



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2012

N° 4042

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Laure RIVAIL-ELOY

Soutenue le 13 septembre 2012

Étude de l'évolution du langage au cours du vieillissement normal
en tenseur de diffusion :
Exploration des faisceaux arqués par mesure de la fraction
d'anisotropie.

Examineurs de la thèse :

M. S. BRACARD

Professeur

Président (directeur de thèse)

M. M. BRAUN

Professeur

Juge

M. J. FELBLINGER

Professeur

Juge

Mme M. SAUVEE

Docteur en Médecine

Juge

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseeurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUUEL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NEMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
Assesseeurs Relations Internationales	Professeur Jacques HUBERT

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY – Patrick BOISSEL
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
Christian JANOT – Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN
Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL
Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT Michel SCHWEITZER – Claude SIMON - Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-
BUDER

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT
Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur
Patrick ROSSIGNOL

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE – Professeur Luc TAILLANDIER

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent
PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)
Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)
Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO
2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)
Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)
Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO
4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)
Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER
2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ
3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)
Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ
2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)
Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER
3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)
Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)
Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE
2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)
Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND
Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section : (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteur Isabelle THAON

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteur Laure JOLY

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

**5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie
médicale*)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia
DE ISLA

Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Paolo DI PATRIZIO

Docteur Sophie SIEGRIST

Docteur Arnaud MASSON

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY
Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Michel BOULANGÉ – Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre
NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Paul VERT
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto
(JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de
Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi
Minh-Ville (VIÊTNAM)*
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Serge BRACARD

Professeur de Radiologie et d'Imagerie Médicale

Vous nous avez fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Nous vous remercions pour vos enseignements, votre gentillesse, et votre disponibilité.

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez témoignée en me proposant de poursuivre ma formation dans votre service.

Merci de votre sérénité rassurante en tant que Chef de Service.

Veillez trouver ici l'assurance de notre profonde admiration en tant que Professeur et Chef de service.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Marc BRAUN

Professeur d'Anatomie, option clinique, radiologie et imagerie médicale
Chevalier dans l'ordre des palmes académiques

Vous nous avez fait l'honneur de nous aider à la réalisation de ce travail.

Votre dynamisme dans le domaine de la recherche en neuroradiologie et votre excellence en anatomie sont exemplaires.

Veillez trouver ici l'expression de notre estime et nos sincères remerciements.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur de Radiologie et d'Imagerie Médicale

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur de vous intéresser à nos travaux et de venir les juger.

Pour votre chaleureux accueil et votre disponibilité, veuillez recevoir le témoignage de notre profonde estime.

Que l'aventure continue avec les champs magnétiques.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Madame le Docteur Mathilde SAUVÉE

Docteur en Neurologie

Votre présence dans ce jury est un grand honneur.

Nous vous remercions de la confiance que vous témoignez au service de neuroradiologie.

Nous tacherons de continuer à mériter cette confiance pendant les années à venir.

A Monsieur le Professeur René ANXIONNAT,

Je vous remercie de vos enseignements ; votre écoute, vos qualités pédagogiques et humaines sont appréciées de tous.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Denis RÉGENT,

Vous avez toujours su nous stimuler dans un but d'excellence.

Bénéficier de vos enseignements lors de notre formation a été une grande chance et nous vous en sommes vivement reconnaissants.

Veillez croire en mon profond respect.

A Madame le Docteur Emmanuelle SCHMITT,

Pour tous tes enseignements au cours de mon internat (et tous ceux à venir !), la disponibilité dont tu as toujours fait preuve pour la formation des internes.

Merci de ton soutien professionnel mais aussi personnel.

Sois assurée de ma haute considération et de ma profonde sympathie.

A Madame Gabriela HOSSU,

Merci de ta précieuse aide, du temps que tu m'as consacré, de ta grande disponibilité (et de l'indulgence dont tu as fait preuve).

Je te souhaite le meilleur pour les événements à venir...

A Madame le Docteur Anne-Laure DERELLE,

Pour ta patience, ta disponibilité, ta passion pour la neuroradiologie et pour des contrées lointaines...

A Mesdames les Docteurs Marie TISSERAND et Claire TAILLANDIER, et à
Messieurs les Docteurs Sylvain FOSCOLO, Jean EVEN et Alexandre
CORDEBARD,

Merci de votre gentillesse et de vos enseignements dans la bonne humeur.

A Messieurs les Professeurs Alain BLUM, Michel CLAUDON, Mesdames les
Docteurs GALLOY et MÉNARD, M. le Docteur PEUTOT,
Pour nous avoir fait découvrir, dans des styles différents, d'autres horizons,
Veuillez recevoir le témoignage de notre profonde gratitude.

A Valérie CROISÉ-LAURENT, Damien MANDRY, Andréa SIDO, Julien
MATHIAS et Samuel TISSIER,
Pour votre enseignement avec dynamisme, gentillesse, humour, et disponibilité,
Veuillez croire en mon profond respect et ma gratitude.

Aux parisiens Delphine LECLERCQ, Stéphane LEHÉRICY, Aurélie DRIER,
Fred CLARENCON, Denis LACROIX, Damien GALLANEAU, Stéphanie
TRUNET, Anne BERTRAND et Marc T. WILLIAMS,
Merci pour votre accueil et votre riche enseignement,

A Messieurs les Docteurs SCHERRER, KAYA, PICHOT du MEZERAY et ROCHE,

Vous m'avez donné goût à la clinique, et sans aucun doute influé sur mes choix...

Merci pour votre patience et votre confiance au cours de mes stages.

A mes anciens et actuels Chefs de Clinique :

Caro, Alex, François, Vincent, Domitille, Hélène, Aurélia, Clément, Anne-Sophie, Sophie, David et Matthias.

A tous mes co-internes, notamment « les filles » :

Ariane, Sabine, Marie et Sophie.

A tous les manips et le personnel des services dans lesquels je suis passée,

A Fred,

A mes parents,

Merci pour vos encouragements, vos sacrifices et votre soutien indéfectible.

A mon frère JB, ma sœur Lulu,

Et leurs Lucie, Mika, Victor, et ceux à venir...

A ma famille de Lorraine, d'Isère, ou d'ailleurs, et notamment :

A Georges, Chatoune, Ju et Fred,

A Concep'

A ma « nouvelle » famille,

A Maryline, à qui langage et vieillissement parlent vraiment ...

A mes ami(e)s...

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

Table des matières

Préface	19
1. Introduction	20
2. Methods.....	23
2.1. Subjects.....	23
2.2. MRI acquisition and post-processing.....	25
2.3. Anatomical landmarks and ROIs	26
2.4. Statistical analyses.....	29
3. Results	30
3.1. Fractional anisotropy of the anterior cingulum.....	31
3.2. Fractional anisotropy of the splenium of the corpus callosum.....	31
3.3. Fractional anisotropy of the frontal part of the arcuate fasciculus.....	31
4. Discussion	33
4.1. Lateralization	33
4.2. Effects of aging on the anterior cingulum and the splenium of the corpus callosum.	33
4.3 Effects of aging on the arcuate fasciculus.	34
4.4 Methodological considerations.....	36
Conclusion	38
Conflict of interest	38
Acknowledgments	38
Bibliography	39

Préface

Le vieillissement cérébral normal est caractérisé par un gradient antéropostérieur d'atrophie de substance blanche et substance grise, touchant notamment les structures du lobe frontal, et entraînant des troubles cognitifs mineurs appelés troubles cognitifs liés à l'âge. Le faisceau arqué, principal faisceau intervenant dans le langage, passe en partie dans ce lobe frontal. Or on constate que le langage, et notamment la compréhension, sont préservés au cours du vieillissement cérébral normal. S'agit-il d'une structure épargnée par le vieillissement cérébral, ou son atteinte reste-t-elle seulement infra clinique ? Au cours de ce travail, nous avons étudié ces structures cérébrales par fraction d'anisotropie, reflet de l'architecture cérébrale, pour apprécier l'évolution des faisceaux arqués au cours du vieillissement cérébral normal.

