsychologie et de Neurosciences Cognitives, Université du Québec en Outaouais, Gatineau, Quebec, Canada

<sup>b</sup> Centre de Recherche, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>c</sup> Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>d</sup> Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, CNRS, INSERM, Laboratoire d'imagerie biomédicale (LIB), F-75013, Paris, France

**\*Corresponding author:** Jennyfer Ansado Address: Département de Psychoéducation et de Psychologie, Université du Québec en Outaouais 283, boulevard Alexandre-Taché, bureau C-2913 Case postale 1250, succursale Hull, Gatineau (Québec) J8X 3X7 819 595-3900, ext. 2346  
Email: jennyfer.ansado@uqo.ca

Resoumis à *European Journal of Neuroscience*

## **Abstract**

Many studies have reported age-related modifications of brain lateralization during cognitive tasks, such as bilateralization during memory tasks. In young adults, the Ventral Attention Network (VAN), a functional network subserving selective attention, is mostly lateralized to the right hemisphere, although some left-hemisphere regions are also involved. Using functional connectivity our study investigated possible lateralization changes in the VAN. Young and older adults completed a visual selective attention task during an fMRI scan. The VAN was extracted from the BOLD signal with independent component analysis. Functional connectivity was compared between regions of the left (frontoparietal and temporal regions) and right hemispheres (frontal, parietal, temporal and subcortical regions) in both age groups. Behavioural results showed that older adults were significantly slower to respond and less accurate than the younger group on the selective attention task, suggesting diminished attention abilities with aging. Connectivity analysis showed, first, that elderly adults had decreased functional connectivity between regions of the left hemisphere; second, increased connectivity between regions of the right hemisphere, resulting in a higher right-lateralization index; and third, increased interhemispheric functional connectivity between homologous regions. Together, these results suggest an amplification of VAN lateralisation with age and higher interhemispheric functional connectivity, the latter being a possible interhemispheric compensation attempt (recruiting homologous regions) that reached a plateau. Indeed, even though older adults perform well on the task, they don't succeed as well as younger adults.

**Keywords:** functional connectivity, selective attention, independent component analysis, fMRI

## Introduction

Aging affects the neurofunctional activity of the human brain (Spreng *et al.*, 2010). Numerous studies have reported bilateralized brain activity in older adults for tasks that solicit only unilateral activity in younger adults (Cabeza, 2002; Guidotti Breting *et al.*, 2012). Aging also has a negative effect on selective attention processes (Madden & Whiting, 2004), and the Ventral Attention Network (VAN), a major neurofunctional network that subserves selective attention abilities, may decline with age (Kurth *et al.*, 2016). The VAN was first identified by Corbetta and Shulman (2002) for its ability to detect unattended stimuli. Additional roles have since been suggested, including acting as a circuit-breaker (Shulman *et al.*, 2003) that resets when expectations are violated. When the expectations are thought to be valid, the VAN can be inhibited to prevent erroneous attentional capture (Shulman *et al.*, 2007). It is also possible that VAN learns the characteristics of targets and distracters over trials to better filter them (Scalf *et al.*, 2014; Macaluso & Doricchi, 2013).

The VAN is composed mostly of right-hemisphere regions, including the superior and inferior parietal lobule (the latter is often referred to as the temporoparietal junction), anterior insula, middle and inferior temporal gyrus, and superior and middle frontal gyrus (Chen *et al.*, 2014; Corbetta *et al.*, 2008; Fox *et al.*, 2006; He *et al.*, 2007; Kucyi *et al.*, 2012a; Lee *et al.*, 2012). Some regions in the left hemisphere are also involved to a lesser degree, such as the left temporoparietal junction, middle and superior frontal gyrus, and superior temporal gyrus (Chica *et al.*, 2013; Chica *et al.*, 2014; Hahn *et al.*, 2006; Qian *et al.*, 2015). Our previous work showed that older adults differed from younger ones in their brain activity patterns when completing a selective attention task (letter matching task) (Ansado *et al.*, 2013; Ansado *et al.*, 2012). Indeed, young adults engaged a parieto-occipital network to cope with increasing task demand, while older adults recruited a frontoparietal network. Using functional connectivity, we observed intrahemispheric changes in the VAN in a subsequent study and found that elderly adults showed more neurofunctional signal dependency between right-hemisphere regions of the VAN than younger ones (Deslauriers *et al.*, 2017). However, we were unable to investigate interhemispheric changes in this network with the methodology used in that study.

The goal of this study was to study interhemispheric balance within the VAN by using functional connectivity techniques that allow quantification of the dynamic interactivity of

cerebral regions. Based on our previous study (Deslauriers *et al.*, 2017), we hypothesized that age-related interhemispheric changes would be found and we expected that older adults would perform worse on a selective attention task.

## **Materials and methods**

### *Participants*

Thirty-eight healthy participants – 16 younger adults (6 males; age range: 20–32 years; mean: 23.31) and 22 older adults (12 males; age range: 60–97 years; mean: 61) – were recruited from a bank of volunteers at the *Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal* and gave written informed consent. All participants were right-handed, native French speakers who had no history of neurological or psychiatric episodes. Their vision was normal or corrected to normal. The study was reviewed and approved by the Scientific and Ethics Committees of the *Regroupement Neuroimagerie Québec*. All participants had normal range scores (< 27) on the Mini-Mental State Examination (Folstein *et al.*, 1975).

### *fMRI task*

The fMRI task consisted in a control and an experimental task. Both tasks used 13 letters, namely 10 consonants and 3 vowels: B, C, D, H, J, N, P, R, S, T and A, E, U. The letters appeared in white on a black background in Courier New Bold 40 and were presented simultaneously along the vertical midline of the screen. Half of the trials included three letters (one target, two distracters) and the others had five letters (one target, four distracters). For each participant, trials were distributed randomly. One of the letters was presented 0.5 degrees below the fixation point (target) and the other letters (distracters) were presented 0.5 degrees above the fixation point and then one above the other at 0.5-degree intervals. Exposure times for the exploration of the letter display were selected to avoid ceiling and floor effects. They were validated with a pre-test conducted on 32 other participants (16 younger and 16 older) who went through the same protocol in the fMRI simulator at the *Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle* located in the *Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal*.

During the experimental task, participants were asked if a target letter, located below the fixation point, matched any of the letters above the fixation point. In 50% of trials, the target matched one of the probes above the fixation point. In the experimental task blocks, the

participants responded ‘yes’ when the target letter presented below the fixation point matched one of the probes (e.g., a/A) and ‘no’ when there was no match (e.g., u/A). Participants had to respond as quickly as possible without compromising accuracy by making a binary response with a bimanual joystick. Following the presentation of the letter display, a black screen with a central fixation point was presented until the subject responded.

The control task was very similar to the experimental task but was not a selective attention task. The letters were positioned using the same spatial configuration as in the experimental task. In 50% of the trials, all letters were in uppercase; in the others, all letters were in lowercase. Participants had to answer with the joystick if all letters were in uppercase. As such, they could respond by analysing the first letter they saw and, unlike the experimental task, they did not have to locate a specific letter.

### *Procedure*

During the scanning session, participants completed four runs. One run included six blocks, each starting with the control task then alternating with the experimental task. Each control task block had 6 trials (18 trials per run, 72 per session) and each experimental task block comprised 24 trials (72 trials per run, 288 trials per session). For both tasks, trials began with the presentation of a central fixation point for 1000 ms, which was followed by the presentation of the letter display for 600 ms. A black screen was presented with a jittered interstimulus interval of either 800, 1000 or 1200 ms to minimize confounds due to a subject’s habituation and expectations (Liu *et al.*, 2001). Before the acquisition, the participants took part in a training session inside the fMRI simulator.

### *Parameters*

A Trio TIM 3.0T Siemens MRI scanner was used to scan participants at the *Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle*. T1-weighted 3D volume acquisition protocol was used at the beginning of the session for anatomical localization. Then, acquisitions of echo planar T2\*-weighted images with BOLD contrast followed. A total of 144 volumes were acquired on each run (FA = 90°; TE = 30 ms). Each volume contained 40 slices made up of voxels sized 4.0 x 4.0 x 4.0 mm<sup>3</sup> (matrix size = 64 x 64). Each of the four runs acquired one volume every 2.5 seconds.

## *Data analysis*

### *Preprocessing*

The first three volumes of each run were discarded. SPM8 was used for its batch processing utilities. Spatial realignment (registering the images to the mean image), slice timing (reference slice 20, descending order) and smoothing (6-mm full-width half-maximum isotropic Gaussian filter) were applied on each run independently. No translation values were above 3 mm in any direction. Physiological noise was reduced with a retrospective estimation and correction of both breathing and heartbeat (Hu *et al.*, 1995). Subject-specific low-frequency signal drifts were filtered out with a temporal cut-off (cut-off frequency  $4.16 \times 10^{-3}$  Hz). Normalization was done during the data-driven network detection by NetBrainWork algorithms (<http://sites.google.com/site/netbrainwork/>).

### *Data-driven network detection and identification in the young adult group*

The VAN network was obtained from the data of young adults because our past study had revealed similar but not identical regions composing the VAN in young and older adults (Deslauriers *et al.*, 2017), which made a direct comparison of the networks between groups impossible. Instead of comparing the networks of both groups, the VAN network was detected with a data-driven algorithm in young adults only; the resulting network was applied to the older group as a mask in a manner similar to other studies (Andrews-Hanna *et al.*, 2007; Sala-Llonch *et al.*, 2015; Wu *et al.*, 2011). The data-driven algorithms were applied to the experimental task volumes because this task required the cognitive application of a selective attention process, which involved the VAN more than the control task did. Thus, the resulting mask was applied on the control task volumes for comparing the effect of tasks within subjects.

For each subject, volumes acquired during the experimental task were separated from those acquired during the control task. To maximize statistical power, each task's volumes from all four runs were pooled together. We then used an exploratory method based on spatial independent component analysis (McKiernan *et al.*, 2003) of a single time series followed by a hierarchical clustering to gather spatially similar components across subjects, leading to group-representative classes. Group-representative large-scale networks were extracted for each fMRI session for the experimental task in young adults only with spatial independent component



analysis (Perlberg & Marrelec, 2008) implemented in NetBrainWork. First, the 40 spatial components explaining most of the variance in each subject were extracted. The number of spatial components varies from one study to another, with some papers using as few as 7 (Yeo *et al.*, 2013) and others as many as 100 (Allen *et al.*, 2012). The NetBrainWork default value is 40, and several studies that used this software also used 40 (Debas *et al.*, 2014, Marcotte *et al.*, 2013). These components were scaled to z-scores and registered to the Montreal Neurological Institute standard space using nonlinear spatial transformations implemented in SPM5. Then, based on their spatial similarity (Esposito *et al.*, 2005), the components were clustered across all young adult participants. The definition of the group-representative classes was automatically processed. From these clusters, fixed-effect group t-maps were computed using a threshold of  $p < 0.05$  (uncorrected for multiple comparisons, to keep enough voxels to select regions). From the resulting clusters representing large-scale networks, we visually identified the cluster that exhibited a spatial organization corresponding to the VAN using independent component analysis studies as references (Fornito *et al.*, 2012; Yeo *et al.*, 2013).

### *Region selection*

On the cluster identified as the VAN for the young adult group's experimental task, we used a seed-growing algorithm that selects the peak t-map voxels ( $p < 0.05$ ) as seeds that are at least 30 mm apart from each other. For each seed, the adjacent voxel with the highest t-score is then added recursively. The procedure stops when no significant surrounding voxels are left or when the cluster's size reaches a chosen maximum value, in our case 10 voxels. These regions were used to compose the networks that will be analysed with hierarchical integration. On the young adult component identified as the VAN, regions were automatically selected with this procedure. Then, in order to ensure correct analysis of lateralization, we discarded regions that were too close to the midline ( $|X| < 5$ ). Regions on the cerebellum were also discarded because of possible ipsilateral and contralateral connections with the cortex, which made determination of lateralization difficult. All remaining regions were included in a mask. We did not discard any regions based on *a priori* hypotheses concerning which regions should or should not be included in the VAN.

### *Hierarchical integration*

This mask was then used to compare functional interactions within the left- and right-hemisphere regions of the VAN as well as the integration between these regions for both tasks in both the young adult group and the older adult group. The young adult experimental task mask was divided into two masks: a left-hemisphere mask containing only regions of the left hemisphere and a right-hemisphere mask. To calculate integration, we used hierarchical integration, which computes interregional temporal correlations (Marrelec *et al.*, 2008). Hierarchical integration establishes the degree of connectivity within a system itself and between systems (Marrelec *et al.*, 2008). Integration does not assess pairwise interactions between the various components but captures the overall level of statistical dependence within a brain system. Thus, it provides a global measure of functional information exchanges between time courses of BOLD signals acquired from the selected regions (Marrelec *et al.*, 2008). Hierarchical integration was calculated for both groups using the left- and right-hemisphere masks of the VAN derived from the young adult group's experimental task data.

One caveat concerning the integration algorithm is that it represents a summation of the connectivity between regions in a network rather than the mean connectivity between regions. Thus, a network with more regions will tend to have higher integration values than a network with fewer regions, even if the connectivity between regions is the same for both. Consequently, integration values cannot be used to compare different networks, which means the integration values for left- and right-hemisphere VANs cannot be compared.

### *Statistical analysis*

Repeated measures mixed design ANOVAs were used with integration values for the left VAN, right VAN and between the two as dependent variables to assess group effects. Bonferroni adjustments for multiple comparisons were used. Each integration value was analysed separately in a 2 x 2 design (task vs. group), resulting in three analyses. Left-right VAN integration was obtained by subtracting the sum of left and right VAN from the total VAN integration (integration from the undivided VAN mask) (Marcotte *et al.*, 2013). A lateralization index was used to better illustrate lateralization (Kucyi *et al.*, 2012a):

$$\text{Lateralization index} = (\text{VAN}_R - \text{VAN}_L) / (\text{VAN}_R + \text{VAN}_L)$$

where  $VAN_R$  represents the right-hemisphere integration of the VAN and  $VAN_L$  the left-hemisphere integration. An independent t-test was used to compare lateralization means between groups.

Response time and accuracy on both tasks were compared between groups, using two 2 x 2 repeated measures ANOVAs and were adjusted with a Bonferroni correction. Finally, correlations between response time and accuracy of the experimental task were correlated to integration values for that task.

## Results

### *Behavioural results*

Two 2 x 2 repeated measures ANOVAs were used to examine the effect of group (young adults vs. older adults) and task (control vs. experimental) on response time and accuracy.

The ANOVA for response time revealed a significant main effect for task ( $F(1,36)=19.82, p<.001$ ); a significant main effect for group ( $F(1,36)=1993.99, p<.001$ ); and a significant age-by-task interaction ( $F(1,36)=12.40, p=.001$ ). Simple effects comparisons showed no effects of task for the young adults ( $F(1,36)=.373, p=.55$ ), while the older adults were significantly slower on the experimental task ( $F(1,36)=37.48, p<.001$ ). Simple effects comparisons also showed significant differences between groups for both tasks ( $F(1,36)=20.30, p<.001$ , on the experimental task;  $F(1,36)=8.73, p=.005$ , on the control task). Overall, analysis of response times showed slower responses by older adults for both tasks compared to younger adults. In addition, older adults were even slower on the experimental task, whereas young adults showed no significant reduction in response time between tasks.

The ANOVA for accuracy revealed a significant main effect for task ( $F(1,36)=14.67, p<.001$ ); a significant main effect for group ( $F(1,36)=8164.35, p<.001$ ); and a significant age-by-task interaction ( $F(1,36)=10.52, p=.003$ ). Simple effects comparisons showed no effects of task for the young adults ( $F(1,36)=.15, p=.70$ ), while older adults performed significantly less accurately on the experimental task ( $F(1,36)=29.71, p<.001$ ). Simple effects comparisons also showed significant differences between groups for both tasks ( $F(1,36)=13.87, p=.001$ , on the experimental task;  $F(1,36)=4.57, p=.04$ , for the control task). Overall, accuracy was lower for

older adults on both tasks, and this group's accuracy was negatively affected by the experimental task, while the younger adults' accuracy was not affected by task.

### *Imaging results*

Out of the 40 spatial components extracted individually for each young adult, 18 different group brain maps of group-clustered codependent BOLD signals were generated with NetBrainWork. We selected one map that best corresponded to the VAN's spatial distribution. This map was composed mostly of regions in the right hemisphere and of frontoparietal ventral regions. It had a representativity of 0.75 and a unicity of 1, meaning that this map showed a hierarchical cluster of individual components in which 75% of participants contributed one component and no participant contributed more than one component.

Automatic seed-growing on this map resulted in 24 different regions. As mentioned above, we discarded five of them because their centres were close to the medial longitudinal fissure ( $|X| < 5$ ), which made localization to either hemisphere difficult. Likewise, regions on the cerebellum were discarded because of possible contralateral or ipsilateral connections with the cortex. Then, regions were divided into right-hemisphere and left-hemisphere regions. Right-hemisphere regions included the superior parietal lobule, inferior parietal lobule, insula, middle temporal gyrus, inferior temporal gyrus, paracentral lobule, superior frontal gyrus, middle frontal gyrus, anterior cingulate cortex, thalamus and brainstem. Left-hemisphere regions included the inferior parietal lobule, superior frontal gyrus, middle frontal gyrus and superior temporal gyrus (see Table 1). Note that all left-hemisphere brain regions were analogues or closely related to regions of the right hemisphere. All remaining regions comprised 10 voxels.

### *Hierarchical integration*

From the previously selected map, all regions of the left and right hemispheres were separated into two different masks. These masks were applied to measure the hierarchical integration in both groups, including total integration for each hemisphere and between hemispheres. See Table 1 and Figure 1 for all regions with coordinates for the mask.

Three 2 x 2 (group vs. task) repeated measures mixed design ANOVAs were used to compare the effects of task and age on left, right and interhemispheric VAN integration values. Each ANOVA yielded similar results, and for purposes of clarity, the ANOVA's main effects

(between-groups, within-groups and interaction) are reported together rather than described separately.

Between-group comparisons of functional connectivity on both control and experimental task integration with repeated measures ANOVAs revealed significantly higher values for the right hemisphere and between hemispheres for the older group ( $F(1,36)=9.40$ ,  $p=.004$ ,  $r=.46$ ;  $F(1,36)=11.771$ ,  $p=.002$ ,  $r=.50$ ). However, young adults had higher integration values between regions of the left hemisphere ( $F(1,36)=8.030$ ,  $p=.007$ ,  $r=.43$ ). See Figures 2 and 3.

Within-group comparisons of functional connectivity integration for control and experimental tasks with repeated measures ANOVAs revealed no differences between the control and experimental task for the left hemisphere ( $F(1,36)=2.028$ ,  $p=.163$ ,  $r=.23$ ). For the right hemisphere and between hemispheres, the analyses revealed higher values for the control task than the experimental task ( $F(1,36)=18.004$ ,  $p<.001$ ,  $r=.58$ ;  $F(1,36)=40.984$ ,  $p<.001$ ,  $r=.73$ ).

No group-by-task interactions reached the significance level for left-hemisphere integration, right-hemisphere integration or interhemispheric integration ( $F(1,36)=.447$ ,  $p=.508$ ,  $r=.11$ ;  $F(1,36)=1.744$ ,  $p=.195$ ,  $r=.21$ ;  $F(1,36)=.172$ ,  $p=.681$ ,  $r=.07$ ). Thus, no group showed a disproportionate increase or decrease in functional connectivity integration between tasks.

See Table 2 for means and standard deviations of all variables. Because left-hemisphere regions have decreased connectivity in older adults, the age-related increase in interhemispheric functional connectivity integration could represent greater reliance on the connection of these regions with regions in the right hemisphere.

The lateralization index was higher in older adults ( $t(17.49) = -4.41$ ,  $p < .001$ ), with a large effect size (effect size correlation  $r = 0.73$ ). This value indicates that the right hemisphere in older adults has a larger share of the brain's total functional connectivity than in young adults.

