

Université de Montréal

**Le rôle du sommeil et du simple passage du temps dans
la consolidation de l'apprentissage d'habiletés motrices**

par
Amélie Morin

Département de psychologie
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Ph.D.
en psychologie recherche et intervention
option neuropsychologie clinique

Mars 2007

© Amélie Morin, 2007



BF

22

U54

2007

v. 010



Direction des bibliothèques

AVIS

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

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

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

NOTICE

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

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

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

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

**Le rôle du sommeil et du simple passage du temps dans la consolidation de
l'apprentissage d'habiletés motrices**

présentée par :

Amélie Morin

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :


Président rapporteur

Dr. Julien Doyon
Directeur de recherche

Dr. Julie Carrier
Codirectrice




Représentant du doyen de la FES

Résumé

Le rôle bénéfique du sommeil dans la consolidation de la mémoire procédurale motrice est supporté par une multitude d'études. Or, d'autres travaux suggèrent que le sommeil n'est pas nécessaire pour induire la consolidation dans toutes les formes d'apprentissage d'habiletés motrices; le simple passage du temps est parfois suffisant. La sensibilité aux effets du sommeil pourrait dépendre de la nature de l'apprentissage, voire des circuits cérébraux recrutés par la nouvelle habileté. Nous avons ainsi comparé les répercussions du sommeil et du simple passage du temps sur la consolidation de deux formes d'apprentissage moteur connues pour solliciter des réseaux neuronaux différents : l'apprentissage d'une séquence motrice et d'une adaptation visuomotrice. Les résultats démontrent qu'en ce qui regarde l'apprentissage d'une séquence motrice, des gains spontanés émergent 12 heures après la session de pratique initiale, mais seulement lorsque l'apprentissage est suivi d'une nuit de sommeil. De fait, une période équivalente sans sommeil n'enclenche pas d'amélioration de performance. En revanche, dans la tâche d'adaptation visuomotrice, les améliorations différées générées ne dépendent pas du sommeil. Le simple passage du temps pendant la journée est suffisant pour induire un niveau de consolidation comparable à celui observé à la suite d'une période de sommeil. Ces résultats indiquent que les effets du sommeil et du temps sur la consolidation diffèrent au moins selon la nature de l'apprentissage.

Bien que la relation entre le sommeil et la consolidation d'une séquence motrice est aujourd'hui bien qualifiée, il existe encore un manque de consensus eu égard au rôle plus spécifique des divers stades de sommeil. De ce fait, afin d'explorer les marqueurs physiologiques du sommeil non-REM impliqués dans le processus de consolidation de l'apprentissage d'une séquence motrice, d'autres analyses ont été entreprises. Ainsi, la microarchitecture du sommeil enregistré après l'apprentissage d'une séquence motrice a été comparée avec le sommeil après une tâche motrice contrôle où aucun apprentissage ni consolidation n'était attendu. Les résultats démontrent une nette augmentation du nombre et de la durée des fuseaux de sommeil suite à l'apprentissage d'une nouvelle séquence motrice. En outre, plus les gains différés à la tâche sont élevés, plus l'augmentation du nombre et de la durée des fuseaux de sommeil est importante. Enfin, les résultats d'analyses quantifiées de l'électroencéphalogramme réalisées sur l'ensemble du sommeil non-REM pour les mini-bandes 0,5 à 24 Hz montrent une puissance spectrale

significativement plus élevée dans les fréquences sigma (13 Hz) et bêta (18 à 20 Hz) suite à la pratique de la tâche de séquence motrice. Or, aucune corrélation n'émerge entre ces changements et les mesures de consolidation. Ces résultats suggèrent que les fuseaux de sommeil, un événement typique au stade 2, sont spécifiquement impliqués dans le processus de consolidation d'une séquence motrice. Les modifications de l'activité rapide (bêta) au cours du sommeil non-REM après l'apprentissage pourraient quant à elles être reliées à des processus cognitifs plus généraux.

En somme, les résultats présentés dans cette thèse contribuent à améliorer notre compréhension de la relation entre le sommeil, le temps et la consolidation de la mémoire procédurale motrice.

Mots-clés: apprentissage moteur, séquence motrice, adaptation visuomotrice, consolidation mnésique, sommeil, enregistrement polysomnographique, fuseaux de sommeil, analyse spectrale, passage du temps.

Summary

Ample evidence supports the beneficial role of sleep in motor memory consolidation. However, other investigations suggest that the simple passage of time is sufficient to induce delayed performance gains (i.e. consolidation) in some forms of motor skills. The sensitivity to sleep effects could depend on the nature of the learning paradigm and the neural substrate mediating the new skill. We have thus directly compared the role of sleep and simple passage of time on the consolidation of two motor skills known to elicit different neuronal networks namely motor sequence learning and visuomotor adaptation. The results demonstrate that for the motor sequence learning task, significant delayed gains occur 12 hours following the initial training session but only after a night of sleep. An equivalent period of wakeful time provides no additional benefit. In contrast, the evolution of significant delayed improvement in the visuomotor adaptation task is not dependent on sleep. The simple passage of time without sleep is sufficient to trigger a level of consolidation comparable with that observed after a period of sleep. These findings indicate that sleep-dependent and time-dependent consolidation processes differ, at least, according to the nature of the new learning.

Although the relationship between sleep and consolidation of motor sequence learning is well documented, no consensus exists with respect to the implication of the different sleep stages. In order to explore characteristics of non-REM sleep underlying consolidation of motor sequence learning, we performed more analyses. We compared sleep recorded after motor sequence learning to sleep following training on a motor control task that engaged an equivalent amount of motor activity but where no learning and consolidation were expected. The results reveal a large increase in the number and duration of sleep spindles after the acquisition of the motor sequence learning compared to the motor control task. In addition, the delayed gains in task performance correlate with the increase in number and duration of sleep spindles. Finally, quantified analyses of electroencephalogram carried out on the entire non-REM sleep for the bins 0.5 to 24 Hz show higher spectral power in sigma (13 Hz) and beta (18 to 20 Hz) frequencies after practicing the motor sequence task. No correlation emerges between the latter changes and the consolidation measures. These results provide evidence that sleep spindles, a feature of stage 2 sleep, are involved in the consolidation process of a new sequence of finger movements. Changes in rapid

oscillations (beta activity) during non-REM sleep after motor sequence learning could be related to more general cognitive processes.

Overall, the results presented in this thesis expand our understanding on the relationship between sleep, passage of time and consolidation of motor procedural memory.

Key words: motor learning, motor sequence learning, visuomotor adaptation, memory consolidation, sleep, polysomnographic recordings, sleep spindles, spectral analysis, simple passage of time.