Cette étude, présentée sous forme d'article et en anglais, a été soumise à publication au journal *Neuroradiology*.

1. Introduction

Non-demented aging brains are characterized by an antero-posterior gradient atrophy of grey [1-3] and white matter (WM) [4-6] which correlates with an antero-posterior disruption of functional connectivity [7]. The frontal lobe exhibits a brain diffusion anisotropy related to age severe decline, explaining functions-problem solving, working memory and dual tasking issues as undesirable effects of advancing age. Conversely, aging brings no significant changes with age in the splenium of the corpus callosum.[8]

This heterochronicity and regional inhomogeneity of aging are thought to be related to the development of cerebral myelination [9-11]. Myelination of associative areas is thought to follow a quadratic (inverted U) trajectory with age, meaning that the latest myelinised areas will decrease at first [8].

These defects in WM microstructure are beyond detection with conventional structural MRI but they are within the scope of diffusion tensor imaging (DTI) quantification.

Much of the early research on the brain structures that carry language was motivated by the desire to understand the loss of language comprehension or production after stroke or other sources of brain injury. These studies of *aphasia* (the disruption of language after brain damage) had already by the late 19th century isolated the “language area” in the left cerebral hemisphere in right-handed (and most left-handed) individuals [12].

Within a broad perisylvian region, deficits in language production were shown to be associated with damage to the ventral inferior frontal cortex (vIFC; BA 44/45/47), which includes Broca’s area, and deficits in language comprehension associated with damage to the posterior lateral temporal cortex (PLTC; BA 21/22/42), a part of which is commonly referred to as Wernicke’s area. This early picture was completed by discovery of a white-matter tract, the *arcuate*

fasciculus, connecting these two regions. Most recently, Catani and his colleagues found a separate, roundabout route that connects Broca's and Wernicke's areas via a region in the parietal lobe of the cortex, which Geschwind had already pointed out as an important language region already in the 1960s.

In this matter, we present these three components of the core sentence processing region in Fig. 1 according to Catani's representation [13].

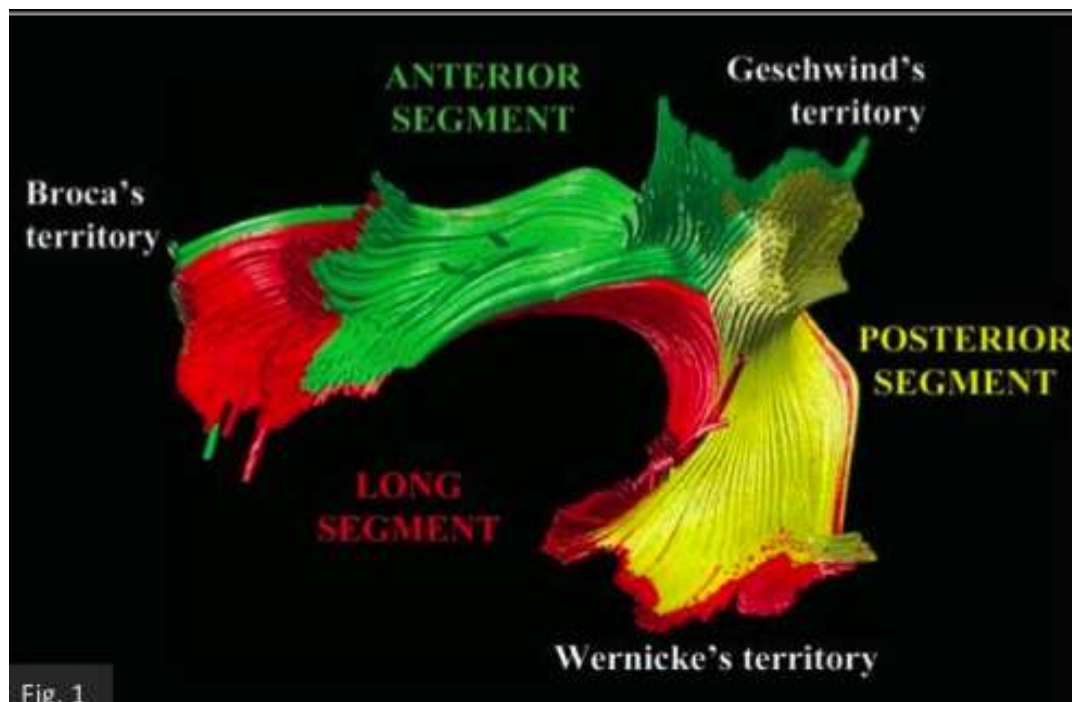


Fig. 1: Tractography reconstruction of the arcuate fasciculus according to Catani's representation [13].

Broca's and Wernicke's territories are connected through direct and indirect pathways in the average brain. The direct pathway (long segment shown in red) runs medially and corresponds to classical descriptions of the arcuate fasciculus. The indirect pathway runs laterally and is composed of an anterior segment (green) connecting the inferior parietal cortex (Geschwind's territory) and Broca's territory and a posterior segment (yellow) connecting Geschwind's and Wernicke's territories.

This knowledge shows that a part of the arcuate fasciculus has a frontal pathway, which could decrease with age like the entire frontal lobe.

Furthermore, it has been shown that the arcuate fasciculus, and especially the left one, is one of the latest myelinated bundles of the brain. One could therefore expect that it would be among the first areas to be damaged by aging [14]. However, spoken language comprehension typically does not show age-related declines [15, 16].

Why, in spite of age-associated declines in sensory and cognitive function and microscopic changes in the CNS, in spite of the theoretical vulnerability of the arcuate fasciculus, language function and especially comprehension typically remains well preserved in the normal aging?

We studied the myelinisation evolution of the arcuate fasciculus with age, compared with the well known anterior cingulum bundle and the splenium of the corpus callosum among groups of young and old healthy people to try to answer these questions.

2. Methods

DTI is a quantitative measure of brain water diffusion and provides information regarding the directionality of the diffusion that can be used to determine fibers orientation. Because axonal membranes and myelin have been suggested to restrict water diffusion, diffusion in white matter is often strongly anisotropic and occurs maximally in the same orientation as white matter tracts do. Consequently, anisotropic diffusion reflects the microstructural properties of the voxel, and decreased anisotropy is a common feature of axonal damage [17]. Therefore, we can assume that the use of DTI will allow us to precisely describe the structure of the bundles all along their course and in regions of interest (ROIs).

2.1. Subjects

Sixty-one subjects were included in this study (34 men, 27 women) and divided into two groups:

- 10 young adults (*Gyoung*), mean age $24,7 \pm 3,26$, 4M/6F.
- 51 elderly adults, with moderate well-controlled arterial hypertension, age-associated memory impairment, no depression or dementia (non-pathologic cognitive tests) (*Gold*, mean age $68,1 \pm 5,05$, 30M/21F).