#### *Correlations between VAN and task performance*

Correlations between task performance and functional connectivity integration of the left-hemisphere, right-hemisphere and interhemispheric VAN were calculated independently for each group. Only the young adult group showed a significant correlation – left-hemisphere integration correlated negatively with response time ( $r(16) = -.604$ ,  $p = .013$ ) – which meant that greater integration in the left hemisphere allowed for faster response times. In older adults, this

correlation was neither high nor significant and no other correlations were near the significance level.

## **Discussion**

The goal of this study was to investigate the interhemispheric balance within the VAN using functional connectivity. During image acquisition, participants were engaged in a selective attention task. Regions forming the VAN were selected through independent cluster analysis of a younger adult neurosignal. Then, regions were separated according to their position on each brain hemisphere. The codependency of the neurosignal between right-hemisphere, left-hemisphere and interhemispheric regions was compared between groups

Behavioural results showed that the elderly group responded more slowly and less accurately than the young adult group during a letter-matching task, a performance pattern which is in accordance with the literature (Madden & Whiting, 2004). Older adults were also slower and less accurate on the control task. The younger adult group performed similarly on both tasks, while the older adults' performance was slower and less accurate on the experimental task than on the control task.

Connectivity underlay many of the results. On the experimental task, the degree of functional connectivity integration in older adults was lower in the left hemisphere than in the right hemisphere. The older adults also presented more functional connectivity integration between regions of both hemispheres. Further details can be found in the following sections.

### *Effects of tasks on VAN connectivity*

Interestingly, the experimental task was linked to a lesser degree of functional connectivity than the control task for both groups. While this may appear contradictory, many studies have shown that the VAN can be inhibited during a selective attention task, possibly by the DAN (Corbetta *et al.*, 2008), in order to prevent erroneous attentional capture by a task-relevant distracter that appears elsewhere than at the expected target position (Shulman *et al.*, 2007). In turn, an inhibited VAN might differ in functional connectivity. Thus, the participants may have been expecting a stimulus to appear in a certain position during the experimental task but had no expectations during the control task. Possibly, participants were actively expecting the letter to appear below the fixation point during the experimental task because this letter

always appeared in the same position and determined what the target letter of the ongoing trial would be. Looking at the distracter letters first would have been inefficient, as it would have increased response time. Thus, any redirection of attention towards these letters would have been undesirable for optimal performance and so the VAN might have been inhibited. During the control task, this strategy would be irrelevant since any letters could be investigated to reach a conclusive answer and none were more important than the others. Thus, attentional capture by a letter above the fixation cross would have been without consequences for performance. As a result, the nature of the tasks could have influenced the VAN's level of inhibition, resulting in reduced functional connectivity during the experimental task.

The comparison of the control and experimental tasks resulted in two other findings. First, the degree of functional integration in the left hemisphere was not affected by the change of tasks, contrary to right and interhemispheric integration. This is coherent with Dorrichi *et al.* (2010), who suggested that the left-hemisphere regions of the VAN, particularly the left inferior parietal lobule, serve as a match and mismatch detection system, whereas the right inferior parietal lobule is specific to mismatch situations. Thus, if the participants in our study used an 'expectation strategy' during the experimental task, possible mismatches would have been considered unlikely since the letter below the cross always appears at the same location, and thus only the right-hemisphere regions of the VAN would have been inhibited, leaving the match system (left-hemisphere regions) unaffected. Our second finding was that no group-by-task interaction was found for integration of either left, right or interhemispheric regions. Even though older adults had a higher level of functional connectivity on the right side and between hemispheres than younger adults, they showed proportional modulation of the degree of functional integration when they engaged in different tasks. This suggests that aging does not affect the VAN's ability to modulate its connectivity in response to different environmental requirements.

Together, these results suggest an overall increase in the VAN's functional connectivity integration for two different tasks, one involving a selective attention task and the other requiring an uppercase/lowercase judgement, even though older adults performed less accurately and less rapidly on both tasks than younger adults. These results could suggest impaired performance when the VAN's degree of neurosignal codependency increases. However, both groups showed an overall increased level of integration in the VAN on the control task, although the young adult

group did not experience reduced performance. Thus, an increase in functional connectivity does not always equate to a lower level of performance. We offer a few alternate explanations to describe possible links between changes in VAN's functional connectivity in aging and performance.

#### *Decreased connectivity in left-hemisphere VAN*

The level of functional connectivity integration in the left frontoparietal and temporal regions (see Table 1) showed a significant decrease in the elderly group. This novel finding indicates a reduction in functional connectivity integration between regions of the left hemisphere in the VAN during aging. This suggests that the neurosignal in these regions is more linked to the activity of regions outside this cluster than from within it. In turn, this may signify that left regions of VAN operate information less independently in elderly adults than in young adults. Indeed, if functional connectivity is interpreted as the transmission of information between cerebral regions, in young adult the information reaching any left region of the VAN is transmitted to its other left regions which might represent the analysis of information. In older adults, incoming information is less exchanged with the other regions, possibly because the information is transmitted elsewhere rather than analysed among these regions. Furthermore, there was a significant correlation between response time and left-hemisphere integration for the young adults, suggesting that the left hemisphere played an important role in supporting younger adults' performance in our task. Conversely, older adults showed no significant correlations between response time and integration in either hemisphere. It is possible that the lack of connection between regions of the left hemisphere contributes to the older group's reduced performance. Together with the increased right-hemisphere integration, this result strongly suggests that there is some sort of age-related dissociation of the VAN, in which each hemisphere's functional connectivity changes differently with aging.

#### *Increased connectivity in right-hemisphere VAN*

Regarding the degree of functional connectivity integration between frontal, parietal, temporal and subcortical regions of the right hemisphere (see Table 1), the results indicate significantly greater integration for older adults during both tasks. In the literature, reports of age-related increases in functional connectivity in networks are uncommon. While a few studies



have reported greater functional connectivity in the frontoparietal control network (Geerligs *et al.*, 2014) and the task-positive network (Grady *et al.*, 2010), most studies have observed lower connectivity for the majority of networks, including the default mode network (Damoiseaux *et al.*, 2008; Grady *et al.*, 2010; Tomasi & Volkow, 2012), visual network (Betzel *et al.*, 2014) and dorsal attention network (DAN) (Andrews-Hanna *et al.*, 2007; Tomasi & Volkow, 2012; for a review, see Sala-Llonch *et al.*, 2015), a network closely linked to the VAN that subserves a neural representation of space (Corbetta *et al.*, 2008; Corbetta & Shulman, 2002). We had previously found an increase in the degree of functional connectivity integration between right-hemisphere regions of the VAN (Deslauriers *et al.*, 2017) with a smaller sample and a selection of regions that were common to elderly and young adults' VAN, as detected in each group with independent component analysis algorithms. For this study, we instead opted to use the coordinates of regions found in the young adult brain and apply them to the elderly group, a technique frequently used in studies of aging (Andrews-Hanna *et al.*, 2007; Sala-Llonch *et al.*, 2015; Wu *et al.*, 2011). A limit of this technique is that it assumes that older and younger adults have networks composed of similar regions, which might not be true. Indeed, it is possible that older adults activate different and/or additional brain regions. Thus, when this technique is used, the older group's network might not be fully represented in the selected network and consequently their functional connectivity might be underevaluated. Nevertheless, our results still showed an advantage for the elderly group, suggesting that this effect is robust even when different methodologies are applied.

#### *Increased interhemispheric connectivity within VAN*

Elderly adults also had a higher degree of functional connectivity integration between regions of the right and left hemispheres, which suggests that their left- and right-hemisphere regions of the VAN were more codependent. Given the reduced intrahemispheric connectivity in the left VAN, it is plausible that information is transmitted to the right-hemisphere VAN in older adults rather than being analysed independently in the left hemisphere. In younger adults, left and right VAN function more independently, as if they were two distinct networks. An age-related increase in interhemispheric connectivity would then be coherent with the current literature, as increases in functional connectivity between networks during aging have been reported (Betzel *et al.*, 2014). Furthermore, interhemispheric VAN connections are likely to be in

posterior regions of the corpus callosum, such as the splenium, which are less affected by aging than the anterior bundles (Sullivan *et al.*, 2006; Sullivan *et al.*, 2010). In light of the lower level of functional connectivity integration in left-hemisphere regions for the elderly group, increased interhemispheric integration represents a shift in intrahemispheric connections from the left hemisphere to the right hemisphere. Thus, younger adults seem to have a more independent cluster of left-hemisphere regions, in contrast to older adults, who depend more on the activity of the right hemisphere.

We found a similar pattern in our previous study of age-related intrahemispheric alteration of the VAN, whereby the anterior regions became more dependent on the posterior regions (Deslauriers *et al.*, 2017). Alternatively, this could also represent an inhibitory process in which right-hemisphere VAN regions inhibit the activity of left-hemisphere regions. It is, however, impossible to determine whether the nature of this connectivity is excitatory or inhibitory due to the functional connectivity in measuring neurosignal codependency. Indeed, inhibitory signals modulate activity in other regions, and the inhibited regions are thus codependent on the neurosignal from the inhibiting region.

Elderly adults show increased brain asymmetry for the VAN, as suggested by their more right-hemisphere-based lateralization index of functional connectivity integration. Thus, our results point to a lateralization of the VAN, which suggests that the right hemisphere becomes increasingly important for this network during aging. The left-hemisphere regions become more dependent on the activity of the right hemisphere, which is also coherent with more right-lateralized information processing. Increased lateralization is somewhat at odds with two articles describing increased bilateral activity for attention abilities (Beume *et al.*, 2015; Cabeza *et al.*, 2004). However, those two articles used an attention task that required simple detection of stimuli in either visual hemifield in the absence of cues or distracters. Thus, this task is more likely to solicit a simple salient stimulus detection process, possibly via the Saliency Network (Seeley *et al.*, 2007). Indeed, this network is activated when a salient stimulus is detected, regardless of its relevance to the task at hand (Elton & Gao, 2014; Weissman *et al.*, 2004), whereas the VAN is not activated by salient stimuli (Kincade *et al.*, 2005) but by mismatches between our expectations and our environment, such as when an expected stimulus appears somewhere unexpected (for a review, see Corbetta *et al.*, 2008; Vossel *et al.*, 2014). Thus, it is possible that the studies by Beume *et al.* (2015) and Cabeza *et al.* (2004) measured age-related

changes in the Salience Network rather than in the VAN. Interestingly, their results suggest bilateralization of the Salience Network, while ours point to lateralization of the VAN. This suggests that different networks, even if they subservise similar cognitive processes, are affected differently by aging.

Another study reported changes in the lateralization of multiple functional networks across aging (Agcaoglu *et al.*, 2015). One network in that study overlaps the regions we examined, namely bilateral inferior parietal lobules, right middle frontal gyrus, right middle temporal gyrus and left superior temporal gyrus. However, they found no age-related change in lateralization for this network. Our results differ from theirs, possibly because our analysis included a larger number of regions, especially in the right hemisphere, and these additional regions might have a more accentuated pattern of lateralization during aging. As well, our participants were engaged in an attentional task during data acquisition, while Agcaoglu *et al.*'s data were acquired during the resting state.

Increased lateralization of the VAN might represent a tentative yet inefficient compensatory mechanism to maintain performance. In this context, the observed reduction in left-hemisphere functional connectivity and increase in interhemispheric connectivity could be interpreted as a functional alteration wherein the left-hemisphere VAN's mechanism is altered and it relies more on right-hemisphere regions. It is also possible that increased interhemispheric connectivity might be an attempt to engage both hemisphere fully, but reduced left-hemisphere integrity induces lateralization instead. Regardless of the cause, this functional alteration does not allow older participants to maintain a level of performance that is similar to that of younger people. While some authors would conclude that these results are incoherent with compensation, Stern (2009) argues that compensation may exist even if similar performance is not observed. He describes a form of compensation that prevents a greater decline in behaviour through the use of an alternate network. Because the altered network is not as efficient as the primary network, a decline in performance is still observable. In our results, differences between groups for both response time and accuracy were marginal, with the elderly adults answering 300 ms more slowly and making 13% more mistakes. Such small differences would probably not be noticed by observers. Thus, lateralization could be a compensatory attempt to maintain performance that is not as efficient as the bilateral network the younger adults use but is still more efficient than not lateralizing the network.

In conclusion, our study reports on age-related interhemispheric changes in the VAN accompanying significant behavioural differences on a visual selective attention task. We found no alteration in the VAN's ability to modulate its level of functional connectivity in response to differing task demands. Regarding the attention task, the left regions of the VAN showed a reduced level of functional connectivity integration among themselves but increased integration with regions of the right hemisphere. Furthermore, the degree of functional connectivity integration in the right hemisphere had increased. Overall, these alterations in aging reveal a functional connectivity integration lateralization of the VAN in the right hemisphere. In addition, the results show that the interhemispheric functional connectivity degree is higher in older adults than for the younger group, which might represent an attempt of compensation (*i.e.* recruitment of additional regions in homologous regions) that did not allow a similar level of performance between older and younger adults. Nonetheless, older adults succeeded on the task which might indicate that the compensation reached a plateau. While novel, our finding of lateralization within the VAN is compatible with earlier studies. Indeed, because right-hemisphere regions of the VAN become more important in older adults, any lesion occurring in these areas is potentially more behaviourally damaging. For instance, spatial neglect following right-hemisphere lesions is more prevalent in old age. We also argue that previous studies reporting bilateralization of attention processes were more likely to have measured alterations in the Salience Network than in the VAN.

### **Acknowledgements**

This work was supported by a Canadian Institutes of Health Research Grant (200809MOP-191272-BCA-CFCL-18141) to Yves Joanette. The funding source made no contribution to the study design, collection, analysis, interpretation of the data or writing of the report for publication. The authors have declared no conflict of interest related to this study.

### **Abbreviations**

DAN = Dorsal Attention Network

VAN = Ventral Attention Network

## References

- Agcaoglu, O., Miller, R., Mayer, A. R., Hugdahl, K., & Calhoun, V. D. (2015). Lateralization of resting state networks and relationship to age and gender. *NeuroImage*, **104**, 310–325.
- Allen, E.A., Damaraju, E., Plis, S.M., Erhardt, E.B., Eichele, T., & Calhoun, V.D. (2012). Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state. *Cereb. Cortex*, **24**, 663–676.
- Andrews-Hanna, J.R., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M.E., & Buckner, R.L. (2007) Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron*, **56**, 924–935.
- Ansado, J., Monchi, O., Ennabil, N., Deslauriers, J., Jubault, T., Faure, S., & Joannette, Y. (2013) Coping with task demand in aging using neural compensation and neural reserve triggers primarily intra-hemispheric-based neurofunctional reorganization. *Neurosci. Res.*, **75**, 295–304.
- Ansado, J., Monchi, O., Ennabil, N., Faure, S., & Joannette, Y. (2012) Load-dependent posterior-anterior shift in aging in complex visual selective attention situations. *Brain Res.*, **1454**, 14–22.
- Behrmann, M., & Plaut, D. C. (2015). A vision of graded hemispheric specialization. *Ann. NY Acad. Sci.*, **1359**, 30–46.
- Benwell, C.S.Y., Harvey, M., & Thut, G. (2014) On the neural origin of pseudoneglect: EEG-correlates of shifts in line bisection performance with manipulation of line length. *NeuroImage*, **86**, 370–380.

- Betzel, R.F., Byrge, L., He, Y., Goñi, J., Zuo, X.-N., & Sporns, O. (2014) Changes in structural and functional connectivity among resting-state networks across the human lifespan. *NeuroImage*, **102**, 345–357.
- Beume, L.-A., Kaller, C.P., Hoeren, M., Klöppel, S., Kuemmerer, D., Glauche, V., Köstering, L., Mader, I., Rijntjes, M., Weiller, C., & Umarova, R. (2015) Processing of bilateral versus unilateral conditions: evidence for the functional contribution of the ventral attention network. *Cortex*, **66**, 91–102.
- Cabeza, R. (2002) Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol. Aging*, **17**, 85–100.
- Cabeza, R., Daselaar, S.M., Dolcos, F., Prince, S.E., Budde, M., & Nyberg, L. (2004) Task-independent and task-specific age effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic retrieval. *Cereb. Cortex*, **14**, 364–375.
- Chen, H.-J., Wang, Y., Zhu, X.-Q., Li, P.-C., & Teng, G.-J. (2014) Classification of cirrhotic patients with or without minimal hepatic encephalopathy and healthy subjects using resting-state attention-related network analysis. *PloS One*, **9**, e89684.
- Chica, A.B., Bartolomeo, P., & Lupiáñez, J. (2013) Two cognitive and neural systems for endogenous and exogenous spatial attention. *Behav. Brain Res.*, **237**, 107–123.
- Chica, A.B., Bourgeois, A., & Bartolomeo, P. (2014) On the role of the ventral attention system in spatial orienting. *Front. Hum. Neurosci.*, **8**, 235.
- Chokron, S., Helft, G., & Perez, C. (2013) Effects of age and cardiovascular disease on selective attention. *Cardiovasc. Psychiatry Neurol.*, **2013**, 185385.
- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G.L. (2008) The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*, **58**, 306–324.

- Corbetta, M., & Shulman, G.L. (2002) Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.*, **3**, 201–215.
- Corbetta, M., & Shulman, G.L. (2011) Spatial neglect and attention networks. *Annu. Rev. Neurosci.*, **34**, 569–599.
- Damoiseaux, J.S., Beckmann, C.F., Arigita, E.J.S., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C.J., Smith, S.M. & Rombouts, S.A.R.B. (2008) Reduced resting-state brain activity in the ‘default network’ in normal aging. *Cereb. Cortex*, **18**, 1856–1864.
- Debas, K., Carrier, J., Barakat, M., Marrelec, G., Bellec, P., Hadj Tahar, A., Karni, A., Ungerleider, L.G., Benali, H., & Doyon, J. (2014). Off-line consolidation of motor sequence learning results in greater integration within a cortico-striatal functional network. *NeuroImage*, **99**, 50–58.
- Deslauriers, J., Ansado, J., Marrelec, G., Provost, J.-S., & Joannette, Y. (2017). Increase of posterior connectivity in aging within the Ventral Attention Network: A functional connectivity analysis using independent component analysis. *Brain Research*, **1657**, 288–296.
- Doricchi, F., Macci, E., Silvetti, M., & Macaluso, E. (2010). Neural correlates of the spatial and expectancy components of endogenous and stimulus-driven orienting of attention in the Posner task. *Cereb. Cortex*, **20**, 1574–1585.
- Elton, A., & Gao, W. (2014) Divergent task-dependent functional connectivity of executive control and salience networks. *Cortex*, **51**, 56–66.
- Esposito, F., Scarabino, T., Hyvarinen, A., Himberg, J., Formisano, E., Comani, S., Tedeschi, G., Goebel, R., Seifritz, E., & Di Salle, F. (2005) Independent component analysis of fMRI group studies by self-organizing clustering. *NeuroImage*, **25**, 193–205.

Farrant & Uddin (2016)

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiat. Res.*, **12**, 189–198.

Fornito, A., Harrison, B.J., Zalesky, A., & Simons, J.S. (2012) Competitive and cooperative dynamics of large-scale brain functional networks supporting recollection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **109**, 12788–12793.

Fox, M.D., Corbetta, M., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., & Raichle, M.E. (2006) Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **103**, 10046–10051.

Fujii, T., Fukatsu, R., Yamadori, A., & Kimura, I. (1995) Effect of age on the line bisection test. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, **17**, 941–944.

Geerligs, L., Saliassi, E., Maurits, N.M., Renken, R.J., & Lorist, M.M. (2014) Brain mechanisms underlying the effects of aging on different aspects of selective attention. *NeuroImage*, **91**, 52–62.