Table des matières

Résumé.....	iii
Summary	v
Liste des tableaux.....	x
Liste des figures	xi
Liste des abréviations	xiii
Dédicace	xiv
Remerciements	xv
Avant-propos	xvii
Chapitre I : Contexte théorique	1
1. Systèmes mnésiques	2
1.1. Introduction aux systèmes de mémoire : taxonomie	2
1.2. Stades de formation des processus mnésiques	2
1.3. Mémoire déclarative et non-déclarative	3
2. Apprentissage d'habiletés.....	4
2.1. Paradigmes expérimentaux	5
2.2. Formation de la mémoire des habiletés : un processus multiphasique	8
3. Consolidation mnésique	10
3.1. Conception.....	10
3.2. Corrélats comportementaux	10
3.3. Substrats neurophysiologiques	11
3.3.1. Consolidation synaptique	11
3.3.2. Consolidation systémique	14
3.4. Quelques facteurs susceptibles d'affecter la consolidation	15
4. Le sommeil, une condition cérébrale favorable à la consolidation	16
4.1. Introduction	16
4.2. Organisation générale du sommeil des adultes sains	17
4.3. Comparaison de l'effet du sommeil et du passage du temps	19
4.3.1. Apprentissage d'habiletés perceptives	19

4.3.2. Apprentissage d'habiletés motrices.....	21
4.4. Privation de sommeil sélective ou totale suite à l'apprentissage	24
4.5. Modifications du sommeil suite à l'apprentissage	26
4.5.1. Sommeil non-REM	26
4.5.2. Sommeil REM.....	27
4.6. Réactivation et réorganisation de l'apprentissage pendant le sommeil	28
4.7. Le rôle spécifique de certains stades de sommeil	30
4.8. Mécanismes physiologiques du sommeil impliqués dans la consolidation	31
4.8.1. Fuseaux de sommeil	31
4.8.2. Ondes PGO.....	32
4.8.3. Neurochimie et expression génétique	32
5. Consolidation de l'apprentissage d'habiletés avec le simple passage du temps.....	33
Problématique.....	35
Objectifs et hypothèses	37
Chapitre II : Partie expérimentale.....	39
Article 1 : Distinctive roles of sleep and simple passage of time on consolidation of motor sequence and visuomotor adaptation learning	40
Article 2: Motor sequence learning increases sleep spindles and fast frequencies in post-training sleep	66
Chapitre III : Conclusion générale.....	94
1. Résumé des principaux résultats	95
2. Simple passage du temps et consolidation de l'apprentissage d'une adaptation visuomotrice.	96
3. Apport du sommeil et de ses stades dans la consolidation de l'apprentissage d'une séquence motrice	99
3.1. Modèles liés aux rôles spécifiques de certains stades de sommeil	101
3.1.1. Le rôle du stade 2 et du sommeil REM.....	101

3.1.2. Théorie séquentielle	102
4. Avenues de recherche	103
5. Implications et retombées des résultats	106
6. Conclusion	107
Références	109

Liste des tableaux

Chapitre II: Partie expérimentale

Article 1: *Distinctive Roles of Sleep and Simple Passage of Time on Consolidation of Motor Sequence and Visuomotor Adaptation Learning*

Table 1. Average wake, bedtime, and testing times in the four experimental conditions.....60

Table 2. PSG parameters of the sleep condition for both tasks.....61

Article 2: *Motor Sequence Learning Increases Sleep Spindles and Fast Frequencies in Post-training Sleep*

Table 1. Means (SD) of EEG sleep parameters.....82

Table 2. Significant effects of Task x Hemisphere ANOVAs for spectral power in 13-Hz bin and beta band in each topographic region.....83

Liste des figures

Chapitre I : Contexte théorique

Figure 1. Taxonomie des systèmes de mémoire à long terme chez l'humain Selon Squire (2004).....	4
Figure 2. Modèle révisé de Doyon & Ungerleider (2002), adapté de Doyon & Benali (2005).....	9
Figure 3. Représentation schématique de la cascade biochimique impliquée dans la consolidation synaptique.....	13
Figure 4. Hypnogramme illustrant l'architecture du sommeil chez l'adulte sain.....	18
Figure 5. Illustration de fuseaux de sommeil sur un tracé d'EEG.....	19

Chapitre II : Partie expérimentale

Article 1: *Distinctive Roles of Sleep and Simple Passage of Time on Consolidation of Motor Sequence and Visuomotor Adaptation Learning*

Figure 1. Experimental design.....	62
Figure 2. Learning progression expressed as the number of correct sequences in 30-sec trials in (A) the MSL task, and by a performance index measuring both speed and precision in (B) the VMA task.....	63
Figure 3. Delayed improvement (in %) at retest on the MSL task in the Sleep (filled bars) and No-sleep (hatched bars) groups for (A), the performance speed and (B) the error rate.....	64
Figure 4. Delayed improvement (in %) on the performance index at retest on the VMA task in the Sleep (filled bars) and No-sleep (hatched bars) groups.....	65

Article 2: *Motor Sequence Learning Increases Sleep Spindles and Fast Frequencies in Post-training Sleep*

Figure 1. Learning curves expressed in (A) as number of correct sequences per 30-sec block on the MSL task and in (B) as number of correct response per 30-sec block on the CTRL task.....	89
Figure 2. Consolidation effects.....	90
Figure 3. (A) Total number and (B) duration (sec) of sleep spindles averaged by sleep tier.....	91

Figure 4. Pearson's correlation ($r = 0.63$, $p = 0.03$) between delayed gains in performance speed (%) on the MSL task and increases in the total number of sleep spindles in the last tier of post-training sleep at the CZ derivation in sleep following the MSL task compared to the CTRL task.....92

Figure 5. Mean (FZ, CZ, PZ, OZ derivations) all-night spectral power in NREM sleep following the MSL task expressed relative to values of the CTRL task.....93

Liste des abréviations

ACH	Acétylcholine
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-acide propionique
AMS	Aire motrice supplémentaire
BDNF	Brain-derived neurotrophic facteur
CaMK	Protéine kinase Ca^{2+} /calmoduline-dépendante
CC	Cortico-cerebellar
CREB	Cyclic adénosine monophosphate response element binding protein
CS	Cortico-striatal
CTRL	Control task
DLT	Dépression à long terme
EEG	Électroencéphalogramme ou electroencephalogram
EMG	Electromyogram
EOG	Electrooculogram
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
M1	Cortex moteur primaire
MSL	Motor sequence learning
NA	Noradrénaline
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
NREM	Non rapid eye movement
PGO	Ponto-géniculo-occipitale
PLT	Potentialisation à long terme
PI	Performance index
PSG	Polysomnographique ou polysomnographic
REM	Rapid eye movement
SL	Sommeil lent
VMA	Visuomotor adaptation
5-HT	Sérotonine (5-hydroxytryptamine)

... À mon amour, mon fidèle compagnon de vie...

Remerciements

Le doctorat s'est avéré une aventure très riche et stimulante au plan intellectuel, mais davantage pour les grandes rencontres qu'il m'a permis de réaliser...

Ma reconnaissance revient d'abord à mes directeurs, Julien Doyon et Julie Carrier qui ont été comme un père et une mère « scientifique » à mon égard. Je vous remercie de m'avoir transmis votre rigueur et vos connaissances, mais surtout d'avoir cru en moi, et de m'avoir accompagné dans les périodes gaies, mais aussi plus houleuses appartenant au merveilleux monde de la recherche. Je glisse également un merci à Maryse Lassonde, qui a su être disponible et encourageante aux moments opportuns.