Young and old subjects were recruited from the local community. They had no previous history of neurological or psychiatric disorders, nor cerebrovascular disease. The study was approved by the Human Ethic Committee of Nancy and managed by the clinical investigation center (CIC) of the CHU of Nancy. Before signing a written consent, the basic design of the study is presented to all subjects, and they were informed they could withdraw at any time. Conventional MR images of all subjects were acquired and examined by an experienced neuroradiologist to exclude subjects presenting neuropathologies such as tumors,

infarct, etc. Demographic and neuropsychological data are available on Table 1. The results of the cognitive tests are in the range expected to define a non-demented population of old people with age-associated memory impairment according to the literature [18, 19].

Groups	<i>Gyoung</i>	<i>Gold</i>	<i>Normal values</i>
N	10	51	
Age (years)	24.7 ± 3.26	68.1 ± 5.05	
Handedness (left/right)	2/8	7/44	
Sex (M/F)	4/8	30/21	
Education	0/0/0/10	7/7/18/19	
MMSE	N/A	28.5 ± 1.56	>26
MacNair	N/A	29.88 ± 8.52	>15
GDS	N/A	6.2 ± 3.25	<9
Word fluency 1'	N/A	11.96 ± 3.81	11.47 ± 3.39
Word fluency 2'	N/A	19.08 ± 6.14	18.4 ± 5.19
Praxis	N/A	16.86 ± 0.35	17 ± 0.5
SAP	N/A	139.96 ± 15.21	<140
MAP	N/A	97.29 ± 9.15	70-110

Table 1. Sample characteristics.

Data presented as mean ± S.D.

M : male, F : female.

Education : 0 : no education, 1 : primary school, 2 : secondary school, 3 : university education.

MMSE : Mini Mental State Examination.

SAP and MAP : Systolic arterial pressure and Mean arterial Pressure

The groups were statistically different for age (Wilcoxon non-parametric test, $p < 0.001$). No statistical differences were observed between the groups for sex (Pearson's Chi squared test, $p = 0.45$).

2.2. MRI acquisition and post-processing

MRI data were acquired on a 1.5 T Signa Excite (GE Medical Systems, Milwaukee, WI) using a high-resolution 8-channel head coil. The diffusion weighted imaging was performed by using single shot spin-echo echo-planar imaging with the following parameters: TR/TE = 9600/72ms, NEX 1. Following the literature recommendations [20], we used diffusion gradients in 25 spatial directions. The b values used were 0s/mm² and 1000 s/mm². Images were acquired with a 128 × 128 matrix, which were reconstructed to 256×256 over a FOV of 240mm. The resulting voxel size was 0.94mm×0.94mm×5mm (number of slices=24, with no gap). The imaging sections were parallel to the anterior commissure–posterior commissure line (AC–PC). Head motions were minimized by the use of tightly padded clamps attached to the head coil.

Tractography data were analysed using TrackVis, an interactive environment for fiber tracking reconstruction, display and analysis developed at the Harvard Medical School Martinos Center for Biomedical Imaging at Massachusetts General Hospital (www.trackvis.org) [21].

Diffusion-registration tool was used for motion and eddy current corrections. FA was calculated according to the scheme proposed by Basser and collaborators [22]. Directionally encoded coloured maps were created from the FA values and the three vector elements [23]. The vector maps were assigned to red (x element, left–right), green (y , antero-posterior), and blue (z , supero-inferior) with a proportional intensity scale according to the FA (Fig. 2). ROIs were placed on these coloured maps.

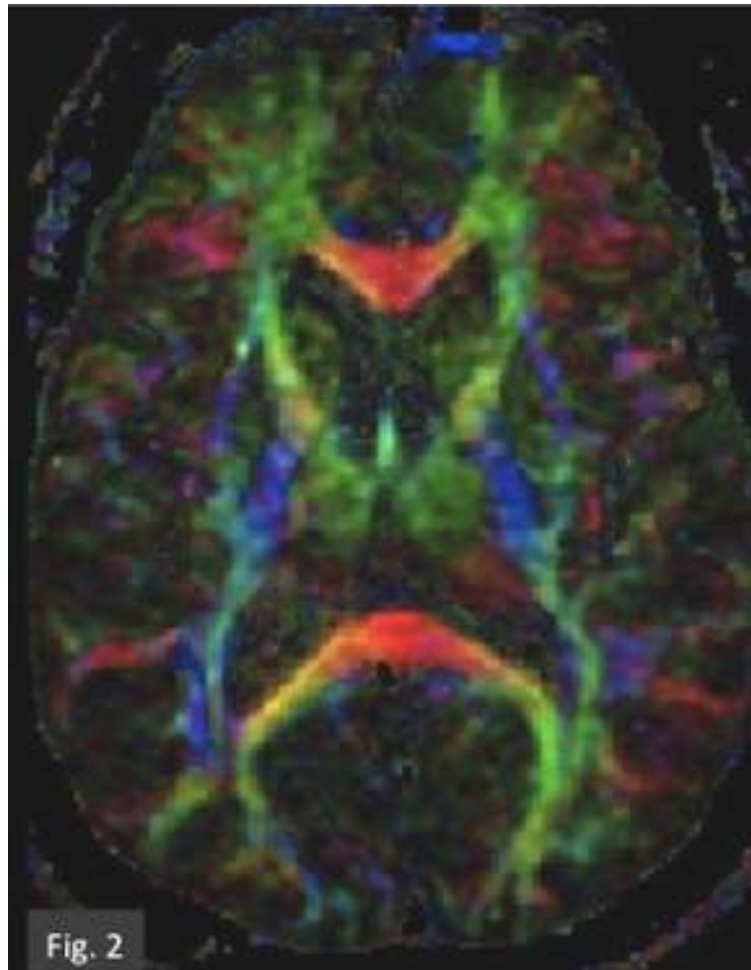


Fig. 2. The figure shows an example of an axial FA image obtained with TrackVis in one subject of the *Gold*.

2.3. Anatomical landmarks and ROIs

One trained observer, with knowledge of the fiber pathways and with help of an experienced neuroanatomist and an atlas of white matter [24], placed the ROIs on the color maps, according to anatomical landmarks described below. To ensure a reproducibility of placement from subject to subject, precise anatomical landmarks easily to define on DTI colour maps whatever the subjects considered and located at proximity from the point of measure were used.

The size of each ROI was adjusted so as to cover the whole fasciculus. FA was measured for each ROI. Fiber tracking was performed with the fiber assignment

by continuous tracking (FACT) algorithm [25] in TrackVis, to ensure the correct ROIs position. Tracking was done on all voxels included in the ROI, with a FA threshold of 0.1 and a threshold of prohibited angle of 0.85 (38°).