Gottesman, R.F., Kleinman, J.T., Davis, C., Heidler-Gary, J., Newhart, M., Kannan, V., & Hillis, A.E. (2008) Unilateral neglect is more severe and common in older patients with right hemispheric stroke. *Neurology*, **71**, 1439–1444.

Grady, C.L., Protzner, A.B., Kovacevic, N., Strother, S.C., Afshin-Pour, B., Wojtowicz, M., Anderson, J.A., Churchill, N., & McIntosh, A.R. (2010) A multivariate analysis of age-related differences in default mode and task-positive networks across multiple cognitive domains. *Cereb. Cortex*, **20**, 1432–1447.

Groen, M.A., Whitehouse, A.J.O., Badcock, N.A., & Bishop, D.V.M. (2012) Does cerebral lateralization develop? A study using functional transcranial Doppler ultrasound



- assessing lateralization for language production and visuospatial memory. *Brain Behav.*, **2**, 256–269.
- Guidotti Breting, L.M., Tuminello, E.R., & Duke Han, S. (2012) Functional neuroimaging studies in normal aging. *Curr. Top. Behav. Neurosci.*, **10**, 91–111.
- Hahn, B., Ross, T.J., & Stein, E.A. (2006) Neuroanatomical dissociation between bottom-up and top-down processes of visuospatial selective attention. *NeuroImage*, **32**, 842–853.
- He, B.J., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Epstein, A., Shulman, G.L., & Corbetta, M. (2007) Breakdown of functional connectivity in frontoparietal networks underlies behavioral deficits in spatial neglect. *Neuron*, **53**, 905–918.
- Hu, X., Le, T.H., Parrish, T., & Erhard, P. (1995) Retrospective estimation and correction of physiological fluctuation in functional MRI. *Magn. Reson. Med.*, **34**, 201–212.
- Jewell, G., & McCourt, M.E. (2000) Pseudoneglect: a review and meta-analysis of performance factors in line bisection tasks. *Neuropsychologia*, **38**, 93–110.
- Kincade, J.M., Abrams, R.A., Astafiev, S.V., Shulman, G.L., & Corbetta, M. (2005) An event-related functional magnetic resonance imaging study of voluntary and stimulus-driven orienting of attention. *J. Neurosci.*, **25**, 4593–4604.
- Kucyi, A., Hodaie, M., & Davis, K.D. (2012) Lateralization in intrinsic functional connectivity of the temporoparietal junction with salience- and attention-related brain networks. *J. Neurophysiol.*, **108**, 3382–3392.
- Kurth, S., Majerus, S., Bastin, C., Collette, F., Jaspar, M., Bahri, M. A., & Salmon, E. (2016). Effects of aging on task- and stimulus-related cerebral attention networks. *Neurobiology of Aging*, *44*, 85–95. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.04.015>

- Lee, M.H., Hacker, C.D., Snyder, A.Z., Corbetta, M., Zhang, D., Leuthardt, E.C., & Shimony, J.S. (2012) Clustering of resting state networks. *PLoS ONE*, **7**, e40370.
- Liu, T.T., Frank, L.R., Wong, E.C., & Buxton, R.B. (2001) Detection power, estimation efficiency, and predictability in event-related fMRI. *NeuroImage*, **13**, 759–773.
- Macaluso, E., & Doricchi, F. (2013). Attention and predictions: control of spatial attention beyond the endogenous-exogenous dichotomy. *Front. Hum. Neurosci.*, **7**, 685.
- Madden, D., & Whiting, W. (2004) Age-related changes in visual attention. In Costa, P. & Siegler, I. (eds), *Recent Advances in Psychology and Aging*. Elsevier, Amsterdam, pp. 41–88.
- Marcotte, K., Perlberg, V., Marrelec, G., Benali, H., & Ansaldo, A. I. (2013). Default-mode network functional connectivity in aphasia: therapy-induced neuroplasticity. *Brain Lang.*, **124**, 45–55.
- Marrelec, G., Bellec, P., Krainik, A., Duffau, H., Pélégrini-Issac, M., Lehericy, S., Benali, H., & Doyon, J. (2008) Regions, systems, and the brain: hierarchical measures of functional integration in fMRI. *Med. Image Anal.*, **12**, 484–496.
- McKiernan, K.A., Kaufman, J.N., Kucera-Thompson, J., & Binder, J.R. (2003) A parametric manipulation of factors affecting task-induced deactivation in functional neuroimaging. *J. Cogn. Neurosci.*, **15**, 394–408.
- Perlberg, V., & Marrelec, G. (2008) Contribution of exploratory methods to the investigation of extended large-scale brain networks in functional MRI: methodologies, results, and challenges. *Int. J. Biomed. Imaging*, **2008**, 218519.

- Qian, S., Zhang, Z., Li, B., & Sun, G. (2015) Functional-structural degeneration in dorsal and ventral attention systems for Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment. *Brain Imaging Behav.*, **9**, 790–800.
- Ringman, J.M., Saver, J.L., Woolson, R.F., Clarke, W.R., & Adams, H.P. (2004) Frequency, risk factors, anatomy, and course of unilateral neglect in an acute stroke cohort. *Neurology*, **63**, 468–474.
- Sala-Llonch, R., Bartrés-Faz, D., & Junqué, C. (2015) Reorganization of brain networks in aging: a review of functional connectivity studies. *Front. Psychol.*, **6**, 663.
- Scalf, P.E., Ahn, J., Beck, D.M., & Lleras, A. (2014). Trial history effects in the ventral attentional network. *J. Cogn. Neurosci.*, **26**, 2789–2797.
- Seeley, W.W., Menon, V., Schatzberg, A.F., Keller, J., Glover, G.H., Kenna, H., Reiss, A.L. Greicius, M.D. (2007) Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J. Neurosci.*, **27**, 2349–2356.
- Shulman, G.L., Astafiev, S.V., McAvoy, M.P., d'Avossa, G., & Corbetta, M. (2007). Right TPJ deactivation during visual search: functional significance and support for a filter hypothesis. *Cereb. Cortex*, **17**, 2625–2633.
- Shulman, G. L., McAvoy, M. P., Cowan, M. C., Astafiev, S. V., Tansy, A. P., d'Avossa, G., & Corbetta, M. (2003). Quantitative analysis of attention and detection signals during visual search. *J. Neurophysiol.*, **90**, 3384–3397.
- Spreng, R.N., Wojtowicz, M., & Grady, C.L. (2010) Reliable differences in brain activity between young and old adults: a quantitative meta-analysis across multiple cognitive domains. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **34**, 1178–1194.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, **47**, 2015–2028.

- Sullivan, E.V., Adalsteinsson, E., & Pfefferbaum, A. (2006) Selective age-related degradation of anterior callosal fiber bundles quantified in vivo with fiber tracking. *Cereb. Cortex*, **16**, 1030–1039.
- Sullivan, E.V., Rohlfing, T., & Pfefferbaum, A. (2010) Quantitative fiber tracking of lateral and interhemispheric white matter systems in normal aging: relations to timed performance. *Neurobiol. Aging*, **31**, 464–481.
- Tomasi, D., & Volkow, N.D. (2012) Aging and functional brain networks. *Mol. Psychiatry*, **17**, 549–558.
- Vossel, S., Geng, J.J., & Fink, G.R. (2014) Dorsal and ventral attention systems: distinct neural circuits but collaborative roles. *Neuroscientist*, **20**, 150–159.
- Weissman, D.H., Warner, L.M., & Woldorff, M.G. (2004) The neural mechanisms for minimizing cross-modal distraction. *J. Neurosci.*, **24**, 10941–10949.
- Wu, S.-Y., Wang, T.-F., Yu, L., Jen, C.J., Chuang, J.-I., Wu, F.-S., Wu, C.W., & Kuo, Y.-M. (2011) Running exercise protects the substantia nigra dopaminergic neurons against inflammation-induced degeneration via the activation of BDNF signaling pathway. *Brain Behav. Immun.*, **25**, 135–146.
- Yeo, B.T.T., Krienen, F.M., Chee, M.W.L., & Buckner, R.L. (2013) Estimates of segregation and overlap of functional connectivity networks in the human cerebral cortex. *NeuroImage*, **88C**, 212–227.

## Tables

<b>Regions</b>	<b>X</b>	<b>Y</b>	<b>Z</b>
<i>Right-Hemisphere Regions</i>			
Inferior Parietal Lobule	47	-48	45
Superior Parietal Lobule	28	-70	52
Middle Cingulate Cortex	6	-39	41
Middle Temporal Gyrus	58	-20	-12
Middle Temporal Gyrus	54	-49	19
Paracentral Lobule	5	-24	70
Inferior Temporal Gyrus	56	-52	-9
Middle Frontal Gyrus	43	27	35
Middle Frontal Gyrus	41	47	5
Superior Frontal Gyrus	22	18	59
Anterior Insula	32	19	-6
Anterior Cingulate Cortex	8	42	8
Thalamus	7	-9	9
Pons	7	-23	-26
Hippocampus	22	-34	4
<i>Left-Hemisphere Regions</i>			
Superior Temporal Gyrus	-58	-16	6
Middle Frontal Gyrus	-36	49	2
Inferior Parietal Lobule	-42	-54	48
Superior Frontal Gyrus	-19	22	57

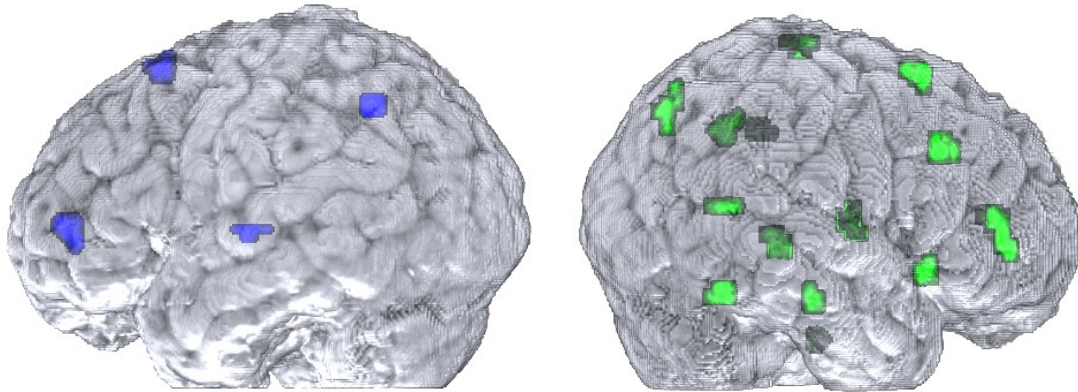
**Table 1:**  
Regions with MNI coordinates gathered from the young adult group

	<b>Variable</b>	<b>Group</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>
Experimental Task	Response time (ms) ***	Young	16	1058.43	138.88
		Old	22	1373.18	252.47
	Accuracy (% correct) **	Young	16	0.96	0.04
		Old	22	0.83	0.14
	Left VAN**	Young	16	0.21	0.12
		Old	22	0.09	0.06
	Right VAN**	Young	16	1.80	0.29
		Old	22	2.27	1.00
	Interhemispheric VAN**	Young	16	0.86	0.22
		Old	22	1.10	0.38
	Right lateralization index***	Young	16	0.80	0.01
		Old	22	0.92	0.04
Control Task	Response time (ms) **	Young	16	1033.83	127.60
		Old	22	1162.24	135.48
	Accuracy (% correct)*	Young	16	0.97	0.04
		Old	22	0.95	0.04
	Left VAN**	Young	16	0.22	0.18
		Old	22	0.14	0.13
	Right VAN**	Young	16	2.17	0.37
		Old	22	2.98	0.86
	Interhemispheric VAN**	Young	16	1.23	0.16
		Old	22	1.52	0.33

**Table 2: Means and standard deviations (SD) for all variables.**

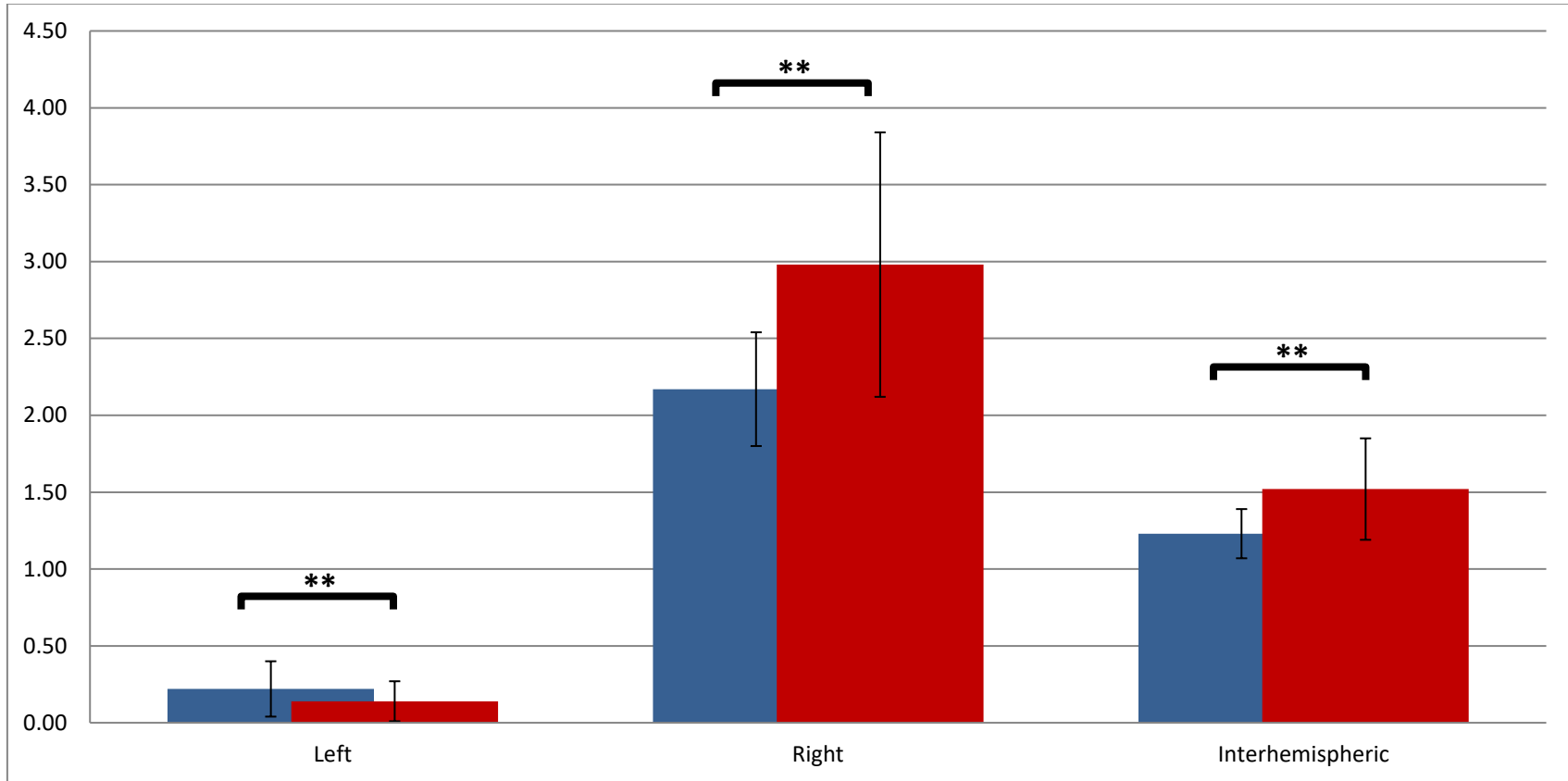
*Main effect of group with repeated measures mixed design ANOVA (task by group) for integration values and simple effects for task performance values are shown where \* =  $p < 0.05$ , \*\* =  $p < 0.01$ , \*\*\* =  $p < 0.001$ .*

## Figures



**Figure 1: Regions of the VAN**

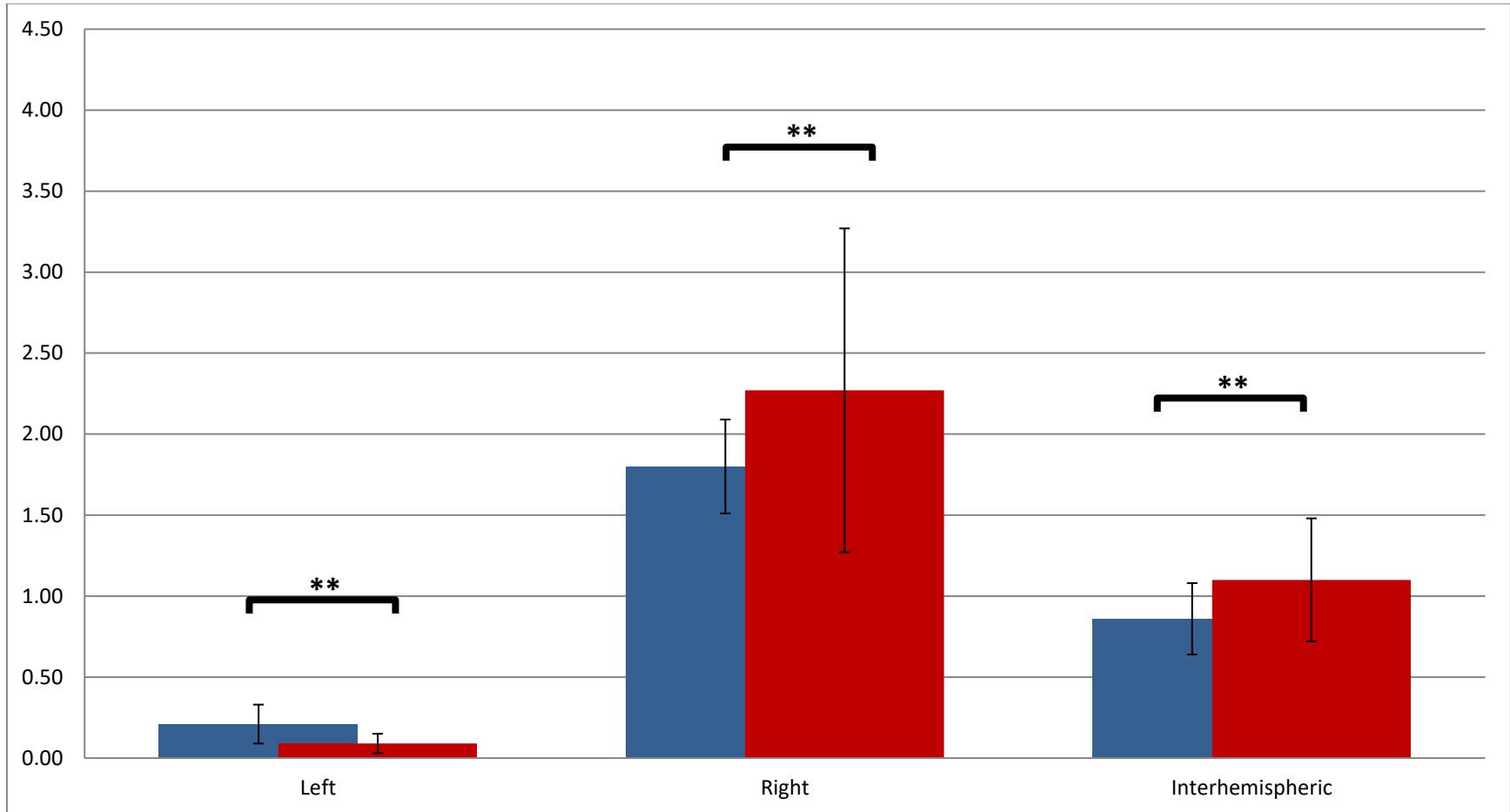
*Left-hemisphere regions (blue) and right-hemisphere regions (green) of the VAN. Darker shades represent regions located nearer the brain's centre.*



**Figure 2: Integration values on control task**

*Integration values of young (blue) and older adults (red) for the VAN between left-hemisphere regions, right-hemisphere regions or interhemispheric regions on control task. Main effect of group with repeated measures mixed design ANOVA (task by group) are shown where \* =  $p < 0.05$ , \*\* =  $p < 0.01$ . No interactions reached the significance level.*





**Figure 3: Integration values on experimental task**

*Integration values of young (blue) and older adults (red) for the VAN between left-hemisphere regions, right-hemisphere regions or interhemispheric regions on experimental task. Main effect of group with repeated measures mixed design ANOVA (task by group) are shown where \* =  $p < 0.05$ , \*\* =  $p < 0.01$ . No interactions reached the significance level.*

## **Chapitre IV- Discussion générale**

### **3.1 Rappel des objectifs**

L'objectif principal de la présente thèse était de décrire, par le biais de deux études expérimentales originales, de possibles changements fonctionnels du réseau attentionnel ventral au cours du vieillissement normal. Selon les différents modèles de la réorganisation fonctionnelle dans le vieillissement, les altérations fonctionnelles pouvaient varier tant au niveau intrahémisphérique qu'interhémisphérique, deux dimensions de ces éventuels changements qui sont rapportées dans les deux articles qui composent le corps de ce document.