Je tiens aussi à témoigner ma gratitude aux personnes qui ont facilité mon travail de recherche. Sonia, pour ton aide généreuse et ton enseignement des diverses techniques d'analyse du sommeil. C'est en partie grâce à toi que je suis arrivée à compléter mon projet de recherche, surnommé SOMMEM au labo, en un temps raisonnable. Jean, pour tes précieux conseils statistiques. L'ensemble des assistants de recherche du laboratoire de chronobiologie de l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal pour toutes ces nuits et journées passées à prendre soin de mes participants, que je remercie également. Enfin, merci à Anne Bellio, Vo An Nguyen, Odile Jolivet et Maria Korman pour leur aide dans l'élaboration de mes tâches expérimentales.

Je ne pourrais passer sous silence la contribution financière du Conseil de Recherches en Sciences Naturelles et Génie du Canada, et du Fonds de la Recherche en Santé du Québec, lesquels m'ont permis du début à la fin de ce long périple qu'est le doctorat, de me consacrer à plein temps à mes études.

Ma gratitude s'adresse aussi à mes superviseurs d'internat Nadia, Julie, Fabienne et Gilbert. Votre contribution à cette thèse a été de me transmettre vos grandes habiletés et votre intérêt pour la clinique, ce qui m'a donné la motivation nécessaire pour terminer ma thèse afin de regagner ce qui me passionne encore plus que la recherche, la neuropsychologie clinique.

À mes fidèles amis et compagnons d'études, vous êtes une des belles richesses que le doctorat m'est offert. Marie-Claude, sans toi ces six dernières années n'auraient pas été aussi vivantes et colorées. Mathieu et Marco, vous m'avez accompagné au cours de ce parcours par votre inestimable soutien, votre équilibre de vie exemplaire, et nos soirées divertissantes. Un merci spécial également à Maria-Cristina pour son appui et empathie octroyés dans ce bureau où nous avons conjointement rédigé nos thèses. Merci à Catherine, une amie très précieuse entre autres pour son écoute et sa vivacité si énergisante. Je remercie aussi l'ensemble de mes amis d'enfance : cachou ma grande complice depuis toujours, Geneviève, Véronique, Caroline, Isabelle (s), Martine, Louis et tous les autres qui m'ont permis d'oublier à plusieurs reprises toutes ces « candeurs intellectuelles ».

Je tiens enfin à souligner la grande place occupée par ma famille au cours de ses longues années d'études. Papa, tes ambitions et ta détermination ont été pour moi une source d'inspiration inestimable. Maman, depuis que je suis petite tu me répètes : « *crois en tes rêves et tu les réaliseras* ». Je constate aujourd'hui la portée de tes paroles. Le plus beau cadeau que vous ayez pu me léguer a été de m'amener à croire en mon potentiel et à faire confiance à la vie. Jonathan, mon petit frère si important à mes yeux, ta fierté et ta générosité à mon égard sont bien réconfortantes. À ma belle-famille qui fait partie de ma vie depuis si longtemps déjà... Gilles, Francine, Olivier et Philippe, merci pour toutes vos délicatesses.

...et Jean-François. Je ne trouve pas les mots pour exprimer à quel point ta présence si aimante, chaleureuse, inconditionnelle, et encourageante m'est précieuse et irremplaçable. Sans toi à mes côtés, ma vie ne serait pas aussi passionnante et équilibrée.

Enfin, simplement merci à la vie pour m'avoir autant choyée...

...je ne saurais quoi demander de plus !

Avant-propos

De façon quotidienne, nous requérons une grande variété d'habiletés qui nous permettent de réaliser aisément nos activités journalières. La coarticulation des mouvements des doigts en une séquence spécifique pendant l'exécution d'une pièce musicale au piano ou encore, la pratique d'une activité sportive dont les mouvements impliquent une bonne coordination œil/corps, sont des exemples d'habiletés motrices. Si nous parvenons à exécuter de nombreuses activités sans la nécessité de les réapprendre d'une fois à l'autre, c'est attribuable à une forme de mémoire appelée « mémoire procédurale » ou « apprentissage d'habiletés ». Bien que la mémoire d'une nouvelle habileté se montre fragile peu de temps après son acquisition initiale, elle se solidifie en une forme plus stable en fonction du temps qui s'écoule; un phénomène aujourd'hui bien connu en neuroscience sous le terme consolidation. Une hypothèse stimulante qui origine d'il y a plus d'un siècle propose que le sommeil constitue une condition favorable à la consolidation, entre autres de la mémoire des habiletés. Certaines investigations montrent toutefois une consolidation de certaines formes d'habiletés motrices (ex. adaptation visuomotrice) en l'absence du sommeil, ce qui suggère que la sensibilité aux effets du sommeil pourrait dépendre de la nature de l'apprentissage, voire des réseaux neuronaux responsables de la consolidation de ces habiletés.

De ce fait, les résultats présentés au sein de cette thèse sont issus d'une étude comportementale qui visait à comparer la contribution du sommeil (et de ses stades) et du simple passage du temps au cours de la journée dans la consolidation de deux formes d'apprentissage d'habiletés motrices connues pour recruter des réseaux cérébraux distinctifs; l'apprentissage d'une séquence motrice et l'adaptation visuomotrice. Soulignons que cette étude constitue la première étude d'un plus vaste programme de recherche dont les investigations subséquentes permettront d'explorer, via l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, les circuits cérébraux impliqués dans la consolidation de ces deux types d'apprentissage.

Dans le premier chapitre de cette thèse, un contexte théorique permettra d'une part de présenter les divers concepts pertinents pour cet ouvrage et d'autre part, de situer la problématique en fonction de données actuelles. Ainsi, l'apprentissage d'habiletés sera d'abord brièvement situé dans le contexte des systèmes mnésiques. Les divers paradigmes expérimentaux utilisés pour le mesurer seront ensuite exposés, puis les phases de formation de

la mémoire des habiletés seront décrites. Nous aborderons par la suite le concept de consolidation, en terme de ses corrélats comportementaux et ses substrats neurophysiologiques, pour ensuite mentionner certains facteurs susceptibles de l'influencer. Après une brève description de l'organisation du sommeil des adultes sains, nous discuterons plus spécifiquement de l'idée, encore disputée, selon laquelle le sommeil contribue à la consolidation de la mémoire procédurale. Les résultats et les principales conclusions des études qui appartiennent à ce domaine de spécialisation seront présentés en fonction de diverses questions ayant motivé les investigations. Suite au contexte théorique, une exposition de la problématique, des objectifs et des hypothèses associées aux travaux de recherche inclus dans la thèse sera effectuée.

Par l'entremise de deux articles soumis auprès de journaux scientifiques, le deuxième chapitre consistera à exposer les résultats et conclusions d'une série d'investigations issues d'une étude comportementale. Les données d'apprentissage et de consolidation de groupes exposés soit au sommeil ou au simple passage du temps, soit à une tâche de séquence motrice ou d'adaptation visuomotrice, sont regroupées au sein du premier article. De son côté, le deuxième article présente les résultats d'analyses subséquentes sur les marqueurs du sommeil impliqués dans la consolidation de la tâche de séquence motrice.