Five ROIs were defined: right and left anterior cingulum (on coronal section to mid-genu of the corpus callosum, Fig. 3A and B), right and left frontal part of the arcuate fasciculus (axial section through the intersection between the long segment and the anterior segment, Fig. 4 A and B), and mid-splenium (Fig. 5)

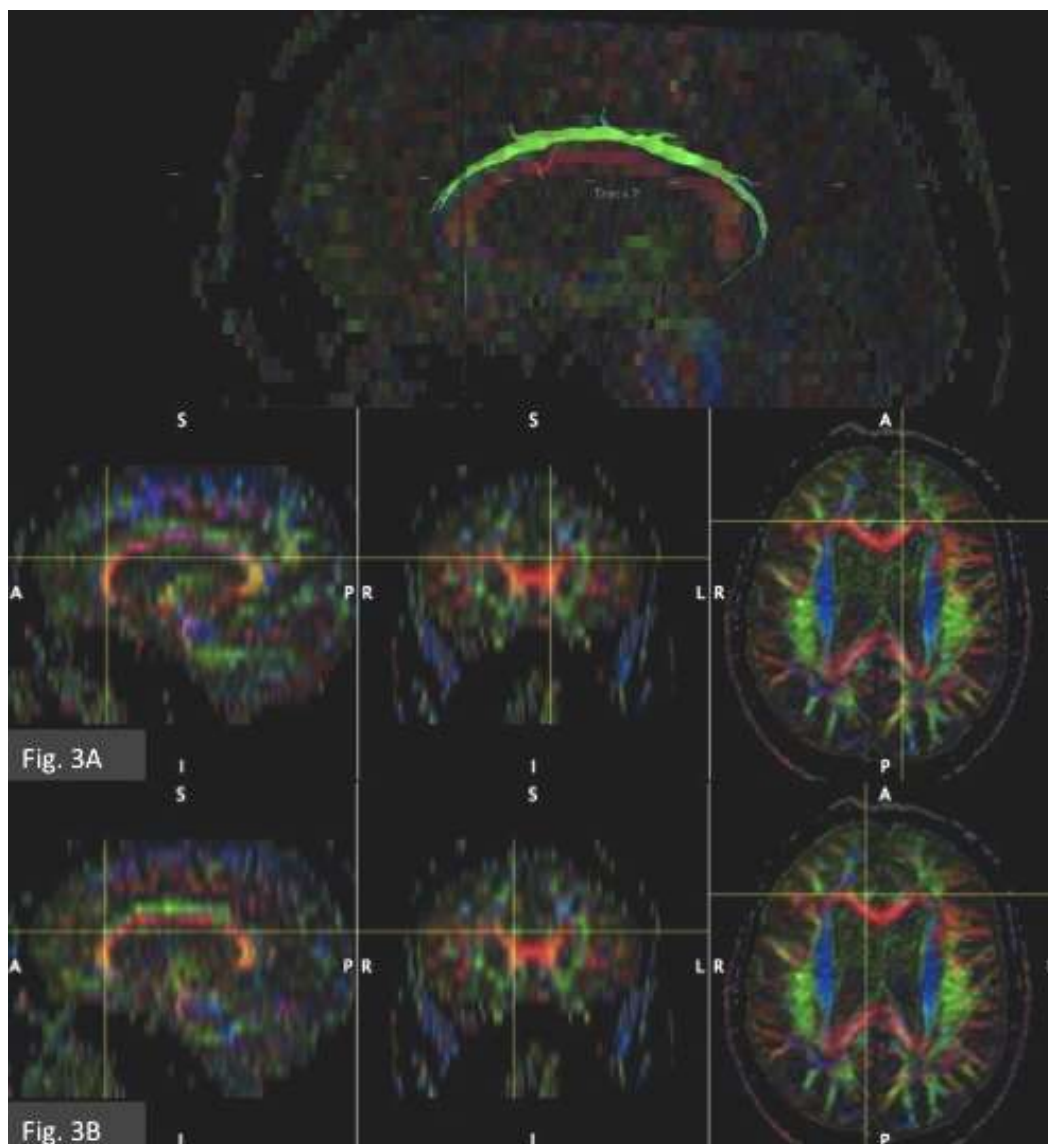


Fig. 3 A and B: Description of anatomical landmarks. Left (A) and right (B) anterior cingulum ROI: slice passing through the mid-genu of the corpus callosum on the mid-sagittal plane.

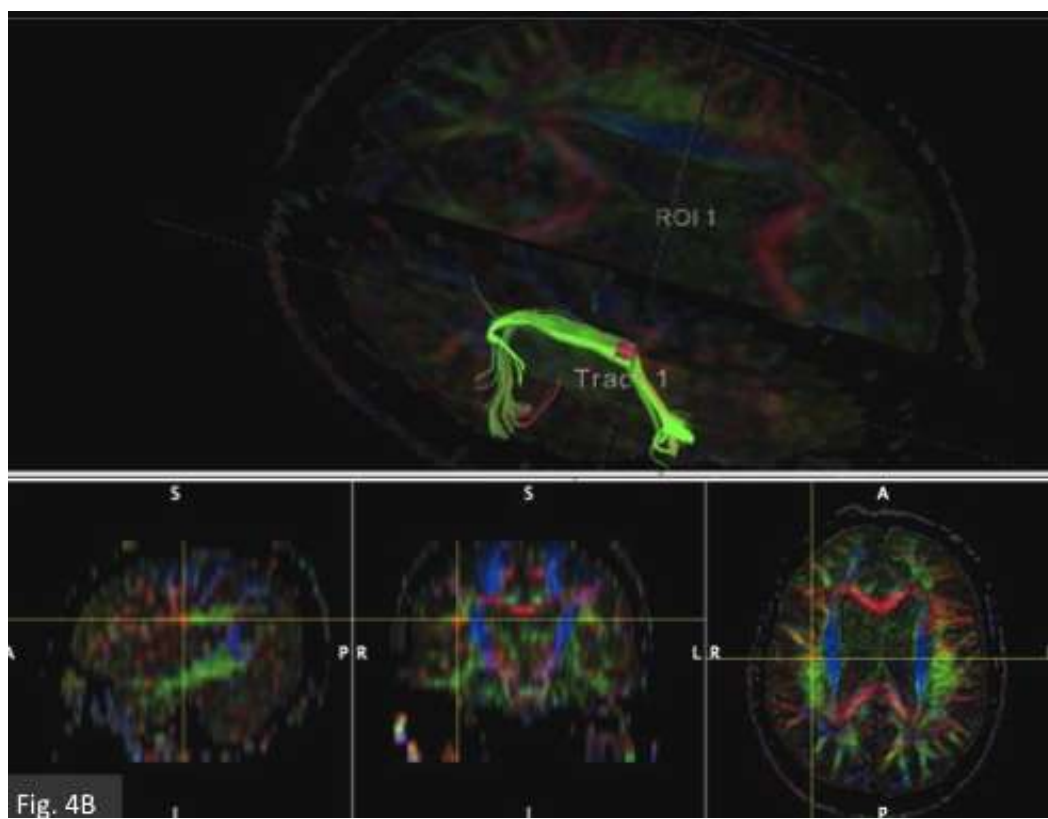
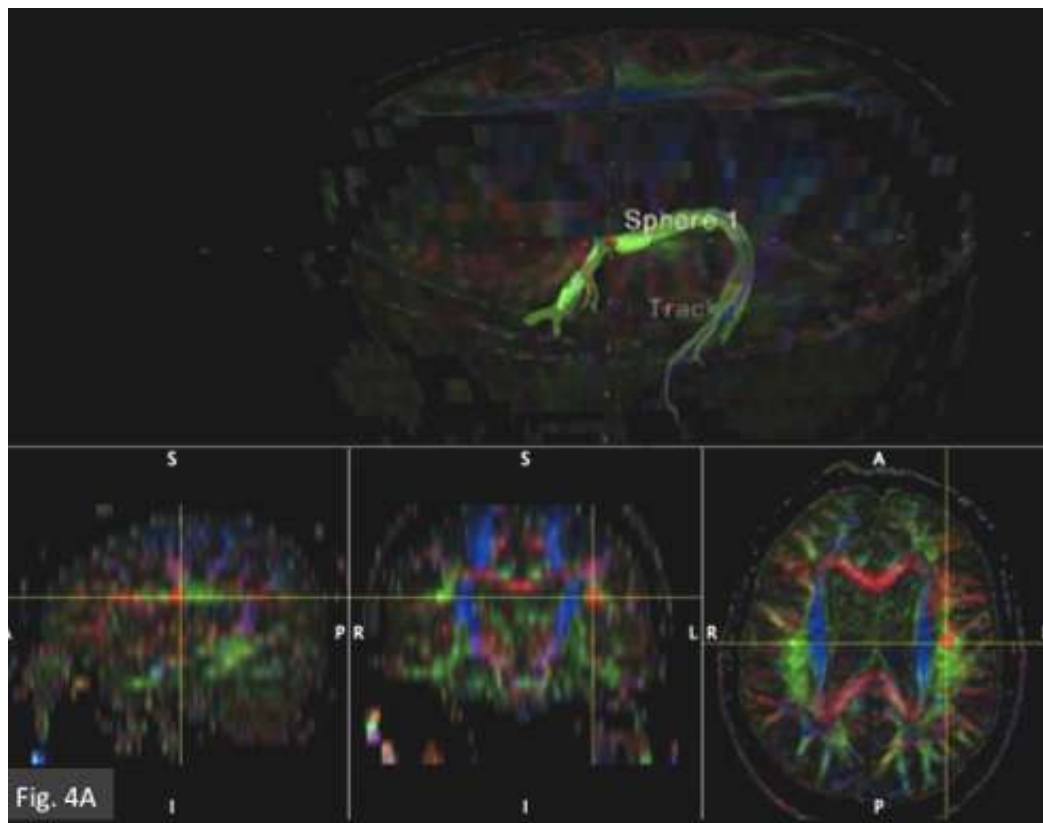