### **3.2 Principaux résultats**

Les deux études composant le corps de cette thèse ont permis de mettre en évidence des modifications du RAV qui distinguent les deux groupes de participants et elles suggèrent que ces modifications accompagnent le vieillissement. Parallèlement à ces modifications de l'organisation neurofonctionnelle, des différences ont également été notées sur le plan des habiletés attentionnelles elles-mêmes. Avant de discuter de la signification de ces changements, rappelons d'abord les principaux résultats de ce travail.

Lors de la première étude, les adultes âgés répondent significativement plus lentement et commettent plus d'erreurs à la tâche expérimentale que les jeunes participants. En effet, les temps de réponses diffèrent d'environ 300 millisecondes entre les deux groupes et le taux d'erreurs est de 83% pour les participants âgés alors qu'il est de 97% chez les jeunes. Au niveau de la connectivité fonctionnelle, les résultats suggèrent que le vieillissement normal est associé à une augmentation du degré d'intégration de la connectivité fonctionnelle au sein des régions fronto-pariétales du RAV. Une analyse plus approfondie des aires antérieures (gyrus frontal moyen, gyrus frontal supérieur médial et insula antérieur) et postérieures (lobule pariétal inférieur et supérieur, gyrus temporal moyen, hippocampe et cervelet crus I) du RAV démontre une dissociation de la connectivité fonctionnelle. En effet, et comparativement aux jeunes adultes, les adultes âgés ont une co-dépendance fonctionnelle plus faible entre les

régions antérieures, alors qu'elle est plus forte entre les régions postérieures. De plus, le degré d'intégration de la connectivité entre les zones postérieures et antérieures est plus élevé pour le groupe âgé. Finalement, des corrélations entre les temps de réponses à la tâche expérimentale furent effectuées indépendamment pour chaque groupe. Chez les jeunes participants, une corrélation presque significative fut obtenue entre le degré de connectivité fonctionnelle des régions antérieures et le temps de réponses. Cette corrélation n'était ni élevée ni significative chez les individus âgés, mais une corrélation entre le degré de connectivité fonctionnelle des régions postérieures et le temps de réponses atteignait presque le seuil de significativité.

Durant cette étude, le RMD a aussi été investigué afin de valider notre méthodologie. Le RMD a fréquemment été étudié dans le contexte du vieillissement et les diverses études rapportent une diminution du degré de connectivité fonctionnelle opérant au cours du vieillissement (Betzel et al., 2014; Damoiseaux et al., 2008; Geerligts et al., 2015; Grady et al., 2010; Tomasi & Volkow, 2012). Dans ce contexte, si nos résultats avaient indiqué que la co-dépendance du signal neurofonctionnel de ce réseau était plus élevée pour nos participants âgés, nos résultats concernant le RAV auraient été remis en question. Ainsi, puisque notre méthode a reproduit des résultats qui sont cohérents avec ceux de la littérature scientifique, les résultats présentés dans cet ouvrage ne sont vraisemblablement pas occasionnés par des biais méthodologiques.

Lors de la seconde étude, les individus âgés performant plus lentement et avec moins de précision à la tâche expérimentale que les jeunes adultes. Cette performance diffère d'environ 300 millisecondes pour les temps de réponses et la précision de ces réponses se situe à 83% pour les volontaires âgés alors qu'il est de 96% chez les jeunes. Au niveau de la connectivité fonctionnelle durant la tâche expérimentale, les résultats suggèrent une augmentation liée à l'âge du degré d'intégration de la connectivité fonctionnelle entre les régions frontales, pariétales, temporales et sous-corticales droites du RAV (gyrus frontal moyen, gyrus frontal supérieur, lobule paracentral, gyrus cingulaire moyen, gyrus cingulaire antérieur, insula antérieur, lobule pariétal supérieur et inférieur, gyrus temporal moyen, gyrus temporal inférieur, hippocampe, thalamus et tronc cérébral). À l'inverse, les jeunes adultes présentent un degré de connectivité supérieur entre les régions fronto-pariétales et temporales gauches (gyrus frontal moyen, gyrus frontal supérieur, lobule pariétal inférieur et gyrus

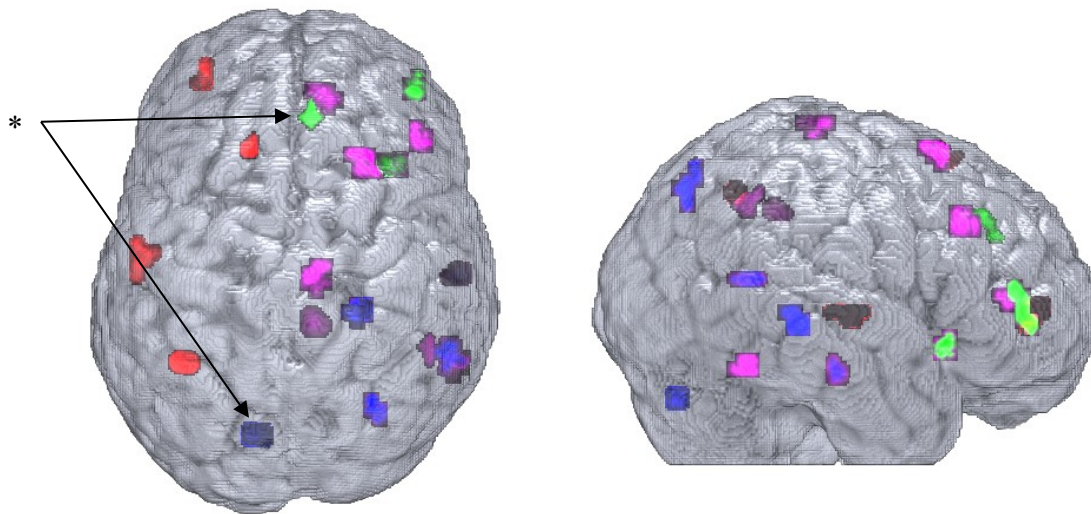
temporal supérieur). Entre les régions hémisphériques gauches et droites, la co-activation du signal neurofonctionnel est plus élevée pour les adultes âgés que pour les jeunes adultes. Ces résultats sont compatibles avec une certaine latéralisation du RAV vers l'hémisphère droit, ce qui est également suggéré par le calcul d'un index de latéralisation (Blanchet et al., 2001). Durant la tâche contrôle, les individus âgés présentent un profil d'intégration similaire entre les régions hémisphériques gauches, droites et au niveau des connexions interhémisphériques, c'est-à-dire une diminution chez les individus âgés pour les régions hémisphériques gauches et une augmentation pour les régions hémisphériques droites et les connexions interhémisphériques. Finalement, des corrélations entre le temps de réponses à la tâche expérimentale et les valeurs d'intégration furent effectuées de manière indépendante pour chaque groupe. Pour les individus âgés, aucune corrélation n'a atteint le seuil de significativité. Pour les jeunes volontaires, le degré de connectivité fonctionnelle entre les régions hémisphériques gauches est significativement corrélé avec une diminution du temps de réponses à la tâche.

### **3.3 Connectivité fonctionnelle, Réseau Attentionnel Ventral et vieillissement**

Ainsi, les travaux effectués dans le cadre de cet ouvrage suggèrent que le vieillissement est accompagné d'une plus grande co-activation du signal neurofonctionnel entre l'ensemble des régions composant le RAV, mais que des dissociations sur les axes intrahémisphériques et interhémisphériques sont présentes. Avant d'aborder ces changements en détail, il est important de discuter du réseau décrit lors de ces travaux et s'il est une représentation valide du RAV.

Les analyses par composantes indépendantes effectuées lors des deux études ont permis d'isoler un réseau fonctionnel comprenant des régions fréquemment associées au RAV, et ce, en l'absence d'une conception *a priori* de quelles régions devaient composer ce réseau. En effet, la majorité des régions qui composent le réseau émanant de ces analyses sont situées sur les lobes pariétaux et frontaux et étaient plus nombreuses sur l'hémisphère droit que l'hémisphère gauche (Corbetta & Shulman, 2002). Par contre, certaines zones typiquement associées au RAD (lobule pariétal supérieur, gyrus frontal supérieur) étaient également

incluses dans nos analyses, particulièrement dans l'étude qui s'est focalisée sur la comparaison interhémisphérique (Étude 2). La présence de ces régions peut s'expliquer par le fait qu'il existe une forte interaction entre ces deux réseaux par l'entremise de ces aires (Smith et al., 2012). Puisque la méthode d'analyse par composantes indépendantes génère des réseaux à partir de régions ayant une co-dépendance temporelle du signal BOLD, il n'est pas étonnant que ces régions soient donc incluses dans le RAV.



**Figure 1. Régions incluses dans les Études 1 & 2.**

Rouge : Régions hémisphériques gauches de l'Étude 2. Bleu : Régions postérieures de l'Étude 1. Vert : Régions antérieures de l'Étude 1. Violet, Vert et Bleu (exception faite des régions marquées d'une \*): Régions hémisphériques droites de l'Étude 2.

Néanmoins, certaines régions composant le réseau résultant des analyses par composantes indépendantes au cours des deux études n'ont pas fréquemment été rapportées pour leur association au RAV ou au RAD, notamment des régions sous-corticales (thalamus et tronc cérébral) et de l'hippocampe. Il est vrai que dans plusieurs études, les régions sous-corticales sont fréquemment retirées des analyses par connectivité fonctionnelle (Fornito et al., 2012; Power et al., 2011; Yeo et al., 2011). Dans les études où elles sont incluses, des régions sous-corticales sont quelquefois rapportées comme faisant partie du RAV (M. H. Lee et al., 2012). En ce qui concerne l'hippocampe, il n'a jamais, à notre connaissance, été associé au RAV. Il est possible que l'inclusion de cette région soit due à la nature de la tâche

expérimentale, alors que la majorité des études en connectivité fonctionnelle reposent sur l'acquisition de données lorsque les participants sont au repos.

Malgré ces quelques particularités, le réseau généré par nos analyses semble correspondre à la description du RAV qui se trouve dans la littérature. Par conséquent, nous proposons que les résultats originaux obtenus dans les deux études constituent une description valide des modifications du réseau attentionnel ventral lors du vieillissement. Il convient maintenant d'aborder la signification de ces résultats, soit l'augmentation du degré d'intégration de la connectivité fonctionnelle du RAV, les dissociations décrites au niveau intra et interhémisphérique de ce réseau ainsi que l'association entre la connectivité de ce réseau et le comportement.

### **3.3.1 Augmentation de la connectivité fonctionnelle du Réseau Attentionnel Ventral**

Les résultats de nos deux études suggèrent que le RAV, du moins dans ses composantes fronto-pariétales droites, subit globalement une augmentation du degré d'intégration de la connectivité fonctionnelle au cours du vieillissement normal. Les analyses de la tâche contrôle faites durant l'Étude 2 suggèrent également que cette augmentation n'est pas exclusive à un contexte d'attention sélective puisqu'elle est présente pour une tâche de jugement de casse de lettre qui ne suscite pas un processus d'attention sélective. Des plus, cette augmentation a été observée en utilisant deux méthodologies différentes. En effet, l'étude focalisant sur les changements interhémisphériques (Étude 2) rapporte la mesure de la connectivité fonctionnelle chez les adultes âgés en utilisant des régions identifiées parmi de jeunes adultes, alors que l'Étude 1 repose sur une comparaison des régions communes aux deux groupes. Il est possible que la sélection de régions pour l'Étude 2 ait défavorisé le groupe âgé puisque de différentes et/ou additionnelles régions cérébrales pourraient être impliquées pour ces derniers. Dans ce contexte, la connectivité fonctionnelle aurait possiblement été mesurée entre des régions qui ne sont pas incluses dans le RAV auprès des participants âgés, ce qui sous-évaluerait le résultat. Malgré cette possible sous-évaluation, la différence d'intégration entre groupes favorise les individus âgés et demeure significative.

Dans la littérature, seul le réseau du langage connaît une augmentation de la connectivité fonctionnelle (Agarwal et al., 2016). En effet, dans la grande majorité des études, il a été rapporté que les réseaux fonctionnels subissent une réduction de la co-dépendance du signal neurofonctionnel dans le vieillissement (Betzel et al., 2014), incluant le RMD (Damoiseaux et al., 2008; Grady et al., 2010; Tomasi & Volkow, 2012) et le RAD (Andrews-Hanna et al., 2007; Tomasi & Volkow, 2012) (pour une revue de la littérature, Sala-Llonch, Bartrés-Faz, & Junqué, 2015). Ainsi, nos résultats suggèrent que le RAV s'inscrit dans une courte liste de réseaux démontrant une augmentation du degré de connectivité suite au vieillissement.

Madden (2007) propose que le RAD subisse une réorganisation fonctionnelle permettant un maintien des mécanismes endogènes. Cependant, d'autres travaux rapportent un degré de connectivité fonctionnelle inférieur pour ce réseau suite au vieillissement normal (Andrews-Hanna et al., 2007; Bastin et al., 2012; Betzel et al., 2014; Tomasi & Volkow, 2012). Par conséquent, puisque nos résultats sont compatibles avec une préservation, voire même une augmentation du degré d'intégration de la connectivité fonctionnelle du RAV, nous proposons que ce réseau puisse être responsable de la relative préservation des capacités endogènes observées par les études comportementales (Madden, 2007). En effet, le RAV pourrait effectuer une présélection des distracteurs pertinents à la tâche, ce qui participe aux processus endogènes. Une augmentation du degré de connectivité fonctionnelle du RAV est également cohérente avec la plus grande propension à la capture attentionnelle chez les individus âgés, car il a été démontré qu'une plus grande activité de ce réseau est associée à des réorientations erronées du foyer attentionnel plus fréquentes. Ainsi, une augmentation du degré de connectivité fonctionnelle du RAV serait cohérente à la fois avec la préservation des capacités endogènes et avec une vulnérabilité supérieure à la réorientation envers des stimuli distracteur possédant des caractéristiques de l'objet recherché.

La connectivité fonctionnelle du RAV en contexte de vieillissement a fait l'objet de peu d'études. (Betzel et al., 2014) ont identifié et mesuré les altérations d'un réseau que les auteurs nomment le RAV/Saillance. Ce réseau était composé de l'operculum pariétal gauche, du cortex précentral ventral bilatéral, de l'insula bilatéral, du cortex médial pariétal bilatéral et du cortex médial frontal bilatéral. Tel que mentionné précédemment, certains auteurs postulent

que le RAV serait une facette du réseau de Saillance alors que d'autres sont d'avis qu'il s'agit de réseaux différents. Il est donc possible que Betzel et al. (2014) ont combiné deux réseaux fonctionnels distincts. En effet, plusieurs de ces régions se retrouvent communément à la fois dans le RAV et dans le réseau de Saillance. Par contre, des régions considérées importantes pour le RAV et le réseau Saillance sont manquantes dans leur réseau RAV/Saillance, notamment les carrefours temporopariétales et le cortex frontal ventral du RAV ainsi que le cortex cingulaire antérieur du réseau de Saillance (Chen et al., 2016; Corbetta et al., 2008; Joyce & Hrin, 2015). Malgré tout, il demeure possible que leur réseau RAV/Saillance ait su capturer à la fois les changements prenant cours lors du vieillissement pour le RAV et le réseau de Saillance. Suite aux résultats rapportés ici, nous proposons que la relation quadratique inversée avec l'âge observé pour le réseau RAV/Saillance ait été causée par la combinaison du degré de connectivité ascendant du RAV et déclinant du réseau de Saillance. De manière cohérente, mentionnons qu'une diminution avec l'âge de la connectivité fonctionnelle a été observée pour le réseau de la Saillance (He et al., 2014; La Corte et al., 2016).

Les études portant sur la bissection de ligne permettaient par contre de supposer un dysfonctionnement au niveau du RAV. À cette tâche, les jeunes adultes sectionnent les lignes à la gauche du centre réel. Selon certains auteurs, ce biais est possiblement occasionné par la spécialisation de l'hémisphère droit pour les capacités visuospatiales qui causerait une surévaluation des proportions des objets présents dans l'hémichamp gauche (Jewell & McCourt, 2000). Contrairement aux jeunes adultes, les adultes âgés sectionnent les lignes plus près du centre, ce qui suggère que l'hémichamp visuel gauche n'est pas autant surévalué (Fujii et al., 1995). Benwell, Harvey & Thut supposent que les représentations spatiales des lignes sont soutenues par le RAD et que l'asymétrie hémisphérique du RAV donne lieu à une stimulation plus importante des régions RAD droites que gauches. Ainsi, une réduction de l'activité du RAV dans le vieillissement diminuerait le débalancement du RAD et conséquemment le biais serait également réduit. Nous proposons quelques interprétations afin de réconcilier ces études et nos résultats. Premièrement, il est possible que la dynamique entre les réseaux du RAD et du RAV soit plus complexe que postulée par Benwell Harvey & Thut et qu'un degré de connectivité supérieur du RAV cause une diminution de la connectivité du



RAD dans les régions hémisphériques droites. Également, le RAD présente une réduction du degré de la connectivité au cours du vieillissement et donc le plus haut degré de connectivité fonctionnelle du RAV pourrait ne pas être suffisant pour contrebalancer cette diminution.

### **3.3.2 Modifications intrahémisphériques du Réseau Attentionnel Ventral**

Une analyse du degré de la connectivité au niveau intrahémisphérique révèle que le RAV subit des changements de connectivité fonctionnelle sur l'axe antérieur/postérieur au cours du vieillissement normal. En effet, les adultes âgés présentent un signal cérébral qui est moins dépendant entre les régions antérieures (gyrus frontal moyen, gyrus frontal supérieur médial et insula antérieur) que les jeunes adultes, alors que les régions postérieures (lobule pariétal inférieur et supérieur, gyrus temporal moyen, hippocampe et crus I) montrent un plus important degré de connectivité. Ce moindre degré d'intégration de la connectivité fonctionnelle entre les régions antérieures pourrait être relié à la diminution connue de la matière grise lors du vieillissement qui affecte davantage le lobe préfrontal. De plus, l'augmentation du degré de connectivité au sein des régions postérieures pourrait représenter une forme de compensation afin de modérer l'affaiblissement de l'intégration antérieure. Une explication alternative serait que ce pattern constitue une évolution distincte lors du vieillissement découlant de plusieurs facteurs, dont un accroissement des expériences attentionnelles au cours de la vie et l'expression d'une stratégie attentionnelle distincte chez les personnes âgées.