En guise de conclusion générale, dans le dernier chapitre, un résumé des principaux résultats sera d'abord présenté, puis les résultats associés à chacune des formes d'apprentissage seront discutés en fonction des réponses qu'ils apportent dans la littérature actuelle, et en rapport à certains modèles. Ensuite, des avenues de recherches pour explorer certaines questions suscitées par nos résultats seront suggérées, de même que des idées d'investigations dans le domaine de la relation générale entre le sommeil et la mémoire procédurale motrice. Enfin, quelques réflexions sur les implications et retombées de cette thèse dans un contexte plus vaste et écologique seront partagées.

Chapitre I
Contexte théorique

1. Systèmes mnésiques

1.1. Introduction aux systèmes de mémoire : taxonomie

La mémoire est un terme qui demeure encore aujourd'hui complexe au niveau de sa conception et des processus associés. Depuis les travaux de Milner et ses collègues (Milner, Corkins, & Teuber, 1968; Scoville & Milner, 1957), la communauté scientifique adhère à l'idée selon laquelle la mémoire n'est pas un système unitaire, et la notion de « mémoires multiples » est bien acceptée (Eichenbaum & Cohen, 2001; Squire, 2004). Dès lors, deux grandes formes de mémoire sont distinguées, connues sous les termes de mémoire « explicite/implicite » (Graf & Schacter, 1985; Schacter 1987; Schacter & Graf, 1986), ou encore mémoire « déclarative/non-déclarative » (Squire, Knowlton, & Musen, 1993; Squire & Zola, 1996). En lien avec la mémoire non-déclarative/implicite, d'autres emploient également l'appellation « mémoire procédurale » (Cohen et al., 1985). Divers schèmes de classification des systèmes mnésiques ont ainsi été proposés dans les dernières années (Cohen, Poldrack, & Eichenbaum, 1997; Willingham, 1998a). Aux fins de cet ouvrage, nous avons opté pour la nomenclature qui semble la plus reconnue (Nadel, 1992; Schacter & Tulving, 1994), c'est-à-dire celle qui oppose la mémoire déclarative à la mémoire non-déclarative (Squire 1992; Squire & Knowlton 1995; Squire, Knowlton, & Musen (1993).

1.2. Stades de formation des processus mnésiques

Les recherches sur la formation des systèmes mnésiques ont permis de dissocier au moins trois processus ou étapes distinctes : l'encodage (ou l'acquisition), la consolidation et la récupération (ou rétention). L'encodage réfère au processus d'acquisition où une nouvelle information est encodée en une trace mnésique. La consolidation, soit le stade qui nous intéresse ici et dont nous détaillerons dans les prochaines sections, est un processus qui se continue après la phase initiale d'encodage et qui transforme la trace mnésique en une forme plus durable. La récupération, quant à elle, réfère à la phase de rappel des informations stockées en mémoire.

1.3. Mémoire déclarative et non-déclarative

La classification de Squire (Squire 1992; Squire & Knowlton 1995) propose une distinction entre la mémoire déclarative et non-déclarative. La mémoire déclarative concerne l'encodage et la récupération de diverses informations, par exemple factuelles, tirées d'expériences passées (Squire & Knowlton, 1995). Parmi les sous-systèmes de la mémoire déclarative, la mémoire épisodique qui réfère à la mémoire des événements au sein d'un contexte spatio-temporel précis (quoi, où et quand) est l'une des plus étudiées dans la littérature (Tulving, 1983, 2002; Clayton & Dickinson, 1998). Plusieurs tâches issues de la neuropsychologie clinique et expérimentale sont utilisées pour mesurer ce type de mémoire. L'apprentissage de paires de mots, où il est demandé à des participants d'apprendre et de se rappeler une série de mots pairés au sein d'une période précise, en est un bon exemple. De manière générale, les informations retenues en mémoire déclarative sont dites « explicites » puisqu'elles sont acquises de manière consciente et intentionnelle.

La mémoire non-déclarative entraîne de son côté une facilitation ou des modifications de la performance d'une personne à une tâche donnée. Bien que les chercheurs s'entendent pour dire que les connaissances acquises en mémoire non-déclarative sont souvent implicites, en ce sens que les sujets n'apprennent pas nécessairement leurs nouvelles connaissances de façon intentionnelle et consciente, le terme mémoire « non-déclarative » est parfois utilisé de manière erronée comme synonyme de mémoire « implicite ». Ainsi, les connaissances non-déclaratives peuvent s'acquérir avec ou sans conscience (Willingham, 2001; Willingham, Salidis, & Gabrieli, 2002; Robertson & Pascual-Leone, 2003), et les deux systèmes mnésiques travaillent parfois en parallèle afin de maximiser l'acquisition d'informations (Destrebecqz et al., 2005; Sun, Merrill, & Peterson, 2001; Sun, Slusarz, & Terry, 2005). Par exemple, une habileté peut être acquise de manière non-déclarative ou procédurale, mais suite à une pratique prolongée, le sujet développe des notions déclaratives en ce qui concerne l'exécution de la tâche. Ainsi, il adopte des stratégies basées sur des informations apprises lors d'expériences antérieures qu'il utilise pour améliorer sa performance à la tâche (Fischer et al., 2006). Squire & Knowlton (1995) identifient quatre sous-classes de mémoire non-déclarative, dont parmi elles, la mémoire procédurale ou « l'apprentissage d'habiletés » (voir figure 1).

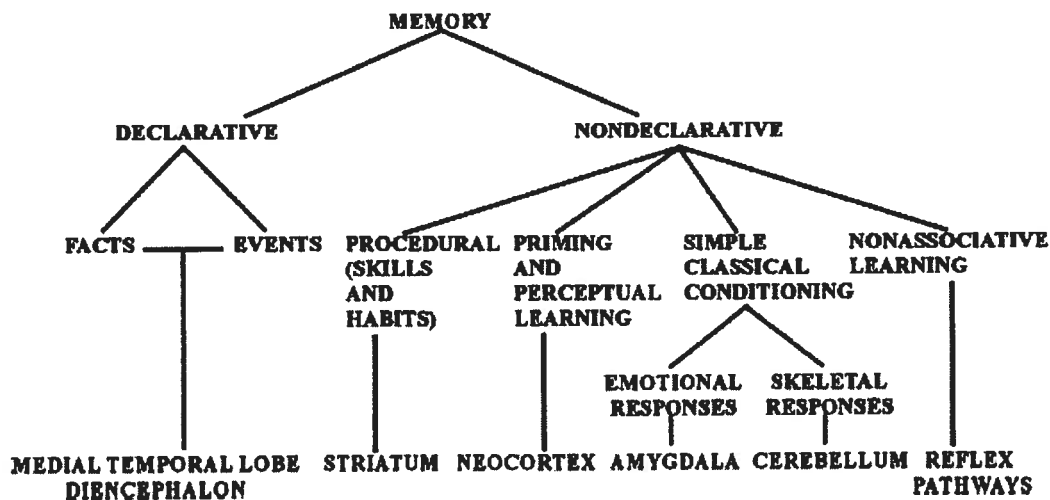


Figure 1. Taxonomie des systèmes de mémoire à long terme chez l'humain selon Squire (2004).