Fig. 4 A and B: Left (A) and right (B) frontal part of the arcuate fasciculus: slice section at the intersection between the long segment and the anterior segment.

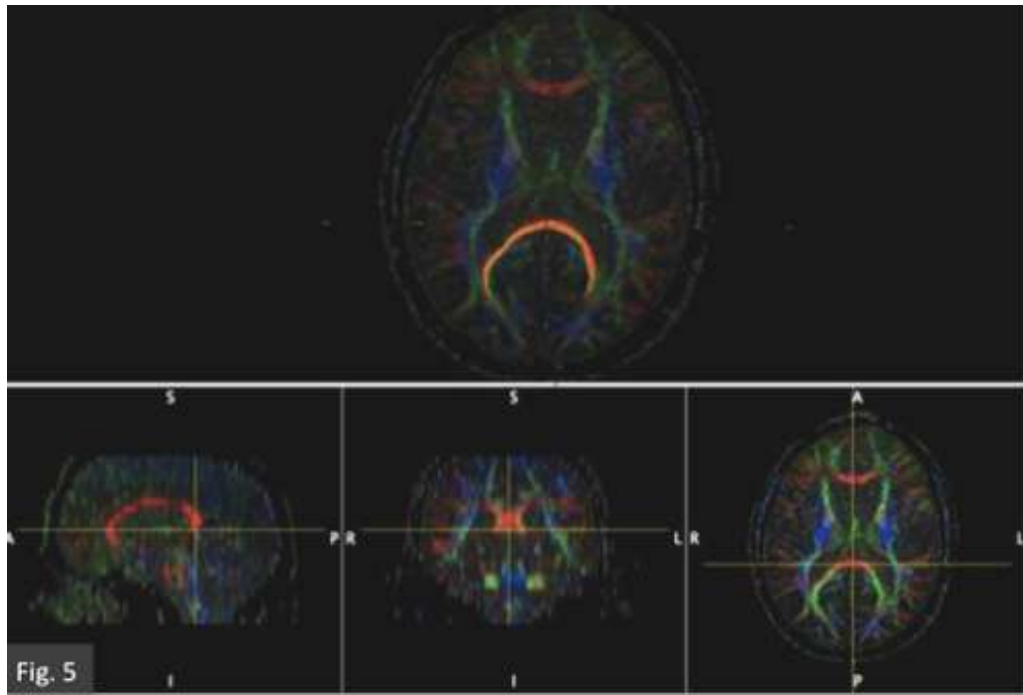


Fig. 5 : Corpus callosum splenium midsagittal ROI.

2.4. Statistical analyses

We examined the group's effect for each ROI, with sex and level of education as cofactors and hemisphere as a within effect. Wilcoxon non-parametric test was used to make group-by-group comparison. Statistical significance, performed with R (R Development Core Team v2.15, 2012), was reached when $p \leq 0.05$.

3. Results

	Anterior cingulum		Arcuate fasciculus		Mid-splenium
	Right	Left	Right	Left	
<i>Gyoung</i>	0.46 ± 0.03	0.51 ± 0.02	0.58 ± 0.03	0.61 ± 0.01	0.91 ± 0.04
<i>Gold</i>	0.39 ± 0.03	0.44 ± 0.03	0.55 ± 0.05	0.6 ± 0.04	0.9 ± 0.05

Table 2. Results

Data presented as mean $\pm$ S.D.

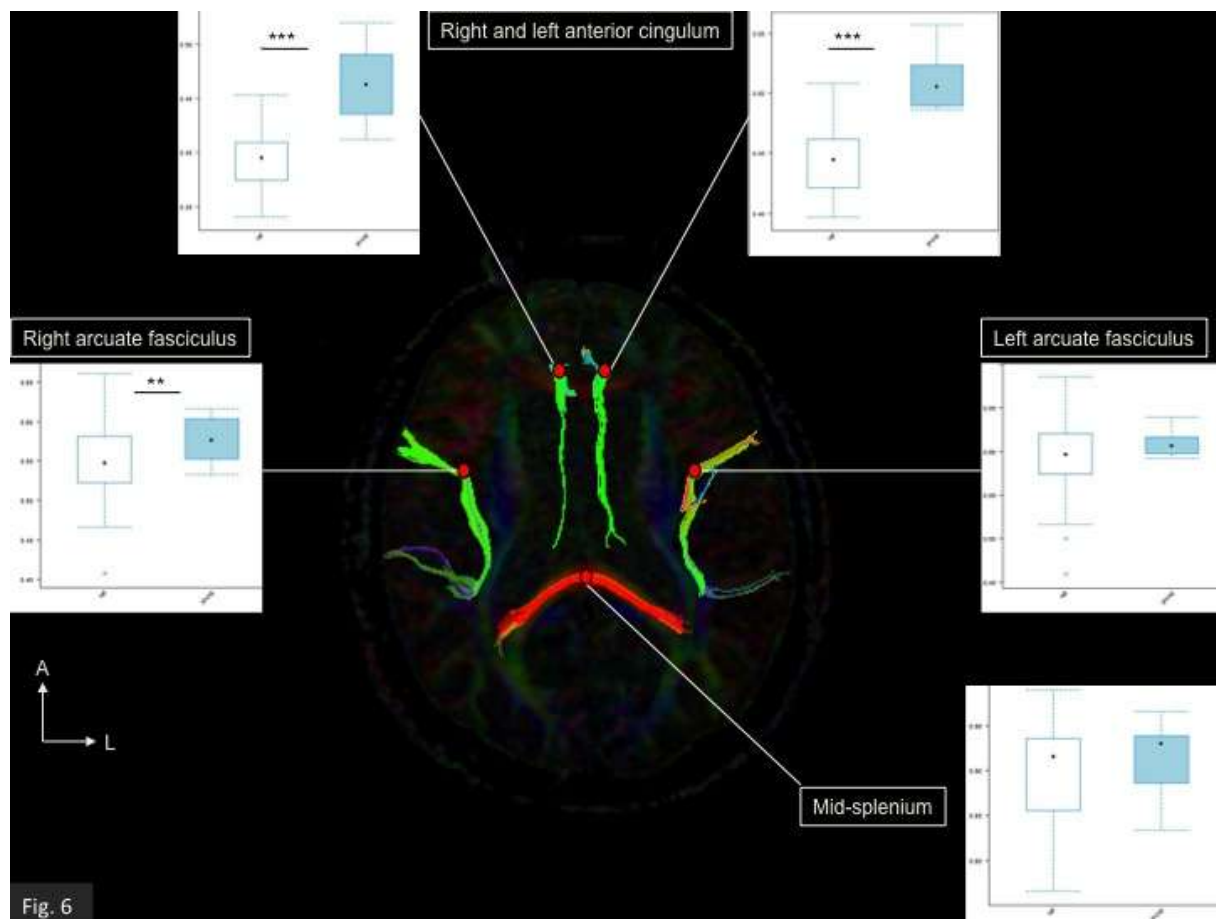


Figure 6. Measures of FA carried out in the two groups (*Gyoung* and *Gold*). An age-related alteration was observed on both right and left anterior cingulum ($***p < 0.001$), and for the right arcuate fasciculus ($**p < 0.05$).