Les résultats rapportés ici suggèrent également une élévation du degré d'intégration de la connectivité entre les régions antérieures et postérieures, alors que des études ont rapporté une diminution de la connectivité sur cet axe pour les réseaux RMD et le RAD (Andrews-Hanna, 2012; Damoiseaux et al., 2008; Wu et al., 2011) qui a été mise en lien avec une vulnérabilité des neurones à longues distances dans le vieillissement. Dans la présente étude, nous n'avons pas observé ce phénomène pour le RAV. Au contraire, les données indiquent la présence d'un accroissement du niveau d'intégration de la connectivité fonctionnelle entre les régions antérieures et postérieures. Ceci pourrait représenter une stratégie de compensation des régions antérieures qui, suite à une réduction de la co-activation du signal entre ces régions, augmentent leur degré de connectivité avec les régions postérieures. De manière cohérente,

plusieurs études ont rapportés que les aires frontales partagent moins de connectivité structurelle et fonctionnelle avec les régions plus postérieures (Meunier et al., 2009; Muller et al., 2016; Sun et al., 2012) comparativement aux jeunes adultes. Également, une réduction de la matière blanche semble plus importante au niveau antérieur, alors que les régions postérieures seraient davantage préservées (Gunning-Dixon et al., 2009; D. J. Madden et al., 2009; Sullivan et al., 2006).

Finalement, mentionnons l'existence d'une tendance au niveau de la corrélation entre les valeurs de connectivité et les temps de réponses à la tâche expérimentale. Pour les jeunes adultes, nous avons rapporté des niveaux de corrélations quasi significatifs entre les temps de réponses et le degré d'intégration de la connectivité des régions antérieures, mais le niveau de cette corrélation pour les adultes âgés est moins élevé et demeure loin du seuil de significativité. Au contraire, les individus âgés démontrent un niveau de corrélation modéré entre le degré d'intégration des régions postérieures et le temps de réponses. Ces résultats, bien que non significatifs, laissent à penser que les processus attentionnels sont supportés par différentes régions au cours du vieillissement normal, comme si l'organisation neurofonctionnelle pour l'attention sélective était non pas dégradée, mais distincte chez les personnes âgées. Ces résultats sont en contradiction avec les prévisions du modèle PASA. Ce dernier prédit que les aires préfrontales permettent chez des personnes âgées de maintenir un niveau de performance malgré une diminution de la masse neurale (Davis et al., 2008). Nos résultats sont plutôt en accord avec une implication accrue des régions postérieures et font écho aux études ayant précédemment observé un phénomène similaire pour les habiletés verbales (Ansado et al., 2013).

Selon la revue de littérature que nous avons faite, nous aurions pu nous attendre qu'un plus haut niveau de la connectivité fonctionnelle soit corrélé à des temps de réponses plus rapides à la tâche, ce qui ne fut pas observé ni pour les jeunes individus, ni pour les âgés. Nous proposons quelques hypothèses pour expliquer cette observation:

(1) Une première explication a trait à la variabilité des habiletés attentionnelles entre les individus de chaque groupe. En effet, il est à noter que les participants ayant plus de difficultés à accomplir la tâche pourraient requérir un RAV plus actif, et donc seraient liés à la

fois à un ralentissement du temps de réponses et à une augmentation du niveau d'intégration de la connectivité fonctionnelle de ce réseau.

(2) D'après les résultats de nos travaux, une augmentation de la co-activation du signal neurofonctionnel des régions composant le RAV semble survenir au moment où il existe un plus grand partage d'information au sein d'un réseau, une situation qui ne signifie pas nécessairement que le réseau est plus efficace. En effet, il est possible que, dans ce contexte, le réseau soit largement impliqué dans le soutien aux analyses d'information non pertinente, par exemple si des processus à des niveaux inférieurs sont incapables d'inhiber les stimuli qui ne sont pas importants à la tâche en cours.

(3) Finalement, il est possible que ces différences soient en fait le reflet de la mise en œuvre de stratégies distinctes de réalisation de la tâche par les deux groupes de participants. En effet, il est envisageable que différentes stratégies étaient utilisées par les individus des deux groupes et que l'une des stratégies moins efficaces nécessitait une implication plus grande du RAV. Ceci occasionnerait ainsi un degré d'interaction plus élevé et également des temps de réponses plus lents.

### **3.3.3 Changement interhémisphérique du Réseau Attentionnel Ventral**

En plus des changements intrahémisphériques discutés ci-dessus, ce travail de recherche a permis de mettre en évidence des changements interhémisphériques de la connectivité fonctionnelle sous-tendant le RAV. Comparativement à de jeunes adultes, les régions fronto-pariétales et temporales gauches du RAV (gyrus frontal moyen, gyrus frontal supérieur, lobule pariétal inférieur et gyrus temporal supérieur) des volontaires âgés partagent entre elles une moindre dépendance du signal neurofonctionnel. Toutefois, les résultats de nos deux études indiquent une augmentation du degré d'intégration de la connectivité pour les régions frontales, pariétales, temporales et sous-corticales droites (gyrus frontal moyen, gyrus frontal supérieur, lobule paracentral, gyrus cingulaire moyen, gyrus cingulaire antérieur, insula antérieur, lobule pariétal supérieur et inférieur, gyrus temporal moyen, gyrus temporal inférieur, hippocampe, thalamus et tronc cérébral). Ensemble, ces deux résultats suggèrent une certaine latéralisation du RAV au cours du vieillissement, ce qui est compatible avec un

accroissement du ratio droit/gauche du degré de la connectivité fonctionnelle chez les personnes âgées.

Agcaoglu et al. (2015) se sont intéressés aux changements de latéralisations de plusieurs réseaux fonctionnels dans le contexte du vieillissement, notamment le RAV. Dans le cadre de cette étude, le RAV était composé du lobe pariétal inférieur bilatéral, du gyrus frontal moyen droit, du gyrus temporal moyen droit et du gyrus temporal supérieur gauche. Les résultats n'ont pas démontré de latéralisation pour ce réseau. Cette divergence entre leurs résultats et ceux obtenus dans le cadre de cette thèse peuvent possiblement être causés par le plus grand nombre de régions composant le réseau RAV lors de l'Étude 2. Il est ainsi possible que les changements au niveau de la latéralisation dans le RAV ne soient pas occasionnés par les régions sélectionnées par Agcaoglu et al., mais bien par les autres régions sélectionnées durant l'Étude 2. Alternativement, il se peut que des différences au niveau méthodologique soient responsables de cette divergence. En effet, les participants étaient au repos alors que les participants effectuaient dans nos études une tâche attentionnelle. Puisque Gallen et al. (2016) ont rapporté une amplitude de différence plus élevée entre une tâche active et une période de repos chez des individus âgés, il est possible que l'utilisation d'une tâche attentionnelle lors de l'Étude 2 ait suscité un niveau d'activation plus grand du RAV. Ainsi, la latéralisation du RAV pourrait être apparente que si les individus âgés effectuent une tâche active.

Bien que cette latéralisation du degré d'intégration la connectivité fonctionnelle n'ait jamais été rapportée pour le RAV, il existe quelques données qui sont compatibles avec ce résultat. Tout d'abord, (Chokron et al., 2013) ont observé que les temps de réponses chez de jeunes adultes pour une tâche attentionnelle sont plus courts lorsque des stimuli sont présentés dans l'hémichamp droit que dans l'hémichamp gauche. À l'inverse, les individus âgés sont avantagés lorsque les stimuli se retrouvent dans l'hémichamp gauche. Rappelons que l'information se trouvant dans un hémichamp visuel est analysée par l'hémisphère cérébral qui lui est controlatéral. Ainsi, chez des individus âgés, une plus grande latéralisation du degré d'intégration de la connectivité fonctionnelle du RAV dans l'hémisphère droit serait compatible avec un traitement plus rapide de l'information présentée dans l'hémichamp gauche. En fait, et contrairement à ce qui aurait pu être attendu en fonction du modèle HAROLD (Cabeza, 2002), les résultats émanant du présent travail ne sont pas compatibles

avec l'idée d'une bilatéralisation du niveau de connectivité du RAV lors du vieillissement. En effet, si une bilatéralisation était présente, aucun des deux hémichamps visuels n'aurait été privilégié par les participants âgés. Un fait intéressant lié à cette question est que la prévalence de l'héminégligence a été rapportée comme augmentant avec l'âge (Gottesman et al., 2008; Ringman et al., 2004) surtout lorsqu'une lésion survient au niveau de l'hémisphère droit, passant de 30% chez les adultes âgés de moins de 50 ans à 80% à l'âge de 80 ans. Selon des études récentes, l'héminégligence serait causée par des dommages au RAV ou encore à la matière blanche connectant ce réseau aux autres (Corbetta & Shulman, 2011; He et al., 2007). Par conséquent, cette augmentation marquée de la vulnérabilité de l'hémisphère droit suggère que le degré de connectivité fonctionnelle du RAV augmente pour l'hémisphère droit au cours du vieillissement normal. En effet, suite à une insulte cérébrale droite, le jeune adulte pourrait recruter l'hémisphère gauche pour compenser les déficits et ne manifesterait pas de syndrome. En fait, l'adulte âgé bénéficierait d'une moindre capacité à utiliser son hémisphère gauche lorsqu'une telle lésion survient puisque le réseau est davantage latéralisé. De manière cohérente à ces études, les résultats de cet ouvrage sont compatibles avec une latéralisation vers l'hémisphère droit du RAV.

Les résultats de la présente étude démontrent également que les connexions entre les régions hémisphériques gauches et droites du RAV partagent un signal neurofonctionnel qui devient davantage co-dépendant lors du vieillissement normal. Ce résultat est cohérent avec la supposition que les connexions interhémisphériques qui sous-tendent le RAV sont localisées dans la portion postérieure du corps calleux, qui est moins affecté que les fibres antérieures au cours du vieillissement (Sullivan et al., 2006, 2010).

Comme nous l'avons vu, deux études ont rapporté des données suggérant que les sous-basements neurofonctionnels des processus attentionnels (Cabeza, 2002) ou du RAV (Beume et al., 2015) deviennent bilatéraux avec l'âge. Par contre, ces recherches reposent sur un paradigme expérimental qui requiert la détection de stimuli sans présence de distracteurs. Il est donc possible que les processus attentionnels déployés soient différents de ceux induits par notre protocole expérimental.

Rappelons que dans la présente étude, les corrélations ont montré une association significative entre le niveau d'intégration de la connectivité fonctionnelle des régions

fronto-pariétales et temporales gauches et du temps de réponses pour les jeunes adultes. Toutefois, le degré de co-activation des régions frontales, pariétales, temporales et sous-corticales droites ne corrèle pas avec la performance chez les deux groupes. Ce résultat n'est pas surprenant puisque les régions de l'hémisphère droit n'ont pas été divisées sur l'axe intrahémisphérique, alors que les résultats de l'étude focalisant sur les changements intrahémisphériques (Étude 1) révèlent que des tendances étaient présentes seulement lorsque les regroupements des régions antérieures ou postérieures étaient isolés. De manière intéressante, pour les jeunes individus, le degré d'intégration de la connectivité au sein de l'hémisphère gauche est associé à une réduction du temps de réponses, alors que celui des régions antérieures droites suggérait un lien avec une augmentation du temps de réponses. Ces données suggèrent que les composantes gauches et droites du RAV ont des rôles différents pour le traitement de l'information lors de tâches attentionnelles. Ceci est cohérent avec la description de Macaluso & Doricchi (2013) au sujet du carrefour temporo-pariétal gauche qui est sollicité dans un système traitant les situations où la cible est localisée de manière cohérente avec les attentes, ce qui ne correspond pas au rôle du carrefour temporo-pariétal droit. Ainsi, il apparaît logique que le système supportant les processus cognitifs associés à l'apparition du stimulus à l'endroit attendu soit en lien avec une performance plus rapide comparativement au système qui est activé lorsque ce stimulus n'apparaît pas tel que prédit.

### **3.3.4 Changements fonctionnels et comportement**

Pour résumer, les études rapportées ici démontrent chez les participants âgés des changements à la fois au niveau neurofonctionnel du RAV ainsi qu'au niveau de la performance durant une tâche attentionnelle, ce qui correspond aux caractéristiques du principe de la réserve cognitive. Les participants âgés répondent en effet plus lentement à la tâche et y commettent davantage d'erreurs que les jeunes adultes au cours des deux études. Par contre, ce résultat ne permet pas d'assurer des conditions préalables qui doivent être respectées pour pouvoir parler de la mise en jeu d'une forme de réserve cognitive. Selon certains prérequis du modèle de réserve cognitive de Stern, pour que le principe de la réserve cognitive puisse être invoqué, il faut idéalement que les deux groupes d'individus comparés aient les mêmes niveaux de performance avec des temps de réponses comparables. Par conséquent, dans le présent ouvrage, les changements neurofonctionnels rapportés au sein d'un réseau

RAV ne peuvent être associés à une compensation comportementale comme le prédirait le modèle de réserve cognitive. Par contre, les différences entre les deux groupes ici observées sont de 300 millisecondes pour le temps de réponses et les participants âgés répondent correctement à plus de 80% des essais. Ces différences restent donc à la marge et ne semblent pas avoir d'impact sur le fonctionnement de la vie quotidienne. Dans ce contexte, il est possible que les résultats rapportés ici expriment une certaine compensation permettant de maintenir la performance et seraient compatibles avec le modèle proposé par Stern (2009). Si l'on considère donc les performances et les temps de réponses marginalement similaires entre les deux groupes, il est donc possible que les changements intrahémisphériques et interhémisphériques rapportés expriment la mise en jeu de modifications neurofonctionnelles qui permettent de compenser les altérations neurales associées au vieillissement, bien qu'ils demeurent globalement moins efficaces que les réseaux utilisés par de jeunes adultes. À titre d'exemple, la plus grande connectivité interhémisphérique du RAV chez les individus âgés pourraient représenter une tentative infructueuse de bilatéralisation de ce réseau afin de compenser les déficits liés à l'âge. En présence d'une moindre connectivité au sein des régions hémisphériques gauches, cette plus grande dynamique interhémisphérique a suscité une augmentation de la connectivité dans l'hémisphère droit, occasionnant donc une latéralisation vers l'hémisphère droit. Au final, cette tentative de compensation n'a été que partiellement réussie et les capacités attentionnelles, telle que mesurées lors des études, ne sont pas similaires aux jeunes adultes, mais demeurent tout de même adéquates.

Il existe cependant une autre façon de comprendre les résultats rapportés ici. En effet, le concept de compensation souvent discuté dans la littérature repose sur la prémisse selon laquelle le pinacle du fonctionnement humain se situe à l'âge du jeune adulte. Ceci pourrait exprimer une forme d'âgisme scientifique où le point de référence est toujours le cerveau du jeune adulte. Il est vrai que la grande majorité des études en sciences cognitives ont été effectuées auprès d'une population de jeunes adultes. Si la situation avait été inverse, soit une majorité des études en sciences cognitives effectuées auprès d'adultes âgés, il est possible que toute différence neurofonctionnelle que montreraient les jeunes adultes aurait été interprétée comme exprimant un processus immature, un processus encore en développement. Nous ne proposons pas ici que les modifications rapportées et liées au vieillissement ne représentent

pas une compensation, mais nous proposons l'hypothèse selon laquelle ces modifications neurofonctionnelles puissent également exprimer la présence d'autres facteurs. Par exemple, une organisation neurofonctionnelle distincte pourrait refléter la mise en jeu de stratégies cognitives différentes lors de la réalisation de la tâche, ou encore de l'activation de processus cognitifs alternes. Il est donc possible que les participants âgés possèdent les mêmes réseaux neurofonctionnels, mais qu'ils mettent en jeu des réseaux, ou composantes de réseau, distincts de ceux que les jeunes utilisent en raison du recours à une stratégie différente.

Alternativement, il demeure possible que des difficultés cognitives en lien avec une amorce d'un processus neurodégénératif aient été présentes pour certains participants âgés, mais n'ont pas pu être décelés de par notre évaluation cognitive sommaire. En effet, l'évaluation ne mesurait pas l'entièreté des sphères cognitives, omettant notamment la mémoire et les capacités langagières. De plus, bien que le Mini-Mental State Examination est sensible à la démence, cet outil ne permet pas de révéler des déficits d'ordres légers, tel que dans le Trouble de Cognition Léger (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006). Ainsi, il ne peut être exclu que le groupe d'individus âgés puisse comprendre quelques individus présentant un trouble de cognition léger. Si cette possibilité s'avère vraie, les résultats des analyses d'imagerie cérébrale ne représentent plus une altération prenant cours dans le vieillissement normal. Toutefois, l'évaluation cognitive sommaire était suffisante pour exclure la présence de troubles cognitifs majeurs. De plus, les participants ne rapportaient pas de difficultés cognitives, ce qui représente un critère important du trouble de cognition léger (Albert et al., 2011). Ainsi, bien que la possibilité ne puisse être écartée, il est probable que notre échantillon ait été composé que d'individus âgés en santé et sans présence de troubles neurocognitifs.

Une limite importante dans l'interprétation du lien entre le comportement et les performances cognitives s'impose. La tâche à laquelle les participants répondaient suscitait un processus d'attention sélective, mais la tâche ne permettait pas d'isoler l'apport comportemental du RAV à l'attention sélective. Ainsi, bien que l'intérêt premier de cette thèse était d'investiguer si des changements du degré de codépendance fonctionnelle au niveau du RAV prenaient cours dans le vieillissement normal, l'utilisation d'une tâche expérimentale plus adaptée à ce réseau aurait possiblement permis d'obtenir des conclusions plus spécifiques. Par exemple, il aurait pu être possible de déterminer si les altérations observées



dans les deux études étaient en lien avec la relative préservation des processus endogènes observée par la communauté scientifique.

En somme, les résultats obtenus dans le cadre de cette thèse ont permis d'apporter à la littérature scientifique une meilleure compréhension de l'impact du vieillissement sur le RAV. Également, les différences neurofonctionnelles observées au niveau de ce réseau au cours de ces études peuvent être attribuables à plusieurs facteurs de différents ordres, tels que la mise en œuvre de modifications neurofonctionnelles visant à maintenir la performance face à des altérations neurales associées au vieillissement ou encore un déploiement différent des processus cognitifs à la tâche. De plus, les modèles décrivant les changements neurofonctionnels survenant dans le vieillissement suggèrent que les modifications peuvent survenir au niveau intrahémisphérique et interhémisphérique, ce qui fut observé au cours des deux études. Les implications des résultats en lien avec les divers modèles détaillant les modifications neurofonctionnelles dans le vieillissement sont investiguées plus en détail dans la prochaine section.

### **3.4 Vieillessement et déterminants des modifications neurofonctionnelles**

Il convient de se demander si les résultats des deux études rapportées ici sont compatibles ou non avec les principes de réorganisation proposés par les modèles dans la littérature, et en particulier les modèles HAROLD et PASA.

Tout d'abord, il est important de noter une certaine disparité entre les résultats des analyses anatomiques, de l'analyse du signal neurofonctionnel par contraste de tâches et de la connectivité fonctionnelle dans le contexte du vieillissement. Plusieurs études rapportent parfois de fortes associations entre les résultats des différentes modalités, mais certaines études n'observent aucune association. Par exemple, (Gallen et al., 2016) a observé des changements dans la connectivité fonctionnelle qui sont associés à des changements au niveau de la matière blanche, alors que d'autres études rapportent que les deux peuvent varier indépendamment dans le vieillissement (Fjell & Walhovd, 2010; Zimmermann et al., 2016). Par exemple, Agarwal et al. (2016) rapportent que le réseau du langage n'est pas affecté au

niveau de la connectivité fonctionnelle durant le vieillissement, mais qu'une diminution de la connectivité structurelle est présente. Ce phénomène a aussi été observé entre la connectivité fonctionnelle et l'analyse fonctionnelle du signal BOLD par contraste de tâches. Pour le RAD, une suractivation préfrontale du signal BOLD est présente et ce réseau connaît une diminution de la connectivité fonctionnelle, ce qu'Andrews-Hanna et al. (2007) ont stipulé être une compensation du signal neurofonctionnel des régions préfrontales en raison de la déconnexion au niveau de la matière blanche. Ceci est similaire à un phénomène où une moindre connexion est associée à une augmentation de l'activité métabolique (« less wiring, more firing », Agarwal et al. 2016; Daselaar et al., 2015). Par exemple, il a été observé que l'augmentation de l'activité cérébrale dans les régions préfrontales était associée à une diminution de la matière blanche dans ces mêmes régions (Hakun et al., 2015). Cette hypothèse s'appliquerait aussi pour les études qui relèvent une augmentation du signal fonctionnel au sein de régions démontrant une diminution de la matière grise, notamment dans le réseau fronto-pariétal qui connaît une diminution de la matière grise, mais une augmentation du signal BOLD (Marstaller et al., 2015). Également, le lobule pariétal inférieur connaît une grande diminution au niveau de la matière grise (Raz et al., 2005), mais serait également davantage connecté dans sa région fonctionnelle (Zimmermann et al., 2016). Ainsi, les résultats des deux études composant cette thèse pourraient survenir indépendamment de changements de la matière grise, de la matière blanche ou de ce qui peut être observé par l'analyse du signal neurofonctionnel par contraste de tâches.