2. Apprentissage d'habiletés

Tel que mentionné, parmi les regroupements de la mémoire non-déclarative, Squire (2004) distingue entre autres « l'apprentissage d'habiletés ». Ce terme réfère à l'acquisition graduelle d'une habileté (motrice, cognitive ou perceptive) suite à l'exposition répétée d'une activité spécifique. Sans cette capacité, nous aurions constamment à réapprendre de nouvelles notions qui nous permettent de savoir d'une fois à l'autre, par exemple comment pratiquer un sport ou encore, les procédures à suivre pour résoudre certains problèmes. L'apprentissage d'habiletés se rapporte donc aux processus cognitifs et physiologiques par lesquels une nouvelle habileté est acquise.

De manière plus précise, l'**apprentissage d'habiletés motrices** concerne les processus responsables de l'amélioration, avec la pratique, de la précision spatiale et/ou temporelle des mouvements (Willingham, 1998b). Ce type d'apprentissage se mesure généralement par une réduction des temps de réaction et du nombre d'erreurs, ou encore par des changements dans la synergie ou la cinématique (organisation spatiotemporelle) des mouvements. Les changements de performance s'opèrent graduellement, souvent de façon incrémentielle avec de la répétition échelonnée sur plusieurs séances d'entraînement (Karni, 1996).

Nombreuses sont les études qui se sont intéressées à l'apprentissage des habiletés motrices. Certaines d'entre elles se sont attardées à qualifier les paramètres moteurs (vélocité,

position de la main, etc.) impliqués dans l'apprentissage (Bhushan, & Shadmehr, 1999; Krakauer et al., 2000; Shadmehr & Moussavi, 2000; Wang, Dordevic, & Shadmehr, 2001), et d'autres ont étudié la nature des stratégies cognitives utilisées (Hwang, Smith, & Shadmehr, 2006; Manzoni & Krakauer, 2006). Plusieurs recherches ont quant à elles permis d'investiguer les structures cérébrales sollicitées en cours d'acquisition ou en fonction de divers aspects de l'apprentissage (Della-Maggiore & McIntosh, 2005; Doyon et al., 1996, 2002; Floyer-Lea & Matthews, 2005; Gordon et al., 1998; Graydon et al., 2005; Hikosaka et al., 1999; Krebs et al., 1998; Matsumura et al., 2004; Muellbacher et al., 2001; Penhune & Doyon, 2002, 2005; Puttemans, Wenderoth, & Swinnen, 2005; Richardson et al., 2006; Seitz et al., 1994; Toni et al., 1998; 2002). Les conditions, par exemple d'interférence, qui influencent diverses composantes de l'apprentissage ont enfin motivé une autre lignée d'investigations (Bays, Flanagan, & Wolpert, 2005; Bock, Schneider, & Bloomberg, 2001; Hauptmann et al., 2005; Klassen, Tong, & Flanagan, 2005; Miall, Jenkinson, & Kulkarni, 2004; Seidler, 2004; Tong, Wolpert, & Flanagan, 2002). Bien que les paradigmes utilisés par ces études diffèrent de façon considérable les uns des autres, la majorité d'entre elles emploie des tâches qu'il est possible de classer selon deux principaux schèmes expérimentaux : les tâches de séquence et celles d'adaptation motrice.

2.1. Paradigmes expérimentaux

Une des plus grandes classes d'épreuves employées pour investiguer l'acquisition d'une nouvelle habileté motrice chez les humains ou les primates est celle des **tâches d'apprentissage de séquence motrice**. De façon générale, ce type de tâches réfère à la capacité d'un individu à combiner une séquence de mouvements afin de former un plan moteur complexe, précis et efficace (Sanes & Donoghue, 2000). La tâche de temps de réaction sérielle développée par Nissen & Bullemer en 1987 (Doyon et al., 1996; Poldrack et al., 2005; Press et al., 2005) est la tâche dominante dans l'étude de l'apprentissage d'une séquence motrice. Dans la version traditionnelle de cette épreuve, des stimuli sont présentés à une des quatre localisations disposées horizontalement sur un écran d'ordinateur. À l'aide d'un boîtier à quatre boutons, la tâche consiste à appuyer sur le bouton-réponse correspondant au stimulus présenté. À l'insu du sujet, dans certains blocs, les stimuli sont administrés selon une séquence particulière qui se répète au cours de la tâche, alors que dans d'autres blocs, ils sont présentés de façon aléatoire.

En général, les sujets améliorent leur temps de réaction avec la pratique, impliquant ainsi une diminution plus importante des temps de réaction pour les blocs où une séquence est introduite. Une version modifiée sous forme probabiliste a aussi été développée (Peigneux et al., 2003b). L'apprentissage d'une séquence motrice a aussi été étudié par l'entremise de la tâche d'opposition doigts-pouce en séquence, dans laquelle les doigts de la main non-dominante sont opposés au pouce selon une séquence définie qui doit être répétée le plus exactement et rapidement possible (Karni et al., 1995; 1998; Korman et al., 2003). Des variantes informatisées de cette tâche sont également utilisées (Kuriyama, Stickgold, & Walker, 2004; Walker et al., 2002). Enfin, d'autres tâches séquentielles avec composante visuospatiale (Hikosaka et al., 1995, 1996; Nakamura, Sakai, & Hikosaka, 1998; Sakai, Kitaguchi, & Hikosaka, 2003; Sakai et al., 1998, 1999) ou synchronisée (Penhune & Doyon, 2002, 2005; Savion-Lemieux & Penhune, 2005) ont été développées. L'apprentissage de séquences motrices constitue en lui-même un vaste domaine de recherche dont l'étude approfondie dépasse les visées de cet ouvrage. Pour des revues plus exhaustives sur cette forme d'apprentissage, les lecteurs sont invités à consulter Ashe et al. (2006), Hikosaka et al. (2002a) ou encore, Rhodes et al. (2004).

Les **tâches d'adaptation motrice** forment une seconde catégorie de paradigmes expérimentaux qui mesure, quant à elle, la capacité à compenser ou à s'adapter à des perturbations environnementales. En raison de transformations sensorimotrices, l'acquisition de cette forme d'habileté motrice exige entre autres l'apprentissage de nouvelles représentations (« *mapping* ») entre les commandes motrices et les rétroactions sensorielles procurées par la tâche (Klassen, Tong, & Flanagan, 2005; Wolpert, Ghahramani, & Flanagan, 2001). Ce type d'apprentissage est généralement étudié par l'entremise de tâches d'atteinte de cibles et se divise en deux sous-groupes d'épreuves selon le type de distorsions apporté : les tâches d'adaptation dynamique et les tâches d'adaptation cinématique. Dans la première sous-catégorie, principalement utilisée par Shadmehr et ses collaborateurs, les personnes doivent adapter leurs mouvements en fonction d'une transformation mécanique imposée par un champ de force appliqué à un bras robotisé pendant l'exécution de la tâche (Ariff et al., 2002; Shadmehr & Holcomb, 1999; Shadmehr & Mussa-Ivaldi, 1994; Shadmehr & Moussavi, 2000; Smith, Ghazizadeh, & Shadmehr, 2006; Thoroughman & Shadmehr, 2000). De leurs côtés, les tâches d'adaptation cinématique, appelées aussi adaptation visuomotrice, requièrent de modifier la cinématique perçue des mouvements selon une transformation visuelle créée par une rotation qui