3.1. Fractional anisotropy of the anterior cingulum

Mean FA values in *Gyoung* were of 0.46 ± 0.03 for the right cingulum and of 0.51 ± 0.02 for the left cingulum, and respectively of 0.39 ± 0.03 and 0.44 ± 0.03 in *Gold* (Table 2). These values are in the range expected for the cingulum, which presents a less coherent microstructure than the corpus callosum [4].

Wilcoxon non parametric test with hemisphere as within subjects factor demonstrated a significant difference in both *Gyoung* and *Gold* in mean FA values of the right hemisphere compared to the mean FA values of the left hemisphere for the anterior cingulum ROI ($p < 0.004$ in *Gyoung* and $p < 0.001$ in *Gold*).

Concerning the anterior cingulum, the analysis revealed that means FA values of *Gold* (0.39 ± 0.03 and 0.44 ± 0.03 respectively for right and left anterior cingulum ROIs) were significantly decreased compared to the mean FA value of *Gyoung* ($p < 0.001$ for both right and left) (Fig. 6).

These results are comparable to those of the literature [4, 8, 26].

3.2. Fractional anisotropy of the splenium of the corpus callosum

According to previous studies [4, 5, 27], mean FA value of the corpus callosum is around 0.9, because of its composition of large and heavily myelinised commissural fibers.

The analysis revealed that mean FA value of *Gold* (0.9 ± 0.05) was statistically stable compared to mean FA value of *Gyoung* (0.91 ± 0.04), $p = 0.345$. These results are in the range expected for the splenium. [4-6]

3.3. Fractional anisotropy of the frontal part of the arcuate fasciculus

To our knowledge, no study analysed the FA of the anterior part of the arcuate fasciculus. The previous studies placed the ROIs on the mid-part of the arcuate

fasciculus but the mean values of the right (0.58 ± 0.03) and left (0.61 ± 0.01) in *Gyoung* are quite similar of those of the literature [4] (Table 2).

Wilcoxon test, with hemisphere as within subjects factor, demonstrated a significant difference in *Gyoung* in mean FA values of the right hemisphere compared to the mean FA values of the left hemisphere for the arcuate fasciculus ROI ($p < 0.004$). The same differences were observed in *Gold* ($p < 0.001$).

Considering FA values between groups, it only indicated a difference among groups for the right arcuate fasciculus ROI ($p = 0.048$, <0.05). Inversely, mean FA values of the left arcuate fasciculus were not statistically different in the two groups ($p = 0.209$) (Fig. 6). This demonstrates that the left arcuate fasciculus, one of the major white matter structures involved in language comprehension and production, is not affected in its microstructural composition during aging.

4. Discussion

The principal goal of this study is to suggest why, in spite of age-associated declines in sensory and cognitive function and microscopic changes in the CNS, in spite of the theoretical vulnerability of the arcuate fasciculus, language function and especially comprehension, typically remains well preserved in the normal aging. As an attempt for suitable comprehension, we compared the effect of age of this fasciculus between *Gold* and *Gyoung*, and we compared these results to the anterior cingulum bundle structural values, which is known to be affected with age, where the splenium of the corpus callosum is not.

4.1. Lateralization

No matter what group, FA values are greater on the left anterior cingulum and the left arcuate fasciculus than on the right one, suggesting a higher degree of myelination and/or homogenous fibers orientation in these regions for left-dominant subjects, related to neither age nor pathology. This left- greater-than right asymmetry of anterior cingulum FA values in subjects has been initially observed in a study using ROI analysis in schizophrenia [28]. More recently, it has clearly been described in healthy people [29, 30] and in global brain studies using voxel-based analysis of FA maps [31, 32]. This could be explained by the fact that the rostral portion of the cingulum contains numerous fibers coming from the motor cingulate cortex [33], the observed lateralization reflecting the motor preference of left-dominant hemisphere subjects of this study.

4.2. Effects of aging on the anterior cingulum and the splenium of the corpus callosum.

A significant decrease of FA values in the anterior part of the cingulum bundle

in elderly subjects compared to young subjects was observed, while no significant difference was shown in the splenium of the corpus callosum. This result confirms previous studies showing a selective vulnerability of frontal white matter systems to normal aging, including the genu of the corpus callosum [4] [5, 6, 27]. Even if FA provides limited useful information for determining specific pathological processes at the cellular level, our results may reflect demyelination processes, which have been described in histological studies [34]. From a functional point of view, the frontal white matter damages, and specifically the cingulum bundle injuries, closely follow the frontal grey matter atrophy observed during aging [1, 3, 35]. It may probably represent part of the anatomical support of the cognitive decline in elderly people, characterized by executive function impairments [36-38].

4.3 Effects of aging on the arcuate fasciculus.

The main result of the present study reveals that the left arcuate fasciculus, one of the principal white matter structures involved in language comprehension and production, is not affected in its microstructural composition during aging. No significant decrease of FA values in the frontal part of the arcuate fasciculus in elderly compared to young subjects was observed. These results corroborate the clinical observations, and explain why spoken language comprehension typically does not show age-related declines [15, 16].

In functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies, it has been demonstrated that syntax is preserved in aging because of the functional recruitment of other brain regions, which successfully compensate for neural atrophy. This preservation was related to an increased activity in right hemisphere frontotemporal regions, associated with age-related atrophy in the left hemisphere frontotemporal network activated in the young [39, 40]. It has been argued that preserved syntactic processing across the life span is due to the

shift from a primarily left hemisphere frontotemporal system to a bilateral functional language network.

But, to our knowledge, all studies fail to explain if this right-hemisphere compensation is only due to the age-associated cognitive impairment (i.e. functions-problem solving, working memory and dual tasking issues as undesirable effects of advancing age), or secondary to age-related decline of the arcuate fasciculus.

From our observation and the previous fMRI studies, we claim that right-hemisphere participation in language production and comprehension in elderly people is due to compensate the age-related cognitive impairment.

The second interesting observation of this study is that we observed a significant difference among groups for the right arcuate fasciculus, reflecting the aging effects of this bundle. This result is not so surprising, knowing that studies found a significant FA increase in the right hemisphere with age, with a significant, but less pronounced, effect for left hemisphere [41].

But some questions still remain unanswered: what is the clinical function of the right arcuate fasciculus, and what are the clinical manifestations of the age-related effects of this bundle?