Les résultats des deux études ne sont pas complètement incompatibles avec les propositions contenues dans le modèle de la dédifférenciation. En effet, le degré d'intégration de la connectivité fonctionnelle sur les versants interhémisphériques et intrahémisphériques est plus élevé chez les individus âgés, suggérant une certaine forme de réduction de la différenciation entre ces regroupements de régions. Cependant, ce phénomène de dédifférenciation ne se note pas sur l'ensemble de nos résultats. Notamment, les regroupements de régions antérieures droites ainsi que fronto-pariétales et temporales gauches semblent conserver entre elles un degré d'intégration de la connectivité fonctionnelle qui est réduit, suggérant la présence de connexions spécifiques avec certaines régions cérébrales. Pris

dans leur ensemble, les données de cette étude ne sont pas pleinement en accord avec le modèle de dédifférenciation.

Il est possible que plusieurs facteurs participent à causer les altérations de dynamiques observées au cours des deux études. De plus, bien qu'un certain pattern soit similaire entre les changements du degré de connectivité fonctionnelle sur l'axe intra et interhémisphérique du RAV, leur nature peut différer. En effet, il est possible que les modifications intrahémisphériques favorisant une augmentation du degré de connectivité fonctionnelle au niveau des régions postérieures puissent représenter la mise en place de stratégies neurofonctionnelles de compensation. Celles-ci visent à maintenir un niveau de performance semblable à de jeunes adultes malgré la perte neurale en matière grise et blanche plus ample au niveau du lobe préfrontal (Galluzzi et al., 2008; Raz et al., 1997) et la diminution des connexions cérébrales associée aux aires préfrontales autant au niveau structurel (Meunier et al., 2009; Sun et al., 2012) et fonctionnel (Muller et al., 2016). Par ailleurs, les corrélations suggéraient effectivement que ces changements étaient associés à la performance à la tâche, bien que le seuil de significativité ne soit pas atteint.

Les changements interhémisphériques au niveau de la dépendance du signal neurofonctionnel entre les régions du RAV pourraient à l'inverse exprimer une maturation cérébrale débutant dans le développement à l'enfance, mais qui ne s'arrête pas à l'âge adulte. Ainsi, il se pourrait que durant l'enfance le degré de connectivité fonctionnelle du RAV soit initialement bilatéralisé et qu'il se latéralise progressivement. Un accroissement de la latéralisation au cours du développement humain est un phénomène connu pour les processus langagier et spatiovisuel et semble être associé à une spécialisation hémisphérique progressive des bases neurofonctionnelles qui sous-tendent des habiletés cognitives de plus en plus performantes (Groen et al., 2012). Des indices en faveur de ce principe proviennent de l'observation selon laquelle les enfants dont le langage est davantage latéralisé performant mieux à des tâches langagières. Il en va de même pour les habiletés visuoperceptuelles. À notre connaissance, aucune recherche n'a exploré si le RAV se latéralise au cours du développement humain, ou encore si le degré de latéralisation est en lien avec la performance. Si de telles observations devaient être démontrées, alors les changements interhémisphériques rapportés dans le présent travail pourraient se concevoir comme la suite d'un processus

« chronobiologique » de poursuite de la maturation neurofonctionnelle, plutôt que d'une compensation induite par la dégénérescence corticale liée au vieillissement.

Que les modifications de divers aspects de l'organisation neurofonctionnelle rapportées dans le présent ouvrage respectent ou non les principes phénoménologiques décrits dans la littérature, il convient de se poser la question des déterminants de ces modifications neurofonctionnelles. Nos conclusions suggèrent que différents processus cognitifs sont altérés différemment par le vieillissement normal puisque les données obtenues se distinguent de plusieurs modèles théoriques qui stipulaient que ces altérations favorisaient les régions antérieures et/ou une bilatéralisation. Il est important de noter ici que la plupart des études qui investiguent ces modifications utilisent des tâches expérimentales mnésiques, alors que nos recherches s'intéressaient aux habiletés attentionnelles. Il devient alors important de prendre en considération que l'observation d'un patron de changements pour un processus cognitif ne permet pas de prédire les transformations qui seront trouvées pour un autre processus.

### **3.5 Retombées pratiques et directions futures**

Malgré que les résultats des travaux inclus dans cette thèse suggèrent quelques pistes de solutions pour décrire les changements des processus attentionnels liés au vieillissement, ils soulèvent également de nouvelles questions. Au cours de cet ouvrage, nous avons postulé que le degré d'intégration de la connectivité fonctionnelle du RAV serait plus bilatéral chez des jeunes enfants, que les régions antérieures de ce réseau fonctionnel seraient moins centrales lors de tâches attentionnelles que chez de jeunes adultes et que finalement le maintien des capacités attentionnelles endogènes ne serait pas causé par une préservation du RAD, mais bien par une augmentation du niveau de la co-dépendance du signal neurofonctionnel entre les régions composant le RAV.

Tout d'abord, nous avons postulé que le degré d'intégration de la connectivité fonctionnelle du RAV serait plus bilatéral chez les enfants que chez de jeunes adultes. Cette hypothèse pourrait être investiguée en mesurant la connectivité fonctionnelle des régions hémisphériques gauches et droites du RAV chez des enfants afin d'en déterminer la latéralisation et pourrait faire l'objet d'études futures. Quelques études provenant de la littérature scientifique suggèrent que le RAV serait effectivement plus bilatéral à l'enfance

(Trauner, 2003). Il serait cependant difficile d'utiliser le protocole expérimental conçu pour notre travail, car la nature de la tâche n'est pas vraiment compatible avec les habiletés de traitement du langage chez le jeune enfant. En effet, l'acquisition progressive de l'alphabet à cet âge affecterait la nature des processus cognitifs déployés et serait difficile à comparer avec de jeunes adultes, pour qui ces habiletés sont cristallisées depuis plusieurs années. Il serait donc nécessaire d'élaborer une tâche utilisant des images ou des formes visuelles plutôt que des lettres. Alternativement, il serait possible d'effectuer l'acquisition du signal cérébral alors que les enfants sont au repos. Par contre, une telle méthode ne permettrait pas de faire le lien entre la performance lors d'une tâche attentionnelle et la co-dépendance du signal neurofonctionnel entre les régions du RAV. De plus, les processus cognitifs en action lors du repos sont variables entre individus et l'activité cérébrale pourrait être conséquemment plus hétérogène (Allen et al., 2012). Par exemple, certains enfants pourraient imaginer des paysages alors que d'autres pourraient répéter des listes de mots, ce qui suscite des processus cognitifs différents et donc l'activation de réseaux fonctionnels divers. Finalement, l'âge est une variable à considérer lors de la planification du protocole IRMf devant servir chez de jeunes enfants puisque leur capacité à demeurer immobile et collaboratif lors des phases d'acquisition est moindre à de plus jeunes âges.

Un des impacts cliniques de notre travail est la suggestion qu'une lésion antérieure au niveau du RAV chez un individu âgé occasionnerait des difficultés attentionnelles de nature différente comparativement à de jeunes adultes. Il est par contre difficile de prédire la nature exacte de ces déficits, car les implications comportementales spécifiques des composantes antérieures et postérieures du RAV ne sont pas encore bien connues. L'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne sur des participants adultes âgés et jeunes permettrait à la fois d'explorer les possibles divergences entre ces régions et d'établir comment le vieillissement impacte ce fonctionnement. Également, les résultats d'une telle étude seraient utiles à la clinique puisqu'ils amélioreraient notre compréhension des impacts cognitifs occasionnés par des lésions neurologiques à tous âges et serviraient possiblement à élaborer des protocoles de remédiation cognitive personnalisés selon l'âge des patients.

Tel que mentionné à quelques reprises, aucune tâche expérimentale – incluant celle utilisée dans nos deux études – n'a pu parfaitement isoler les fonctions du RAV des autres

mécanismes attentionnels. Bien que la tâche utilisée dans le présent ouvrage ait permis de mesurer les capacités attentionnelles du réseau fronto-pariétal, il aurait été intéressant de pouvoir associer le degré d'intégration de la connectivité fonctionnelle du RAV avec des processus cognitifs qui lui sont spécifiques, notamment sa capacité à rediriger le foyer attentionnel vers un stimulus distracteur possédant des caractéristiques communes avec la cible. Par exemple, l'inclusion de lettres colorées ainsi que des indices valides ou invalides aurait permis d'isoler des types de réponses attribuables au RAV. De plus, il est possible que les participants âgés démontrent une performance supérieure aux jeunes adultes lors des conditions où la cible apparaît à un endroit inattendu malgré un indice valide. Par contre, une telle tâche nécessiterait un grand nombre de conditions en vue d'isoler cet effet et par conséquent, requerrait un temps d'évaluation en IRMf très élevé.

Finalement, rappelons que le RAV et le RAD travaillent conjointement dans l'attention sélective. Par contre, dans le contexte de cette thèse, le RAD n'a pas été investigué et il aurait été intéressant de comparer les résultats entre ces deux réseaux et d'investiguer leur interaction, ce qui aurait possiblement permis de mieux expliquer les variances de comportements entre les groupes.

## Conclusion

L'objectif principal du présent travail doctoral était de contribuer aux connaissances portant sur la nature et le degré d'intégration du RAV chez des personnes adultes âgées en santé. Pour ce faire, nous avons utilisé la technique de connectivité fonctionnelle afin de sélectionner ce réseau et de quantifier l'interaction entre ses régions pour deux groupes de participants, l'un composé d'adultes âgés et l'autre de jeunes adultes. Des modifications neurofonctionnelles ont été recherchées tant au niveau intrahémisphérique qu'interhémisphérique pour le RAV. À la lumière des résultats obtenus et discutés, les apports scientifiques de cette thèse sont multiples. Notamment, ce travail a permis de mettre en évidence le fait que le RAV subit une augmentation du niveau d'intégration de la connectivité fonctionnelle avec l'âge concernant principalement les régions pariétales, temporales et cérébelleuses situées dans l'hémisphère droit (*i.e.* lobule pariétal inférieur et supérieur, gyrus temporal moyen, hippocampe et crus I), alors que les regroupements des régions préfrontales et insulaires droites (*i.e.* gyrus frontal moyen, gyrus frontal supérieur médial et insula antérieur) ainsi que fronto-pariétales et temporales gauches (*i.e.* gyrus frontal moyen, gyrus frontal supérieur, lobule pariétal inférieur et gyrus temporal supérieur) ont un moindre degré de connectivité fonctionnelle entre les régions qui les composent. Sur le plan intrahémisphérique, les régions préfrontales et insulaires droites partagent une plus grande co-activation du signal cérébral avec les aires pariétales, temporales et cérébelleuses droites. Un phénomène similaire est observé au niveau interhémisphérique où le degré de connectivité fonctionnelle entre les régions frontopariétales droites (*i.e.* lobule inférieur et supérieur du pariétal droit, cortex cingulaire moyen, gyrus temporal moyen et inférieur, hippocampe, lobule paracentral, gyrus frontal supérieur, insula antérieur, thalamus, pont du tronc cérébral) et gauches du RAV (*i.e.* lobule pariétal inférieur, gyrus temporal supérieur, gyrus frontal moyen et supérieur) est plus élevé avec l'âge. Lorsque les résultats sont considérés dans leur ensemble, il apparaît que les régions postérieures de l'hémisphère droit (*i.e.* lobule pariétal inférieur et supérieur, gyrus temporal moyen, hippocampe) ont un rôle plus important avec l'âge au sein du RAV puisque leur connectivité accroît sur les versants interhémisphérique et intrahémisphérique.

Enfin, il apparaît que les individus âgés performant plus lentement et commettent plus d'erreurs que les jeunes individus, bien que les différences soient à la marge. Pris dans leur ensemble, les résultats de ces travaux suggèrent que le niveau de connectivité fonctionnelle augmente avec l'âge et que certaines régions développent une dépendance neurofonctionnelle envers des régions spécifiques, ce que quelques études permettaient de présager. Il est possible que ces changements au sein de la dynamique fonctionnelle représentent une tentative de compensation qui n'ait été que partiellement fructueuse. En somme, outre les apports scientifiques originaux et importants, les conclusions de ce travail doctoral permettent d'améliorer notre compréhension de l'impact de l'âge sur les bases neurofonctionnelles des processus attentionnels et en particulier celles sous-tendant le RAV. Également, ils pourraient éventuellement contribuer à l'élaboration de programmes de prévention favorisant un vieillissement cognitif optimal pour la dimension attentionnelle.



## Bibliographie

- Agarwal, S., Stamatakis, E. A., Geva, S., & Warburton, E. A. (2016). Dominant hemisphere functional networks compensate for structural connectivity loss to preserve phonological retrieval with aging. *Brain and Behavior*, 6(9), e00495. <https://doi.org/10.1002/brb3.495>
- Agcaoglu, O., Miller, R., Mayer, A. R., Hugdahl, K., & Calhoun, V. D. (2015). Lateralization of resting state networks and relationship to age and gender. *NeuroImage*, 104, 310–325. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.09.001>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Alexander, G. E., Furey, M. L., Grady, C. L., Pietrini, P., Brady, D. R., Mentis, M. J., & Schapiro, M. B. (1997). Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *The American Journal of Psychiatry*, 154(2), 165–172. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.2.165>
- Allen, E. A., Damaraju, E., Plis, S. M., Erhardt, E. B., Eichele, T., & Calhoun, V. D. (2012). Tracking Whole-Brain Connectivity Dynamics in the Resting State. *Cerebral Cortex*, bhs352. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs352>

- Andrews-Hanna, J. R. (2012). The brain's default network and its adaptive role in internal mentation. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 18(3), 251–270. <https://doi.org/10.1177/1073858411403316>
- Andrews-Hanna, J. R., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M. E., & Buckner, R. L. (2007). Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron*, 56(5), 924–935. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.038>
- Ansado, J., Marsolais, Y., Methqal, I., Alary, F., & Joannette, Y. (2013). The adaptive aging brain: evidence from the preservation of communication abilities with age. *The European Journal of Neuroscience*, 37(12), 1887–1895. <https://doi.org/10.1111/ejn.12252>
- Ansado, J., Monchi, O., Deslauriers, J., Ennabil, N., Jubault, T., Faure, S., & Joannette, Y. (2012). Coping with task demand in aging using neural compensation and neural reserve triggers primarily intra-hemispheric-based neurofunctional reorganization. *Neuroscience Research*.
- Ansado, J., Monchi, O., Ennabil, N., Deslauriers, J., Jubault, T., Faure, S., & Joannette, Y. (2013). Coping with task demand in aging using neural compensation and neural reserve triggers primarily intra-hemispheric-based neurofunctional reorganization. *Neuroscience Research*, 75(4), 295–304. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2013.01.012>
- Ansado, J., Monchi, O., Ennabil, N., Faure, S., & Joannette, Y. (2012). Load-dependent posterior-anterior shift in aging in complex visual selective attention situations. *Brain Research*, 1454, 14–22. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.02.061>

- Asplund, C. L., Todd, J. J., Snyder, A. P., & Marois, R. (2010). A central role for the lateral prefrontal cortex in goal-directed and stimulus-driven attention. *Nature Neuroscience*, *13*(4), 507–512. <https://doi.org/10.1038/nn.2509>
- Banich, M. T. (1998). The missing link: the role of interhemispheric interaction in attentional processing. *Brain and Cognition*, *36*(2), 128–157. <https://doi.org/10.1006/brcg.1997.0950>
- Baser, C. A., & Ruff, R. M. (1987). Construct validity of the San Diego Neuropsychological Test Battery. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *2*(1), 13–32.
- Bastin, C., Yakushev, I., Bahri, M. A., Fellgiebel, A., Eustache, F., Landeau, B., ... Salmon, E. (2012). Cognitive reserve impacts on inter-individual variability in resting-state cerebral metabolism in normal aging. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.074>
- Bays, P. M., Singh-Curry, V., Gorgoraptis, N., Driver, J., & Husain, M. (2010). Integration of goal- and stimulus-related visual signals revealed by damage to human parietal cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *30*(17), 5968–5978. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0997-10.2010>
- Beckmann, C. F., DeLuca, M., Devlin, J. T., & Smith, S. M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *360*(1457), 1001–1013. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1634>

- Bennett, I. J., & Madden, D. J. (2014). Disconnected aging: cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition. *Neuroscience*, *276*, 187–205. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.11.026>
- Berlingeri, M., Danelli, L., Bottini, G., Sberna, M., & Paulesu, E. (2013). Reassessing the HAROLD model: is the hemispheric asymmetry reduction in older adults a special case of compensatory-related utilisation of neural circuits? *Experimental Brain Research*, *224*(3), 393–410. <https://doi.org/10.1007/s00221-012-3319-x>
- Betzel, R. F., Byrge, L., He, Y., Goñi, J., Zuo, X.-N., & Sporns, O. (2014). Changes in structural and functional connectivity among resting-state networks across the human lifespan. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.07.067>
- Beume, L.-A., Kaller, C. P., Hoeren, M., Klöppel, S., Kueemmerer, D., Glauche, V., ... Umarova, R. (2015). Processing of bilateral versus unilateral conditions: Evidence for the functional contribution of the ventral attention network. *Cortex*, *66*, 91–102. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.02.018>
- Blanchet, S., Desgranges, B., Denise, P., Lechevalier, B., Eustache, F., & Faure, S. (2001). New questions on the hemispheric encoding/retrieval asymmetry (HERA) model assessed by divided visual-field tachistoscopies in normal subjects. *Neuropsychologia*, *39*(5), 502–509.
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The Brain's Default Network. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1124*(1), 1–38. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology and Aging*, *17*(1), 85–100.