change la relation entre les mouvements de la main et ceux du curseur sur l'écran d'un ordinateur (Bock, Schneider, & Bloomberg, 2001; Contreras-Vidal & Kerick, 2004; Della-Maggiore & McIntosh, 2005; Graydon et al., 2005; Krakauer, Ghez, & Ghilardi, 2005). La perturbation cinématique peut aussi être créée par des lunettes prismatiques qui dévient la trajectoire optique et ainsi, les rétroactions visuelles de la position de la main et de la cible (Fernandez-Ruiz et al., 1998; Goedert & Willingham, 2002; Sekiyama et al., 2000, 2005; Thach, Goodkin, & Keating, 1992). En plus des changements dans la précision spatiotemporelle des mouvements, l'adaptation motrice peut être mesurée par un effet de transfert négatif post-adaptation où une persistance de l'adaptation à la distorsion préalable est notée, même suite au retrait de celle-ci (Shadmehr & Mussa-Ivaldi, 1994).

Outre ces deux catégories de paradigmes, d'autres groupes de chercheurs emploient aussi la tâche de poursuite rotatoire dans laquelle il est requis de suivre, à l'aide d'un stylo métallique ou d'une manette, une cible en rotation (Grafton, Woods, & Tyszka, 1994; Maquet et al., 2003b; Smith & MacNeill, 1994; Smith & Smith, 2003). La tâche de dessins miroir, où il s'agit de suivre le tracé d'une figure en observant le stimulus et les mouvements effectués à travers le reflet d'un miroir, est aussi utilisée pour étudier l'apprentissage moteur (Gabrieli et al., 1997; Smith, Nixon, & Nader, 2004; Tucker et al., 2006).

Finalement, afin d'investiguer l'apprentissage d'habiletés chez les rongeurs quelques tâches ont été développées. D'une part, la tâche de préhension (« *reaching task* ») mise au point par Whishaw & Pellis (1990) est de plus en plus employée (Kleim, Barbay, & Nudo, 1998; Kleim et al., 2002, 2004; Rioult-Pedetti et al., 1998; Rioult-Pedetti, Friedman, & Donoghue, 2000). Dans cette épreuve, les rats doivent apprendre, au cours d'essais successifs, à atteindre avec leur patte dominante une granule de nourriture à travers une ouverture dans une petite boîte. D'autre part, les tâches de conditionnement classique de nature aversive (aussi appelées tâches d'évitement) sont largement utilisées en guise de modèle de la mémoire non-déclarative (Datta, 2000; Fu et al., 2007). Un exemple de ce type de tâche consiste à apparier un stimulus conditionné (SC- ex. un son) à un stimulus inconditionné (SI – ex. un choc aux pattes). Avec l'exposition répétée à ces deux stimuli, le SC seul engendre une réponse conditionnée telle une réaction d'évitement, qui peut toutefois s'éteindre par la présentation du SC sans le SI, un phénomène appelé extinction.

2.2. Formation de la mémoire des habiletés : un processus multiphasique

L'apprentissage d'une nouvelle habileté est un processus qui s'opère, comme tous les systèmes mnésiques, en plusieurs étapes, lesquelles surviennent au cours d'une échelle temporelle de plusieurs heures, jours, voire même mois. Ces phases correspondent à des spécificités distinctives dans le patron de changement de performance au cours des sessions de pratique. Ainsi, deux phases d'acquisition ont été démontrées; une phase rapide et une phase lente. Dans la première, des gains considérables dans la performance sont observés au cours de la première session d'exposition à la tâche, alors que dans la seconde, des progrès supplémentaires modérés qui se développent sur plusieurs sessions de pratique sont remarqués (Korman et al., 2003; Karni et al., 1995, 1998; pour une revue, voir Luft & Buitrago, 2005). Outre ces deux phases, une phase intermédiaire de consolidation est reconnue et rapportée dans une variété d'habiletés motrices (Korman et al., 2003; Krakauer, Ghez, & Guillard, 2005) ou perceptives (Gaab et al., 2004; Roth et al., 2005; Stickgold et al., 2000). Une fois bien apprise et consolidée, l'habileté peut être récupérée (ou retenue) sans déclin de performance malgré de longues périodes sans pratique (Della-Maggiore & McIntosh, 2005; Hikosaka et al., 2002b; Nezafat, Shadmehr, & Holcomb, 2001; Penhune & Doyon, 2002; Savion-Lemieux & Penhune, 2005), un processus qui réfère à la phase de rétention à long terme. Enfin, de récentes découvertes ont démontré que la réactivation d'une mémoire consolidée résulte en une nouvelle période de labilité de la trace mnésique et de re-stabilisation, phénomène que les chercheurs ont appelé reconsolidation (Von Herten & Giese, 2005; Walker et al., 2003a; pour une revue, voir Alberini, 2005; Dudai & Eisenberg, 2004; Nader, 2003; Stickgold & Walker, 2005).

À la lumière des données disponibles qui suggèrent que la représentation interne d'une habileté motrice est gérée par des structures cérébrales différentes au cours de l'apprentissage, Doyon & Ungerleider (2002) ont proposé un modèle de plasticité cérébrale. Ce modèle suggère que les systèmes cortico-striatal et cortico-cérébelleux jouent tous deux des rôles cruciaux dans l'apprentissage, et que les modifications plastiques au sein de ces deux systèmes dépendent non seulement de la phase, mais aussi du type d'habileté motrice à apprendre. Le modèle propose qu'au cours de la phase rapide, l'acquisition d'une nouvelle séquence motrice et l'adaptation à une perturbation sensorimotrice recrutent l'apport fonctionnel de structures neurales similaires : le cervelet, le striatum, les régions corticales motrices (cortex moteur primaire [M1], aire motrice supplémentaire [AMS], pré-AMS, cingulum antérieur) et les aires corticales pariétales et

préfrontales. Cependant, une fois que la consolidation est enclenchée et/ou que la phase lente est atteinte, la représentation neuronale de la nouvelle habileté motrice serait distribuée dans un réseau de structures cérébrales qui impliquerait un seul des deux systèmes selon la nature de la tâche acquise. Ainsi, alors que la boucle cortico-striatale serait cruciale pour la rétention à long terme d'une nouvelle séquence motrice, en revanche, la boucle cortico-cérébelleuse serait déterminante pour le maintien de l'adaptation motrice (voir figure 2).