Many studies showed the role of the right arcuate fasciculus on left-damages secondary aphasia [42-44], but there is poor knowledge about its physiological function. It has been proposed on fMRI studies that the right arcuate fasciculus is involved in processing of affective prosody [45, 46]. In spoken language, information about the emotional state of the speaker can be expressed via propositional cues at the verbal level and via non-verbal means of communication by modulation of the speech melody (affective prosody). Affective prosody is characterized by variations of suprasegmental language features, such as pitch, syllable duration, and voice quality [47]. Evidence obtained from lesion studies indicates a right-hemispheric superiority in

processing of these features [45, 48]. This function seems to be impaired with aging.

So it might be interesting on future studies to evaluate the evolution of prosody with age, and to correlate it with imaging techniques, using more specific cognitive tests.

4.4 Methodological considerations

To discuss our findings, methodological issues deserve to be taken into consideration.

Concerning the subjects, we tried to gather the most representative population as possible: 70-year-old adults, with moderate well-controlled arterial hypertension, age-associated memory impairment, no depression nor dementia. We included both right and left-handed, and we had an expected proportion of left-handed as the general population (15%). To have a homogeneous group to study the arcuate fasciculus, we excluded the volunteers with clearly right dominant hemisphere; eliminating those with a higher right arcuate fasciculus FA was higher right. On *Gyong* and *Gold*, both right and left-handed had higher FA values within the left hemisphere; this allowed us to postulate that the left hemisphere is dominant for each volunteer of these groups as demonstrated in previous studies [12, 49].

The arcuate fasciculus and the longitudinal superior fasciculus have long been considered synonymous in the human, and these names have been used interchangeably. Recent works dealing with monkeys, raised a controversy about these bundles: they could be separate entities and the bundle responsible for language could be the superior longitudinal fasciculus and not the arcuate [50]. However, to our knowledge, humans studies do not support this theory.

Concerning the technique, we developed anatomical well-defined boundary points within the arcuate fasciculus (separately identified in each individual,

whatever his/her age) and compared the obtained results to well-known anterior cingulum and splenium bundles. Compared to the voxel-based technique which computes an analysis throughout the whole brain, this technique is more efficient since it presents a higher sensitivity. Indeed, the use of regions of interest manually placed, allow measures within the native space, without image transformation, whereas voxel-based method requires data normalization, introducing a loss of anatomical precision [51]. However, an *a priori* hypothesis concerning a few selected structures to be assessed is required.

ROIs drawn on DT images may suffer from low resolution. To avoid this issue, an anatomist and radiologist with 20 years of neuroimaging experience chose specific anatomical landmarks which were easily positioned either in young or in old healthy subjects on DT images, as described in the methods section. The high intra-rater reliability supports this affirmation.

Another major disadvantage of the single echo-planar imaging procedures typically used with diffusion-tensor imaging is the substantial susceptibility artefacts that result from the long echo times (>50ms). These artefacts arise particularly in the frontal base and temporal regions of the brain. However, the most useful methodological contribution of this work is to enable a sensitive quantitative description of focal abnormalities occurring along tracts in aging.

Conclusion

Our results support models of cognitive aging that tend to moderate the influence of aging on the cognitive functions. It therefore contradicts cognitive and neuro- cognitive models of aging which attempt to identify universal factors underpinning general cognitive declines in old age.

More specifically, our results demonstrate that the aging process has no proven effect of age on the microstructural composition of the left arcuate fasciculus. It therefore supports behavioural research demonstrating that language is preserved in old age.

The more surprising result of this study is the significant effect of age on the right arcuate fasciculus, which opens on the question of the age-related effect on prosody.

Conflict of interest

None.

Acknowledgments

We gratefully acknowledge Gabriela Hossu (CIC-IT, CHU Nancy) and Pr. Zannad and Rossignol for help with data collection and assistance with statistical analysis, and the assistance of Dr. Delphine Leclercq, Christine Delmaire and Pr Stéphane Lehericy with tractography.

This study was supported by CHU Nancy.

Bibliography

1. Raz, N., et al., *Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter*. Cereb Cortex, 1997. **7**(3): p. 268-82.
2. Tisserand, D.J., et al., *Regional frontal cortical volumes decrease differentially in aging: an MRI study to compare volumetric approaches and voxel-based morphometry*. Neuroimage, 2002. **17**(2): p. 657-69.
3. Resnick, S.M., et al., *Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain*. J Neurosci, 2003. **23**(8): p. 3295-301.
4. Pfefferbaum, A., E. Adalsteinsson, and E.V. Sullivan, *Frontal circuitry degradation marks healthy adult aging: Evidence from diffusion tensor imaging*. Neuroimage, 2005. **26**(3): p. 891-9.
5. Salat, D.H., et al., *Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging*. Neurobiology of aging, 2005. **26**(8): p. 1215-1227.
6. Sullivan, E.V., E. Adalsteinsson, and A. Pfefferbaum, *Selective age-related degradation of anterior callosal fiber bundles quantified in vivo with fiber tracking*. Cereb Cortex, 2006. **16**(7): p. 1030-9.
7. Andrews-Hanna, J.R., et al., *Disruption of large-scale brain systems in advanced aging*. Neuron, 2007. **56**(5): p. 924-35.
8. Kochunov, P., et al., *Relationship between white matter fractional anisotropy and other indices of cerebral health in normal aging: tract-based spatial statistics study of aging*. Neuroimage, 2007. **35**(2): p. 478-87.
9. Bartzokis, G., et al., *White matter structural integrity in healthy aging adults and patients with Alzheimer disease: a magnetic resonance imaging study*. Arch Neurol, 2003. **60**(3): p. 393-8.
10. Bartzokis, G., P.H. Lu, and J. Mintz, *Quantifying age-related myelin breakdown with MRI: novel therapeutic targets for preventing cognitive decline and Alzheimer's disease*. J Alzheimers Dis, 2004. **6**(6 Suppl): p. S53-9.
11. Bartzokis, G., *Age-related myelin breakdown: a developmental model of cognitive decline and Alzheimer's disease*. Neurobiol Aging, 2004. **25**(1): p. 5-18; author reply 49-62.

12. Goodglass, H. and A. Wingfield, *The changing relationship between anatomic and cognitive explanation in the neuropsychology of language*. J Psycholinguist Res, 1998. **27**(2): p. 147-65.
13. Catani, M., D.K. Jones, and D.H. ffytche, *Perisylvian language networks of the human brain*. Ann Neurol, 2005. **57**(1): p. 8-16.
14. Schmithorst, V.J., et al., *Correlation of white matter diffusivity and anisotropy with age during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion-tensor MR imaging study*. Radiology, 2002. **222**(1): p. 212-8.
15. Burke, D.M. and M.A. Shafto, *Language and aging*, in *The handbook of aging and cognition (3rd ed.)*, F.I.M.C.T.A. Salthouse, Editor 2008, Psychology Press: New York, NY, US. p. 373-443.
16. Caplan, D., E. Chen, and G. Waters, *Task-dependent and task-independent neurovascular responses to syntactic processing*. Cortex, 2008. **44**(3): p. 257-75.
17. DeBoy, C.A., et al., *High resolution diffusion tensor imaging of axonal damage in focal inflammatory and demyelinating lesions in rat spinal cord*. Brain, 2007. **130**(Pt 8): p. 2199-210.
18. Crook, T., et al., *Age-Associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change*, 'Report of a national institute of mental health work group'. Developmental Neuropsychology, 1986. **2**(4): p. 261-276.
19. Derouesné, C., et al., *Empirical evaluation of the 'Cognitive Difficulties Scale' for assessment of memory complaints in general practice: A study of 1628 cognitively normal subjects aged 45–75 years*. International Journal of Geriatric Psychiatry, 1993. **8**(7): p. 599-607.
20. Jones, D.K., *The effect of gradient sampling schemes on measures derived from diffusion tensor MRI: a Monte Carlo study*. Magn Reson Med, 2004. **51**(4): p. 807-15.
21. Wang, R., Benner, T., Sorensen, A.G., Wedeen, V.J., *Diffusion Toolkit : a software package for diffusion imaging data processing and tractography*. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med, 2007. **15**: p. 3720.
22. Basser, P.J. and C. Pierpaoli, *Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI*. J Magn Reson B, 1996. **111**(3): p. 209-19.
23. Pajevic, S. and C. Pierpaoli, *Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain*. Magn Reson Med, 1999. **42**(3): p. 526-40.