- Cabeza, R., Daselaar, S. M., Dolcos, F., Prince, S. E., Budde, M., & Nyberg, L. (2004). Task-independent and task-specific age effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic retrieval. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *14*(4), 364–375.
- Ceci, S. J., & Williams, W. M. (1997). Schooling, intelligence, and income. *American Psychologist*, *52*(10), 1051–1058. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.52.10.1051>
- Chen, H.-J., Wang, Y., Zhu, X.-Q., Li, P.-C., & Teng, G.-J. (2014). Classification of cirrhotic patients with or without minimal hepatic encephalopathy and healthy subjects using resting-state attention-related network analysis. *PloS One*, *9*(3), e89684. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089684>
- Chen, T., Cai, W., Ryali, S., Supekar, K., & Menon, V. (2016). Distinct Global Brain Dynamics and Spatiotemporal Organization of the Salience Network. *PLoS Biology*, *14*(6), e1002469. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002469>
- Cheng, S.-T. (2016). Cognitive Reserve and the Prevention of Dementia: the Role of Physical and Cognitive Activities. *Current Psychiatry Reports*, *18*(9), 85. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0721-2>
- Chica, A. B., Bartolomeo, P., & Lupiáñez, J. (2013). Two cognitive and neural systems for endogenous and exogenous spatial attention. *Behavioural Brain Research*, *237*, 107–123. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.09.027>
- Chokron, S., Helft, G., & Perez, C. (2013). Effects of age and cardiovascular disease on selective attention. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*, *2013*, 185385. <https://doi.org/10.1155/2013/185385>

- Chou, Y.-H., Chen, N.-K., & Madden, D. J. (2013). Functional brain connectivity and cognition: effects of adult age and task demands. *Neurobiology of Aging*, *34*(8), 1925–1934. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.012>
- Christensen, H., Mackinnon, A. J., Korten, A. E., Jorm, A. F., Henderson, A. S., Jacomb, P., & Rodgers, B. (1999). An analysis of diversity in the cognitive performance of elderly community dwellers: individual differences in change scores as a function of age. *Psychology and Aging*, *14*(3), 365–379.
- Cole, M. W., Reynolds, J. R., Power, J. D., Repovs, G., Anticevic, A., & Braver, T. S. (2013). Multi-task connectivity reveals flexible hubs for adaptive task control. *Nature Neuroscience*, *16*(9), 1348–1355. <https://doi.org/10.1038/nn.3470>
- Corbetta, M., Kincade, J. M., Ollinger, J. M., McAvoy, M. P., & Shulman, G. L. (2000). Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nature Neuroscience*, *3*(3), 292–297. <https://doi.org/10.1038/73009>
- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The Reorienting System of the Human Brain: From Environment to Theory of Mind. *Neuron*, *58*(3), 306–324. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.04.017>
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (1998). Human cortical mechanisms of visual attention during orienting and search. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *353*(1373), 1353–1362. <https://doi.org/10.1098/rstb.1998.0289>
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, *3*(3), 201–215. <https://doi.org/10.1038/nrn755>

- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2011). Spatial neglect and attention networks. *Annual Review of Neuroscience*, 34, 569–599. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113731>
- Damoiseaux, J. S., Beckmann, C. F., Arigita, E. J. S., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., ... Rombouts, S. A. R. B. (2008). Reduced resting-state brain activity in the ‘default network’ in normal aging. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 18(8), 1856–1864. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm207>
- Daselaar, S. M., Iyengar, V., Davis, S. W., Eklund, K., Hayes, S. M., & Cabeza, R. E. (2015). Less Wiring, More Firing: Low-Performing Older Adults Compensate for Impaired White Matter with Greater Neural Activity. *Cerebral Cortex*, 25(4), 983–990. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht289>
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 18(5), 1201–1209. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm155>
- Davis, S. W., Kragel, J. E., Madden, D. J., & Cabeza, R. (2012). The Architecture of Cross-Hemispheric Communication in the Aging Brain: Linking Behavior to Functional and Structural Connectivity. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, 22(1), 232–242. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr123>
- Davis, S. W., & Cabeza, R. (2015). Cross-Hemispheric Collaboration and Segregation Associated with Task Difficulty as Revealed by Structural and Functional Connectivity. *The Journal of Neuroscience*, 35(21), 8191–8200. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0464-15.2015>
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001). *Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS)*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

- Doricchi, F., Macci, E., Silvetti, M., & Macaluso, E. (2010). Neural correlates of the spatial and expectancy components of endogenous and stimulus-driven orienting of attention in the Posner task. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *20*(7), 1574–1585. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp215>
- Dumas, J. A. (2015). What is Normal Cognitive Aging? Evidence from Task-Based Functional Neuroimaging. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, *2*(4), 256–261. <https://doi.org/10.1007/s40473-015-0058-x>
- Eckert, M. A., Menon, V., Walczak, A., Ahlstrom, J., Denslow, S., Horwitz, A., & Dubno, J. R. (2009). At the heart of the ventral attention system: the right anterior insula. *Human Brain Mapping*, *30*(8), 2530–2541. <https://doi.org/10.1002/hbm.20688>
- Eich, T. S., Parker, D., Liu, D., Oh, H., Razlighi, Q., Gazes, Y., ... Stern, Y. (2016). Functional brain and age-related changes associated with congruency in task switching. *Neuropsychologia*, *91*, 211–221. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.08.009>
- Elton, A., & Gao, W. (2014). Divergent task-dependent functional connectivity of executive control and salience networks. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *51*, 56–66. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.10.012>
- Esposito, F., Scarabino, T., Hyvarinen, A., Himberg, J., Formisano, E., Comani, S., ... Di Salle, F. (2005). Independent component analysis of fMRI group studies by self-organizing clustering. *NeuroImage*, *25*(1), 193–205. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.10.042>



- Farrant, K., & Uddin, L. Q. (2015). Asymmetric development of dorsal and ventral attention networks in the human brain. *Developmental Cognitive Neuroscience, 12*, 165–174. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2015.02.001>
- Ferreira, L. K., Regina, A. C. B., Kovacevic, N., Martin, M. da G. M., Santos, P. P., Carneiro, C. de G., ... Busatto, G. F. (2016). Aging Effects on Whole-Brain Functional Connectivity in Adults Free of Cognitive and Psychiatric Disorders. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991), 26*(9), 3851–3865. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv190>
- Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2010). Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Reviews in the Neurosciences, 21*(3), 187–221.
- Fling, B. W., Peltier, S. J., Bo, J., Welsh, R. C., & Seidler, R. D. (2011). Age Differences in Interhemispheric Interactions: Callosal Structure, *Physiological Function, and Behavior. Frontiers in Neuroscience, 5*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2011.00038>
- Foldi, N. S., Lobosco, J. J., & Schaefer, L. A. (2002). The effect of attentional dysfunction in Alzheimer’s disease: theoretical and practical implications. *Seminars in Speech and Language, 23*(2), 139–150. <https://doi.org/10.1055/s-2002-24990>
- 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.
- Fornito, A., Harrison, B. J., Zalesky, A., & Simons, J. S. (2012). Competitive and cooperative dynamics of large-scale brain functional networks supporting recollection. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 109*(31), 12788–12793. <https://doi.org/10.1073/pnas.1204185109>

- Fox, M. D., Corbetta, M., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., & Raichle, M. E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(26), 10046–10051. <https://doi.org/10.1073/pnas.0604187103>
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Essen, D. C. V., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*(27), 9673–9678. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504136102>
- Fujii, T., Fukatsu, R., Yamadori, A., & Kimura, I. (1995). Effect of age on the line bisection test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *17*(6), 941–944. <https://doi.org/10.1080/01688639508402443>
- Gallen, C. L., Turner, G. R., Adnan, A., & D'Esposito, M. (2016). Reconfiguration of brain network architecture to support executive control in aging. *Neurobiology of Aging*, *44*, 42–52. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.04.003>
- Galluzzi, S., Beltramello, A., Filippi, M., & Frisoni, G. B. (2008). Aging. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *29 Suppl 3*, 296–300. <https://doi.org/10.1007/s10072-008-1002-6>
- Gauthier, L., Dehaut, F., & Joanette, Y. (1989). The bells test: a quantitative and qualitative test for visual neglect. *The International Journal of Clinical Neuropsychology*, *11*(2), 49–54.

- Geerligs, L., Renken, R. J., Saliassi, E., Maurits, N. M., & Lorist, M. M. (2015). A Brain-Wide Study of Age-Related Changes in Functional Connectivity. *Cerebral Cortex*, *25*(7), 1987–1999. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu012>
- Geerligs, L., Saliassi, E., Maurits, N. M., Renken, R. J., & Lorist, M. M. (2014). Brain mechanisms underlying the effects of aging on different aspects of selective attention. *NeuroImage*, *91*, 52–62. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.01.029>
- Geng, J. J., & Mangun, G. R. (2011). Right temporoparietal junction activation by a salient contextual cue facilitates target discrimination. *NeuroImage*, *54*(1), 594–601. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.025>
- Geng, J. J., & Vossel, S. (2013). Re-evaluating the role of TPJ in attentional control: contextual updating? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(10 Pt 2), 2608–2620. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.08.010>
- Goh, J. O. S. (2011). Functional Dedifferentiation and Altered Connectivity in Older Adults: Neural Accounts of Cognitive Aging. *Aging and Disease*, *2*(1), 30–48.
- Gottesman, R. F., Kleinman, J. T., Davis, C., Heidler-Gary, J., Newhart, M., Kannan, V., & Hillis, A. E. (2008). Unilateral neglect is more severe and common in older patients with right hemispheric stroke. *Neurology*, *71*(18), 1439–1444. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000327888.48230.d2>
- Gottlob, L. R. (2006). Aging and comparative search for feature differences. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, *13*(3–4), 435–457. <https://doi.org/10.1080/138255890969564>
- Grady, C. (2012). The cognitive neuroscience of ageing. *Nature Reviews. Neuroscience*, *13*(7), 491–505. <https://doi.org/10.1038/nrn3256>

- Grady, C. L., Maisog, J. M., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Mentis, M. J., Salerno, J. A., ... Haxby, J. V. (1994). Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *14*(3 Pt 2), 1450–1462.
- Grady, C. L., Protzner, A. B., Kovacevic, N., Strother, S. C., Afshin-Pour, B., Wojtowicz, M., ... McIntosh, A. R. (2010). A multivariate analysis of age-related differences in default mode and task-positive networks across multiple cognitive domains. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *20*(6), 1432–1447. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp207>
- Grady, C., Sarraf, S., Saverino, C., & Campbell, K. (2016). Age differences in the functional interactions among the default, frontoparietal control, and dorsal attention networks. *Neurobiology of Aging*, *41*, 159–172. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.020>
- Greene, C. M., & Soto, D. (2014). Functional connectivity between ventral and dorsal frontoparietal networks underlies stimulus-driven and working memory-driven sources of visual distraction. *NeuroImage*, *84*, 290–298. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.060>
- Groen, M. A., Whitehouse, A. J. O., Badcock, N. A., & Bishop, D. V. M. (2012). Does cerebral lateralization develop? A study using functional transcranial Doppler ultrasound assessing lateralization for language production and visuospatial memory. *Brain and Behavior*, *2*(3), 256–269. <https://doi.org/10.1002/brb3.56>
- Gunning-Dixon, F. M., Brickman, A. M., Cheng, J. C., & Alexopoulos, G. S. (2009). Aging of cerebral white matter: a review of MRI findings. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *24*(2), 109–117. <https://doi.org/10.1002/gps.2087>

- Hahn, B., Ross, T. J., & Stein, E. A. (2006). Neuroanatomical dissociation between bottom-up and top-down processes of visuospatial selective attention. *NeuroImage*, *32*(2), 842–853. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.04.177>
- Hakun, J. G., Zhu, Z., Brown, C. A., Johnson, N. F., & Gold, B. T. (2015). Longitudinal alterations to brain function, structure, and cognitive performance in healthy older adults: A fMRI-DTI study. *Neuropsychologia*, *71*, 225–235. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.04.008>
- Han, S. D., Boyle, P. A., Arfanakis, K., Fleischman, D., Yu, L., James, B. D., & Bennett, D. A. (2016). Financial literacy is associated with white matter integrity in old age. *NeuroImage*, *130*, 223–229. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.02.030>
- Harrison, S. L., Sajjad, A., Bramer, W. M., Ikram, M. A., Tiemeier, H., & Stephan, B. C. M. (2015). Exploring strategies to operationalize cognitive reserve: A systematic review of reviews. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *37*(3), 253–264. <https://doi.org/10.1080/13803395.2014.1002759>
- He, B. J., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Epstein, A., Shulman, G. L., & Corbetta, M. (2007). Breakdown of Functional Connectivity in Frontoparietal Networks Underlies Behavioral Deficits in Spatial Neglect. *Neuron*, *53*(6), 905–918. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.02.013>
- He, X., Qin, W., Liu, Y., Zhang, X., Duan, Y., Song, J., ... Yu, C. (2014). Abnormal salience network in normal aging and in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, *35*(7), 3446–3464. <https://doi.org/10.1002/hbm.22414>

- Hermans, E. J., Henckens, M. J. A. G., Joëls, M., & Fernández, G. (2014). Dynamic adaptation of large-scale brain networks in response to acute stressors. *Trends in Neurosciences*, *37*(6), 304–314. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.03.006>
- Hommet, C., Destrieux, C., Constans, T., & Berrut, G. (2008). Influence de l'âge sur la latéralisation cérébrale. *Psychologie & Neuropsychiatrie Du Vieillessement*, *6*(1), 49–56.
- Hu, X., Le, T. H., Parrish, T., & Erhard, P. (1995). Retrospective estimation and correction of physiological fluctuation in functional MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, *34*(2), 201–212.
- Indovina, I., & Macaluso, E. (2007). Dissociation of stimulus relevance and saliency factors during shifts of visuospatial attention. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *17*(7), 1701–1711. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl081>
- Jewell, G., & McCourt, M. E. (2000). Pseudoneglect: a review and meta-analysis of performance factors in line bisection tasks. *Neuropsychologia*, *38*(1), 93–110. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00045-7](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00045-7)
- Joyce, A., & Hrin, S. (2015). Attention: An Evolving Construct. *Applied Neuropsychology: Child*, *4*(2), 80–88. <https://doi.org/10.1080/21622965.2015.1005476>
- Karnath, H. O., Ferber, S., & Himmelbach, M. (2001). Spatial awareness is a function of the temporal not the posterior parietal lobe. *Nature*, *411*(6840), 950–953. <https://doi.org/10.1038/35082075>
- Kemppainen, N. M., Aalto, S., Karrasch, M., Nägren, K., Savisto, N., Oikonen, V., ... Rinne, J. O. (2008). Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh Compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild

- Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 63(1), 112–118.  
<https://doi.org/10.1002/ana.21212>
- Kennedy, K. M., Rodrigue, K. M., Bischof, G. N., Hebrank, A. C., Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2015). Age trajectories of functional activation under conditions of low and high processing demands: An adult lifespan fMRI study of the aging brain. *NeuroImage*, 104, 21–34. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.09.056>
- Kincade, J. M., Abrams, R. A., Astafiev, S. V., Shulman, G. L., & Corbetta, M. (2005). An event-related functional magnetic resonance imaging study of voluntary and stimulus-driven orienting of attention. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(18), 4593–4604.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0236-05.2005>
- Kleinman, J. T., Newhart, M., Davis, C., Heidler-Gary, J., Gottesman, R. F., & Hillis, A. E. (2007). Right Hemispatial Neglect: Frequency and Characterization Following Acute Left Hemisphere Stroke. *Brain and Cognition*, 64(1), 50–59.  
<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2006.10.005>
- Kucyi, A., Moayedi, M., Weissman-Fogel, I., Hodaie, M., & Davis, K. D. (2012). Hemispheric Asymmetry in White Matter Connectivity of the Temporoparietal Junction with the Insula and Prefrontal Cortex. *PLoS ONE*, 7(4), e35589.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035589>
- Kurth, S., Majerus, S., Bastin, C., Collette, F., Jaspard, M., Bahri, M. A., & Salmon, E. (2016). Effects of aging on task- and stimulus-related cerebral attention networks. *Neurobiology of Aging*, 44, 85–95.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.04.015>

- La Corte, V., Sperduti, M., Malherbe, C., Vialatte, F., Lion, S., Gallarda, T., ... Piolino, P. (2016). Cognitive Decline and Reorganization of Functional Connectivity in Healthy Aging: The Pivotal Role of the Salience Network in the Prediction of Age and Cognitive Performances. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 204. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00204>
- Lang, E. W., Tomé, A. M., Keck, I. R., Górriz-Sáez, J. M., & Puntonet, C. G. (2012). Brain connectivity analysis: a short survey. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2012, 412512. <https://doi.org/10.1155/2012/412512>
- Lee, B., Park, J.-Y., Jung, W. H., Kim, H. S., Oh, J. S., Choi, C.-H., ... Kwon, J. S. (2010). White matter neuroplastic changes in long-term trained players of the game of 'Baduk' (GO): a voxel-based diffusion-tensor imaging study. *NeuroImage*, 52(1), 9–19. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.014>
- Lee, M. H., Hacker, C. D., Snyder, A. Z., Corbetta, M., Zhang, D., Leuthardt, E. C., & Shimony, J. S. (2012). Clustering of Resting State Networks. *PLoS ONE*, 7(7), e40370. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040370>
- Lemaitre, H., Goldman, A. L., Sambataro, F., Verchinski, B. A., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., & Mattay, V. S. (2012). Normal age-related brain morphometric changes: nonuniformity across cortical thickness, surface area and gray matter volume? *Neurobiology of Aging*, 33(3), 617.e1-617.e9. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.07.013>
- Li, R., Chen, K., Fleisher, A. S., Reiman, E. M., Yao, L., & Wu, X. (2011). Large-scale directional connections among multi resting-state neural networks in human brain: A



- functional MRI and Bayesian network modeling study. *NeuroImage*, 56(3), 1035–1042. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.03.010>
- Li, R., Wu, X., Fleisher, A. S., Reiman, E. M., Chen, K., & Yao, L. (2012). Attention-related networks in Alzheimer’s disease: A resting functional MRI study. *Human Brain Mapping*, 33(5), 1076–1088. <https://doi.org/10.1002/hbm.21269>
- Li, S.-C., & Lindenberger, U. (1999). Cross-level unification: A computational exploration of the link between deterioration of neurotransmitter systems and dedifferentiation of cognitive abilities in old age. *Cognitive Neurosci Memory*.
- Li, T., Yao, Y., Cheng, Y., Xu, B., Cao, X., Waxman, D., ... Feng, J. (2016). Cognitive training can reduce the rate of cognitive aging: a neuroimaging cohort study. *BMC Geriatrics*, 16, 12. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0194-5>
- Lövdén, M., Schaefer, S., Noack, H., Bodammer, N. C., Kühn, S., Heinze, H.-J., ... Lindenberger, U. (2012). Spatial navigation training protects the hippocampus against age-related changes during early and late adulthood. *Neurobiology of Aging*, 33(3), 620.e9-620.e22. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.02.013>
- Lustig, C., Snyder, A. Z., Bhakta, M., O’Brien, K. C., McAvoy, M., Raichle, M. E., ... Buckner, R. L. (2003). Functional deactivations: change with age and dementia of the Alzheimer type. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(24), 14504–14509. <https://doi.org/10.1073/pnas.2235925100>
- Macaluso, E., & Doricchi, F. (2013). Attention and predictions: control of spatial attention beyond the endogenous-exogenous dichotomy. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 685. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00685>

- Macaluso, E., Frith, C. D., & Driver, J. (2002). Supramodal effects of covert spatial orienting triggered by visual or tactile events. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *14*(3), 389–401. <https://doi.org/10.1162/089892902317361912>
- Madden, D. J. (2007). Aging and Visual Attention. *Current Directions in Psychological Science*, *16*(2), 70–74. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2007.00478.x>
- Madden, D. J., Bennett, I. J., & Song, A. W. (2009). Cerebral white matter integrity and cognitive aging: contributions from diffusion tensor imaging. *Neuropsychology Review*, *19*(4), 415–435. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9113-2>
- Madden, D. J., Parks, E. L., Davis, S. W., Diaz, M. T., Potter, G. G., Chou, Y., ... Cabeza, R. (n.d.). Age mediation of frontoparietal activation during visual feature search. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.07.053>
- Madden, D. J., Whiting, W. L., Spaniol, J., & Bucur, B. (2005). Adult age differences in the implicit and explicit components of top-down attentional guidance during visual search. *Psychology and Aging*, *20*(2), 317–329. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.20.2.317>
- Madden, D., & Whiting, W. (2004). Age-related changes in visual attention. In P. Costa & I. Siegler (Eds.), *Recent advances in psychology and aging* (pp. 41–88). Amsterdam: Elsevier.
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *97*(8), 4398–4403. <https://doi.org/10.1073/pnas.070039597>

- Maguire, E. A., Woollett, K., & Spiers, H. J. (2006). London taxi drivers and bus drivers: a structural MRI and neuropsychological analysis. *Hippocampus*, *16*(12), 1091–1101. <https://doi.org/10.1002/hipo.20233>
- Maillet, D., & Rajah, M. N. (2013). Association between prefrontal activity and volume change in prefrontal and medial temporal lobes in aging and dementia: A review. *Ageing Research Reviews*, *12*(2), 479–489. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.11.001>
- Manenti, R., Cotelli, M., & Miniussi, C. (2011). Successful physiological aging and episodic memory: a brain stimulation study. *Behavioural Brain Research*, *216*(1), 153–158. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.07.027>
- Marcotte, K., Perlberg, V., Marrelec, G., Benali, H., & Ansaldo, A. I. (2013). Default-mode network functional connectivity in aphasia: therapy-induced neuroplasticity. *Brain and Language*, *124*(1), 45–55. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2012.11.004>
- Marrelec, G., Bellec, P., Krainik, A., Duffau, H., Péligrini-Issac, M., Lehericy, S., ... Doyon, J. (2008). Regions, systems, and the brain: hierarchical measures of functional integration in fMRI. *Medical Image Analysis*, *12*(4), 484–496. <https://doi.org/10.1016/j.media.2008.02.002>
- Marstaller, L., Williams, M., Rich, A., Savage, G., & Burianová, H. (2015). Aging and large-scale functional networks: white matter integrity, gray matter volume, and functional connectivity in the resting state. *Neuroscience*, *290*, 369–378. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.01.049>
- Mazeau, M., & Pouhet, A. (2014). *Neuropsychologie et troubles des apprentissages chez l'enfant: du développement typique aux dys-* (2e édition). Elsevier Masson.