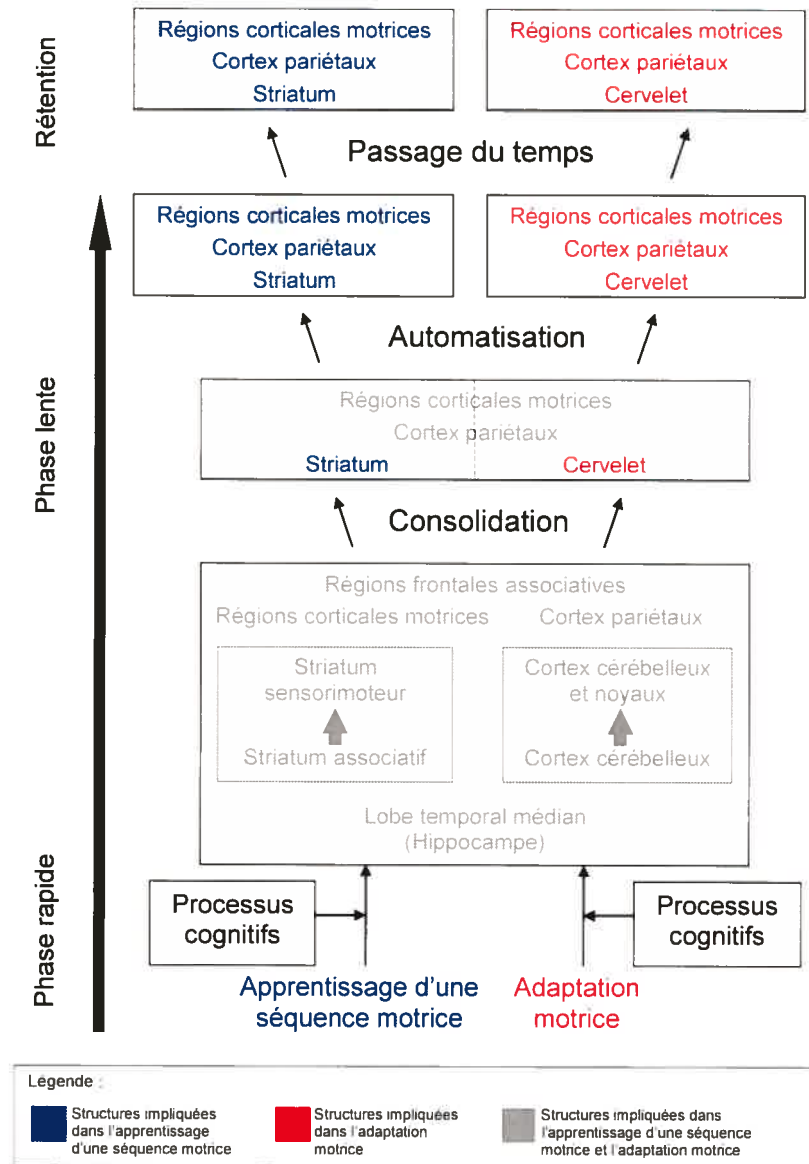


Figure 2. Modèle révisé de Doyon & Ungerleider (2002), adapté de Doyon & Benali (2005).

3. Consolidation mnésique

3.1. Conception

La conception traditionnelle du phénomène de consolidation réfère au processus à travers lequel une nouvelle trace mnésique, dite labile, se stabilise en une forme plus solide (Dudai, 2002, 2004; McGaugh, 2000). Ce terme a été proposé par Müller & Pilzecker il y a plus d'un siècle pour décrire le phénomène de réduction de la fragilité de la mémoire déclarative suite à son encodage. Dans une série d'études, Müller & Pilzecker (1900) ont en effet observé que la mémoire nécessite une certaine fenêtre temporelle pour se fixer. Ainsi, la trace mnésique peut être altérée par des agents interférents tels que l'exposition à de nouveaux stimuli dans les premières minutes suivant l'encodage, des dommages cérébraux ou des drogues (Wixted, 2004). Toutefois, avec le temps, ces agents perdent de leur efficacité. Compte tenu de son succès dans la communauté scientifique, la notion de consolidation a par la suite été appliquée aux autres formes de mémoire. Dans le domaine de l'apprentissage d'habiletés motrices, ce phénomène peut être défini comme la solidification du modèle interne (représentation ou cartographie de l'information associée à l'apprentissage au sein du système nerveux central) généré avec la pratique d'une nouvelle habileté. Le modèle interne passerait ainsi d'une condition fragile à un état plus stable (Krakauer & Shadmehr, 2006).

Depuis les travaux pionniers sur la consolidation (Burnham, 1903; Müller & Pilzecker, 1900; Ribot, 1882), l'avènement des nouvelles techniques d'investigation du cerveau a révolutionné ce vaste domaine d'études, de sorte que nous sommes aujourd'hui en mesure de discuter du processus de consolidation sous de multiples niveaux d'organisation cérébrale, soit du niveau comportemental au niveau moléculaire. Une brève recension des idées récentes au sujet de la consolidation sera présentée dans les prochaines sections, notamment en ce qui concerne ses corrélats comportementaux et ses substrats neurophysiologiques.

3.2. Corrélats comportementaux

Le processus de consolidation, du moins en ce qui regarde l'acquisition d'habiletés chez les humains, peut se mesurer par deux manifestations comportementales. D'une part, la consolidation peut s'exprimer par de la résistance à l'interférence créée par une expérience compétitive en fonction du passage du temps (Brashers-Krug, Shadmehr, & Bizzi, 1996;

Krakauer, Ghez, & Guillard, 2005; Shadmehr & Brashers-Krug, 1997). Par exemple, une stabilité dans la performance de rappel d'une première tâche (A_2) a été observée lorsque la distance temporelle qui sépare l'acquisition de cette tâche (A_1) et d'une seconde tâche (B_1) est d'au moins 4 à 6 heures (Shadmehr & Brashers-Krug, 1997). D'autre part, des gains spontanés dans la performance qui évoluent tout de suite après (i.e. 30 minutes) ou suite à un intervalle de latence sans pratique d'au moins 4 à 6 heures après la session initiale d'entraînement, ont été décrits et associés à la consolidation dans une multitude d'études (Hotermans et al., 2006; Karni & Sagi, 1993; Karni et al., 1994; Korman et al., 2003; Stickgold et al., 2000; Walker et al., 2002). En fonction de ces deux phénomènes comportementaux, certains chercheurs ont suggéré que la consolidation des habiletés procédurales pouvait être dissociée en deux phases : une phase de stabilisation de la mémoire en terme de réduction de sa fragilité, puis une phase d'amélioration de la mémoire en l'absence de pratique (Robertson & Cohen, 2006; Robertson, Pascual-Leone, & Miall, 2004; Walker, 2005).

3.3. Substrats neurophysiologiques

Au sein du processus de consolidation, des modifications synaptiques et systémiques s'opèrent avec le temps, lesquelles sont responsables de la solidification de la trace mnésique. Dès lors, en fonction des mécanismes neurophysiologiques qui la sous-tendent, deux formes de consolidation sont distinguées dans la littérature; la consolidation synaptique et la consolidation systémique (Dudai, 2004; Frankland & Bontempi, 2005).