24. Oishi, K., et al., *MRI Atlas of Human White Matter* 2010: Elsevier Science & Technology.
25. Mori, S., et al., *Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging*. *Ann Neurol*, 1999. **45**(2): p. 265-9.
26. Catheline, G., et al., *Distinctive alterations of the cingulum bundle during aging and Alzheimer's disease*. *Neurobiol Aging*, 2010. **31**(9): p. 1582-92.
27. Abe, O., et al., *Normal aging in the central nervous system: quantitative MR diffusion-tensor analysis*. *Neurobiol Aging*, 2002. **23**(3): p. 433-41.
28. Kubicki, M., et al., *Cingulate fasciculus integrity disruption in schizophrenia: a magnetic resonance diffusion tensor imaging study*. *Biol Psychiatry*, 2003. **54**(11): p. 1171-80.
29. Concha, L., D.W. Gross, and C. Beaulieu, *Diffusion tensor tractography of the limbic system*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005. **26**(9): p. 2267-74.
30. Gong, G., et al., *Asymmetry analysis of cingulum based on scale-invariant parameterization by diffusion tensor imaging*. *Hum Brain Mapp*, 2005. **24**(2): p. 92-8.
31. Park, H.J., et al., *White matter hemisphere asymmetries in healthy subjects and in schizophrenia: a diffusion tensor MRI study*. *Neuroimage*, 2004. **23**(1): p. 213-23.
32. Ardekani, S., et al., *Exploratory voxel-based analysis of diffusion indices and hemispheric asymmetry in normal aging*. *Magn Reson Imaging*, 2007. **25**(2): p. 154-67.
33. Picard, N. and P.L. Strick, *Imaging the premotor areas*. *Curr Opin Neurobiol*, 2001. **11**(6): p. 663-72.
34. Peters, A., *The effects of normal aging on myelin and nerve fibers: a review*. *J Neurocytol*, 2002. **31**(8-9): p. 581-93.
35. Good, C.D., et al., *A voxel-based morphometric study of aging in 465 normal adult human brains*. *Neuroimage*, 2001. **14**(1 Pt 1): p. 21-36.
36. O'Sullivan, M., et al., *Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline*. *Neurology*, 2001. **57**(4): p. 632-8.
37. Charlton, R.A., et al., *White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age-related cognitive decline*. *Neurology*, 2006. **66**(2): p. 217-22.
38. Grieve, S.M., et al., *Cognitive aging, executive function, and fractional anisotropy: a diffusion tensor MR imaging study*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007. **28**(2): p. 226-35.

39. Tyler, L.K., et al., *Preserving Syntactic Processing across the Adult Life Span: The Modulation of the Frontotemporal Language System in the Context of Age-Related Atrophy*. Cerebral Cortex, 2010. **20**(2): p. 352-364.
40. Wingfield, A. and M. Grossman, *Language and the aging brain: patterns of neural compensation revealed by functional brain imaging*. J Neurophysiol, 2006. **96**(6): p. 2830-9.
41. Goldstein, G. and C. Shelly, *Does the right hemisphere age more rapidly than the left?* Journal of Clinical Neuropsychology, 1981. **3**(1): p. 65-78.
42. Zhang, Y., et al., *Diffusion tensor imaging depicting damage to the arcuate fasciculus in patients with conduction aphasia: a study of the Wernicke–Geschwind model*. Neurological Research, 2010. **32**(7): p. 775-778.
43. Song, X., et al., *Diffusion tensor imaging and diffusion tensor imaging-fibre tractograph depict the mechanisms of Broca-like and Wernicke-like conduction aphasia*. Neurol Res, 2011. **33**(5): p. 529-35.
44. Goradia, D., et al., *Reorganization of the right arcuate fasciculus following left arcuate fasciculus resection in children with intractable epilepsy*. J Child Neurol, 2011. **26**(10): p. 1246-51.
45. Ethofer, T., et al., *Cerebral pathways in processing of affective prosody: a dynamic causal modeling study*. Neuroimage, 2006. **30**(2): p. 580-7.
46. Glasser, M.F. and J.K. Rilling, *DTI tractography of the human brain's language pathways*. Cereb Cortex, 2008. **18**(11): p. 2471-82.
47. Banse, R. and K.R. Scherer, *Acoustic profiles in vocal emotion expression*. J Pers Soc Psychol, 1996. **70**(3): p. 614-36.
48. Borod, J.C., et al., *Emotional processing deficits in individuals with unilateral brain damage*. Appl Neuropsychol, 2002. **9**(1): p. 23-36.
49. Nucifora, P.G., et al., *Leftward asymmetry in relative fiber density of the arcuate fasciculus*. Neuroreport, 2005. **16**(8): p. 791-4.
50. Schmahmann, J.D. and D.N. Pandya, *Fiber Pathways of the Brain*2009: Oxford University Press.
51. Snook, L., C. Plewes, and C. Beaulieu, *Voxel based versus region of interest analysis in diffusion tensor imaging of neurodevelopment*. Neuroimage, 2007. **34**(1): p. 243-52.

VU

NANCY, le **15 juillet 2012**

Le Président de Thèse

NANCY, le **15 juillet 2012**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation,

Professeur S. BRACARD

Mme le Professeur M.C. BÉNE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE 4042

NANCY, le 24 juillet 2012

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur P. MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Le vieillissement cérébral normal est caractérisé par un gradient antéropostérieur d'atrophie de substance blanche et substance grise, touchant notamment les structures du lobe frontal, et entraînant des troubles cognitifs mineurs appelés troubles cognitifs liés à l'âge. Le faisceau arqué, principal faisceau intervenant dans le langage, passe en partie dans ce lobe frontal. Or on constate que le langage, et notamment la compréhension, sont préservés au cours du vieillissement cérébral normal. S'agit-il d'une structure épargnée par le vieillissement cérébral, ou son atteinte reste-t-elle seulement infra clinique ? Nous avons étudié ces structures cérébrales par fraction d'anisotropie, reflet de l'architecture cérébrale, pour apprécier l'évolution des faisceaux arqués au cours du vieillissement cérébral normal. Les résultats de cette étude permettent de conclure que le faisceau du langage de l'hémisphère dominant est épargné par les effets de l'âge, ce qui explique une bonne préservation du langage au cours du vieillissement, contrairement à celui de l'hémisphère mineur, et ce qui encourage à s'intéresser aux fonctions de ce dernier qui pourraient peut-être permettre de mieux comprendre certains troubles cognitifs liés à l'âge.

TITRE EN ANGLAIS

Language evolution during normal aging on Diffusion Tensor Imaging:
Fractional anisotropy exploration of the arcuate fasciculus.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE ANNÉE 2011-2012

MOTS CLEFS : Vieillissement normal, langage, faisceau arqué, diffusion, fraction d'anisotropie.

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