- Meunier, D., Achard, S., Morcom, A., & Bullmore, E. (2009). Age-related changes in modular organization of human brain functional networks. *NeuroImage*, *44*(3), 715–723. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.09.062>
- Molenberghs, P., Mesulam, M. M., Peeters, R., & Vandenberghe, R. R. C. (2007). Remapping attentional priorities: differential contribution of superior parietal lobule and intraparietal sulcus. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *17*(11), 2703–2712. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl179>
- Muller, A. M., Mérillat, S., & Jäncke, L. (2016). Small Changes, But Huge Impact? The Right Anterior Insula's Loss of Connection Strength during the Transition of Old to Very Old Age. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *8*, 86. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00086>
- Müller-Oehring, E. M., Schulte, T., Rohlfing, T., Pfefferbaum, A., & Sullivan, E. V. (2013). Visual search and the aging brain: discerning the effects of age-related brain volume shrinkage on alertness, feature binding, and attentional control. *Neuropsychology*, *27*(1), 48–59. <https://doi.org/10.1037/a0030921>
- Natale, E., Marzi, C. A., & Macaluso, E. (2009). fMRI correlates of visuo-spatial reorienting investigated with an attention shifting double-cue paradigm. *Human Brain Mapping*, *30*(8), 2367–2381. <https://doi.org/10.1002/hbm.20675>
- Park, J., Carp, J., Kennedy, K. M., Rodrigue, K. M., Bischof, G. N., Huang, C.-M., ... Park, D. C. (2012). Neural Broadening or Neural Attenuation? Investigating Age-Related Dedifferentiation in the Face Network in a Large Lifespan Sample. *Journal of Neuroscience*, *32*(6), 2154–2158. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4494-11.2012>

- Parks, E. L., & Madden, D. J. (2013). Brain connectivity and visual attention. *Brain Connectivity*, 3(4), 317–338. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0139>
- Perlberg, V., & Marrelec, G. (2008). Contribution of exploratory methods to the investigation of extended large-scale brain networks in functional MRI: methodologies, results, and challenges. *International Journal of Biomedical Imaging*, 2008, 218519. <https://doi.org/10.1155/2008/218519>
- Porter, G., Wright, A., Tales, A., & Gilchrist, I. D. (2012). Stimulus onsets and distraction in younger and older adults. *Psychology and Aging*, 27(4), 1111–1119. <https://doi.org/10.1037/a0028486>
- Power, J. D., Cohen, A. L., Nelson, S. M., Wig, G. S., Barnes, K. A., Church, J. A., ... Petersen, S. E. (2011). Functional network organization of the human brain. *Neuron*, 72(4), 665–678. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.006>
- Ptak, R. (2012). The Frontoparietal Attention Network of the Human Brain Action, Saliency, and a Priority Map of the Environment. *The Neuroscientist*, 18(5), 502–515. <https://doi.org/10.1177/1073858411409051>
- Ptak, R., & Fellrath, J. (2013). Spatial neglect and the neural coding of attentional priority. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(4), 705–722. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.026>
- Qian, S., Zhang, Z., Li, B., & Sun, G. (2015). Functional-structural degeneration in dorsal and ventral attention systems for Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment. *Brain Imaging and Behavior*, 9(4), 790–800. <https://doi.org/10.1007/s11682-014-9336-6>

- Qiu, C., Bäckman, L., Winblad, B., Agüero-Torres, H., & Fratiglioni, L. (2001). The influence of education on clinically diagnosed dementia incidence and mortality data from the Kungsholmen Project. *Archives of Neurology*, *58*(12), 2034–2039.
- Raz, N., Gunning, F. M., Head, D., Dupuis, J. H., McQuain, J., Briggs, S. D., ... Acker, J. D. (1997). Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *7*(3), 268–282.
- Raz, N., Gunning-Dixon, F. M., Head, D., Dupuis, J. H., & Acker, J. D. (1998). Neuroanatomical correlates of cognitive aging: evidence from structural magnetic resonance imaging. *Neuropsychology*, *12*(1), 95–114.
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., ... Acker, J. D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *15*(11), 1676–1689. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi044>
- Regard. (1981). Stroop Test - Victoria Version. Neuropsychological Laboratory. *University of Victoria, Victoria, BC*.
- Reitan, R. M. (1994). Ward Halstead's contributions to neuropsychology and the Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery. *Journal of Clinical Psychology*, *50*(1), 47–70.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, *17*(3), 177–182. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2008.00570.x>

- Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2014). How Does it STAC Up? Revisiting the Scaffolding Theory of Aging and Cognition. *Neuropsychology Review*, *24*(3), 355–370. <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9270-9>
- Ringman, J. M., Saver, J. L., Woolson, R. F., Clarke, W. R., & Adams, H. P. (2004). Frequency, risk factors, anatomy, and course of unilateral neglect in an acute stroke cohort. *Neurology*, *63*(3), 468–474. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000133011.10689.CE>
- Robertson, I. H. (2013). A noradrenergic theory of cognitive reserve: implications for Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *34*(1), 298–308. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.019>
- Robitaille, A., Muniz, G., Lindwall, M., Piccinin, A. M., Hoffman, L., Johansson, B., & Hofer, S. M. (2014). Physical activity and cognitive functioning in the oldest old: within- and between-person cognitive activity and psychosocial mediators. *European Journal of Ageing*, *11*(4), 333–347. <https://doi.org/10.1007/s10433-014-0314-z>
- Rossi, S., Miniussi, C., Pasqualetti, P., Babiloni, C., Rossini, P. M., & Cappa, S. F. (2004). Age-related functional changes of prefrontal cortex in long-term memory: a repetitive transcranial magnetic stimulation study. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *24*(36), 7939–7944. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0703-04.2004>
- Rzezak, P., Squarzoni, P., Duran, F. L., de Toledo Ferraz Alves, T., Tamashiro-Duran, J., Bottino, C. M., ... Busatto, G. F. (2015). Relationship between Brain Age-Related Reduction in Gray Matter and Educational Attainment. *PloS One*, *10*(10), e0140945. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140945>

- Sala-Llonch, R., Bartrés-Faz, D., & Junqué, C. (2015). Reorganization of brain networks in aging: a review of functional connectivity studies. *Quantitative Psychology and Measurement*, 663. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00663>
- Salat, D. H., Tuch, D. S., Greve, D. N., Kowalewski, A. J. W. van der, Hevelone, N. D., Zaleta, A. K., ... Dale, A. M. (2005). Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiology of Aging*, 26(8), 1215–1227. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.09.017>
- Santarnecchi, E., Rossi, S., & Rossi, A. (2015). The smarter, the stronger: intelligence level correlates with brain resilience to systematic insults. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 64, 293–309. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.11.005>
- Scalf, P. E., Ahn, J., Beck, D. M., & Lleras, A. (2014). Trial History Effects in the Ventral Attentional Network. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1–10. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00678](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00678)
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., ... Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(9), 2349–2356. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007>
- Serences, J. T., Shomstein, S., Leber, A. B., Golay, X., Egeth, H. E., & Yantis, S. (2005). Coordination of voluntary and stimulus-driven attentional control in human cortex. *Psychological Science*, 16(2), 114–122. <https://doi.org/10.1111/j.0956-7976.2005.00791.x>



- Shenkin, S. D., Bastin, M. E., MacGillivray, T. J., Deary, I. J., Starr, J. M., & Wardlaw, J. M. (2003). Childhood and current cognitive function in healthy 80-year-olds: a DT-MRI study. *Neuroreport*, *14*(3), 345–349. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000060620.86832.59>
- Shulman, G. L., Astafiev, S. V., McAvoy, M. P., d’Avossa, G., & Corbetta, M. (2007). Right TPJ deactivation during visual search: functional significance and support for a filter hypothesis. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *17*(11), 2625–2633. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl170>
- Shulman, G. L., McAvoy, M. P., Cowan, M. C., Astafiev, S. V., Tansy, A. P., d’Avossa, G., & Corbetta, M. (2003). Quantitative analysis of attention and detection signals during visual search. *Journal of Neurophysiology*, *90*(5), 3384–3397. <https://doi.org/10.1152/jn.00343.2003>
- Shulman, G. L., Pope, D. L. W., Astafiev, S. V., McAvoy, M. P., Snyder, A. Z., & Corbetta, M. (2010). Right Hemisphere Dominance during Spatial Selective Attention and Target Detection Occurs Outside the Dorsal Frontoparietal Network. *The Journal of Neuroscience*, *30*(10), 3640–3651. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4085-09.2010>
- Smith, S. M., Miller, K. L., Moeller, S., Xu, J., Auerbach, E. J., Woolrich, M. W., ... Ugurbil, K. (2012). Temporally-independent functional modes of spontaneous brain activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(8), 3131–3136. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121329109>
- Spreng, R. N. (2012). The fallacy of a ‘task-negative’ network. *Cognition*, *145*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00145>

- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015–2028.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>
- Stern, Y., Alexander, G. E., Prohovnik, I., Stricks, L., Link, B., Lennon, M. C., & Mayeux, R. (1995). Relationship between lifetime occupation and parietal flow: implications for a reserve against Alzheimer's disease pathology. *Neurology*, 45(1), 55–60.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary* (Third Edition edition). Oxford ; New York: Oxford University Press.
- Sullivan, E. V., Adalsteinsson, E., & Pfefferbaum, A. (2006). Selective Age-related Degradation of Anterior Callosal Fiber Bundles Quantified In Vivo with Fiber Tracking. *Cerebral Cortex*, 16(7), 1030–1039. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj045>
- Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2006). Diffusion tensor imaging and aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(6), 749–761.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.06.002>
- Sullivan, E. V., Rohlfing, T., & Pfefferbaum, A. (2010). Quantitative fiber tracking of lateral and interhemispheric white matter systems in normal aging: Relations to timed performance. *Neurobiology of Aging*, 31(3), 464–481.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.04.007>
- Sun, J., Tong, S., & Yang, G.-Y. (2012). Reorganization of Brain Networks in Aging and Age-related Diseases. *Aging and Disease*, 3(2), 181–193.
- Swan, L. (2001). Unilateral Spatial Neglect. *Physical Therapy*, 81(9), 1572–1580.
- Tamnes, C. K., Walhovd, K. B., Dale, A. M., Østby, Y., Grydeland, H., Richardson, G., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2013). Brain development and aging:

- overlapping and unique patterns of change. *NeuroImage*, 68, 63–74.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.039>
- Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2012). Aging and functional brain networks. *Molecular Psychiatry*, 17(5), 471, 549–558. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.81>
- Trauner, D. A. (2003). Hemispatial neglect in young children with early unilateral brain damage. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 45(3), 160–166.  
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2003.tb00924.x>
- Tucker, A. M., & Stern, Y. (2011). Cognitive reserve in aging. *Current Alzheimer Research*, 8(4), 354–360.
- Valenzuela, M. J., Sachdev, P., Wen, W., Chen, X., & Brodaty, H. (2008). Lifespan Mental Activity Predicts Diminished Rate of Hippocampal Atrophy. *PLOS ONE*, 3(7), e2598.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002598>
- Vaughan, L., Erickson, K. I., Espeland, M. A., Smith, J. C., Tindle, H. A., & Rapp, S. R. (2014). Concurrent and longitudinal relationships between cognitive activity, cognitive performance, and brain volume in older adult women. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 69(6), 826–836.  
<https://doi.org/10.1093/geronb/gbu109>
- Vecera, S. P., & Rizzo, M. (2003). Spatial attention: normal processes and their breakdown. *Neurologic Clinics*, 21(3), 575–607.
- Vossel, S., Geng, J. J., & Fink, G. R. (2014). Dorsal and ventral attention systems: distinct neural circuits but collaborative roles. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 20(2), 150–159.  
<https://doi.org/10.1177/1073858413494269>

- Vossel, S., Weidner, R., Driver, J., Friston, K. J., & Fink, G. R. (2012). Deconstructing the Architecture of Dorsal and Ventral Attention Systems with Dynamic Causal Modeling. *The Journal of Neuroscience*, 32(31), 10637–10648. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0414-12.2012>
- Wechsler Adult Intelligence Scale–Third Edition, and Wechsler Memory Scale–Third Edition technical manual.* (1997). Austin, TX: The Psychological Corporation.
- Wen, X., Yao, L., Liu, Y., & Ding, M. (2012). Causal interactions in attention networks predict behavioral performance. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(4), 1284–1292. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2817-11.2012>
- Wenger, E., Schaefer, S., Noack, H., Kühn, S., Mårtensson, J., Heinze, H.-J., ... Lövdén, M. (2012). Cortical thickness changes following spatial navigation training in adulthood and aging. *NeuroImage*, 59(4), 3389–3397. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.015>
- Whiting, W. L., Madden, D. J., & Babcock, K. J. (2007). Overriding age differences in attentional capture with top-down processing. *Psychology and Aging*, 22(2), 223–232. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.22.2.223>
- Whiting, W. L., Madden, D. J., Pierce, T. W., & Allen, P. A. (2005). Searching from the top down: ageing and attentional guidance during singleton detection. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology. A, Human Experimental Psychology*, 58(1), 72–97. <https://doi.org/10.1080/02724980443000205>
- Wu, J.-T., Wu, H.-Z., Yan, C.-G., Chen, W.-X., Zhang, H.-Y., He, Y., & Yang, H.-S. (2011). Aging-related changes in the default mode network and its anti-correlated networks: a

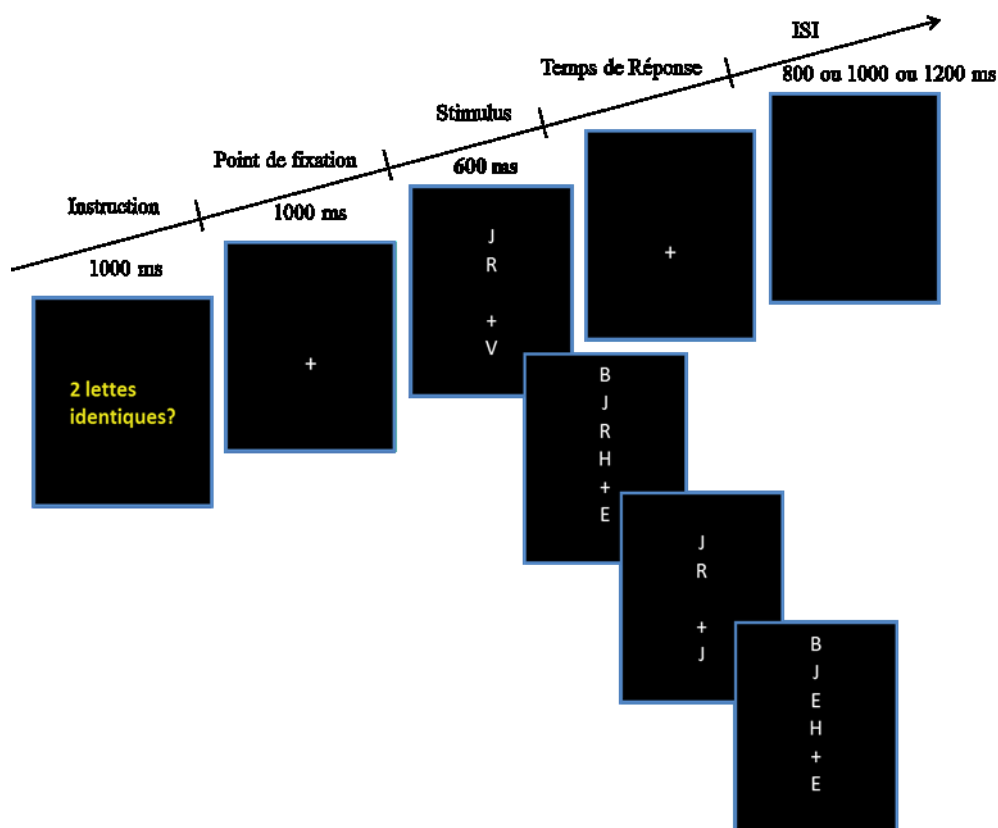
- resting-state fMRI study. *Neuroscience Letters*, 504(1), 62–67.  
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.08.059>
- Yantis, S. (2000). Goal-directed and stimulus-driven determinants of attentional control. *Attention and Performance*, 18, 73–103.
- Yeo, B. T. T., Krienen, F. M., Chee, M. W. L., & Buckner, R. L. (2013). Estimates of segregation and overlap of functional connectivity networks in the human cerebral cortex. *NeuroImage*, 88C, 212–227. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.10.046>
- Yeo, B. T. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., ... Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 106(3), 1125–1165.  
<https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>
- Ystad, M., Hodneland, E., Adolfsdottir, S., Haász, J., Lundervold, A. J., Eichele, T., & Lundervold, A. (2011). Cortico-striatal connectivity and cognition in normal aging: a combined DTI and resting state fMRI study. *NeuroImage*, 55(1), 24–31.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.016>
- Zimmermann, J., Ritter, P., Shen, K., Rothmeier, S., Schirner, M., & McIntosh, A. R. (2016). Structural architecture supports functional organization in the human aging brain at a regionwise and network level. *Human Brain Mapping*, 37(7), 2645–2661.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.23200>

## **Annexe 1 : Tâches d'évaluation cognitive sommaire**

- Mesures attentionnelles
  - Test des cloches (Gauthier, Dehaut, & Joanette, 1989)
  - Ruff 2 & 7 ((Baser & Ruff, 1987)
- Mesures exécutives
  - Stroop, version Victoria (Regard, 1981)
  - Tracés A & B (Reitan, 1994)
  - Fluence verbale (Delis, Kaplan, & Kramer, 2001)
- Mémoire de travail
  - Empan mnésique visuel (*Wechsler Adult Intelligence Scale–Third Edition, and Wechsler Memory Scale–Third Edition technical manual, 1997*)
- Performance cognitive globale
  - Mini-Mental State Examination (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975)

## Annexe 2 : Tâche expérimentale

50% des stimuli au cours de la tâche comprenait deux lettres distractrices et durant les autres essais 4 lettres distractrices étaient incluses. Dans la moitié des essais, la lettre cible était identique à l'une des lettres distractrices et le participant devait répondre « Oui ». Dans les autres essais, il devait répondre « Non ».



### Annexe 3 : Tâche contrôle

La tâche contrôle comprenait un nombre égal d'essais où toutes les lettres étaient en majuscules et le participant devait répondre « Oui ». L'autre moitié des essais les lettres étaient minuscules et la réponse correcte était « Non ».