3.3.1. Consolidation synaptique

Au cours des minutes et heures après l'initiation d'un nouvel apprentissage, l'expression de gènes et la synthèse de nouvelles protéines induisent des modifications au niveau de l'efficacité synaptique (Abel & Lattal, 2001; McGaugh, 2000) ou encore, des transformations structurelles telles la croissance de nouvelles connexions et la restructuration des synapses existantes (Federmeier, Kleim, & Greenough, 2002; pour une revue, voir Bailey, Kandel, & Si, 2004; Lamprecht & Ledoux, 2004; Nikonenko et al., 2002; Yuste & Bonhoeffer, 2001). La consolidation synaptique réfère ainsi à l'ensemble des mécanismes moléculaires de la plasticité neuronale (pour une revue, voir Wang, Hu, & Tsien, 2006), et est considérée essentielle à la

formation de toutes formes de mémoire, incluant l'apprentissage d'habiletés motrices (Dudai, 2004).

Le mécanisme cellulaire à la base de l'apprentissage proposé par Hebb (1949) représente un processus sur lequel s'appuie le modèle le plus accepté de régularisation de la plasticité neuronale, c'est-à-dire à travers la modulation de la sensibilité synaptique (Martinez & Derrick, 1996). Selon le patron d'action des signaux neurochimiques, l'amplitude de la réponse post-synaptique peut être potentialisée ou réduite. Ces deux mécanismes cellulaires sont respectivement appelés potentialisation à long terme (PLT), et dépression à long terme (DLT) (Bear & Malenka, 1994). Dans le cas de la PLT, une activation pré-synaptique de courte durée (< 1 sec), mais de fréquence élevée (> 100 Hz) qui survient en coïncidence avec une dépolarisation subséquente de la cellule post-synaptique améliore l'efficacité de la synapse pendant quelques minutes, voire même des heures ou des jours. De façon plus spécifique, l'excitation du récepteur glutamatergique NMDA engendre une entrée calcique massive qui enclenche dès lors une cascade biochimique intracellulaire impliquant l'activation de protéines kinases, dont la protéine kinase II calmoduline-dépendante (CaMKII), via des processus de phosphorylation. Selon l'intensité de la stimulation, d'autres protéines (ex. kinase A, kinase C, CREB) ou récepteurs (ex. AMPA) peuvent être phosphorylés par certaines kinases, ce qui entraîne d'autres réactions moléculaires (Kandel, 2001; Luscher & Frerking, 2001; Silva et al., 1998). Avec les heures, la synthèse de nouvelles protéines, l'activation de facteurs de transcription et l'expression de gènes clés dans la plasticité (ex. Arc, BDNF, CREB, zig 268) résulteraient en une perdurance de la PLT (Bramham & Messaoudi, 2005; Cohen-Cory, 2002; Malenka & Bear, 2004; Soulé, Messaoudi, & Bramham, 2006; Wagatsuma et al., 2006), pour culminer vers une restructuration et/ou une croissance des connexions synaptiques (voir figure 3).

La PLT comporte donc au moins deux phases; l'*induction* qui dure quelques minutes après une stimulation de haute fréquence (pour une revue sur les mécanismes responsables de l'induction de la PLT, voir Lynch, Rex, & Gall, 2007), et le *maintien* qui perdure plusieurs heures (Frey et al., 1988,) suite, entre autres, à la synthèse protéique (pour une revue, voir Abraham & William, 2003; Lynch, 2004; Pittenger & Kandel, 2003). Cette phase de maintien, aussi qualifiée de phase *tardive* (« *late LTP* ») est particulièrement pertinente pour la consolidation synaptique (Dudai, 2004).

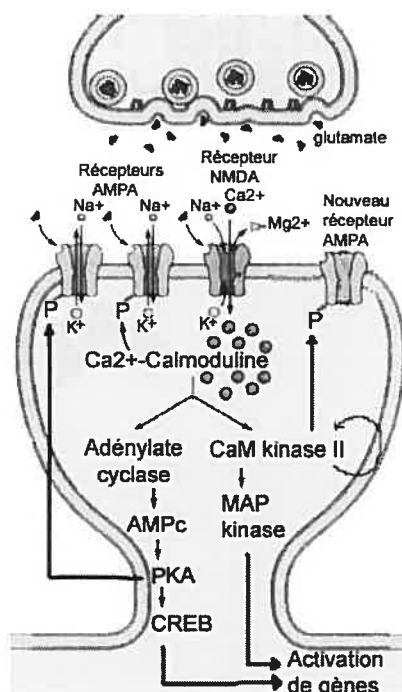


Figure 3. Représentation schématique de la cascade biochimique impliquée dans la consolidation synaptique.

Les mécanismes de la PLT (et la DLT) ont été étudiés sous toutes leurs coutures dans le noyau dentelé de l'hippocampe (Pita-Almenar et al., 2006; pour une revue, voir Miyamoto, 2006), mais ont aussi été investigués au sein de multiples régions corticales (Bear & Kirkwood, 1993; Lynch, 2004), notamment le cortex M1 (Hess, Aizenman, & Donoghue, 1996; Rioult-Pedotti, Friedman, & Donoghue, 2000; Ziemann et al., 2004). Le cervelet est aussi inclus parmi les régions ciblées par la PLT (Sachetti et al., 2004), mais davantage par la DLT (Daniel, Levenes, & Crépel, 1998; Hansel, Linden, & D'Angelo, 2001; Ito, 2000, 2002).

L'importance de ces phénomènes cellulaires dans l'acquisition et la consolidation d'un apprentissage est supportée par nombre d'études où la manipulation génétique ou pharmacologique qui affecte la cascade intracellulaire impliquée dans la PLT (ou la DLT), entraîne des altérations parallèles dans les habiletés d'apprentissage (Donchin et al., 2002; pour une revue, voir Martin, Grimwood, & Morris, 2000; Martinez & Derrick, 1996; Miller & Mayford, 1999). Par exemple, l'inhibition de la synthèse de nouvelles protéines au sein du cortex M1 de rats, à la suite de l'acquisition d'une tâche de préhension, a perturbé la performance subséquente, donc le processus de consolidation. Par contre, une fois que l'habileté était bien

apprise, la performance n'était pas altérée par l'inhibition de ces mêmes protéines (Luft et al., 2004).

D'autres ont tenté d'établir un lien entre la PLT et la formation mnésique via le monitoring des modifications de l'efficacité synaptique ou de la synthèse de protéines *in vitro* et *in vivo* suite à un apprentissage (Hatakeyama et al., 2006; pour une revue voir, Martin & Morris, 2002). Par exemple, Hatakeyama et al. (2006) ont démontré que le processus de consolidation initié par une tâche de conditionnement aversif engendrait la synthèse de nouvelles protéines. En ce qui regarde plus précisément les habiletés motrices, des données ont montré que l'apprentissage d'une tâche de préhension chez les rats entraînait une hausse subséquente de l'efficacité synaptique des cellules pyramidales du cortex M1 (Hodgson et al., 2005; Monfils & Teskey, 2004; Rioult-Pedotti et al., 1998), et que cette modification synaptique résultait d'un mécanisme similaire à la PLT (Rioult-Pedotti, Friedman, & Donoghue, 2000). Outre les phénomènes de plasticité liés à la PLT, la croissance de nouvelles connexions synaptiques au sein de la région corticale M1 associée à la représentation de la patte utilisée a été observée après l'entraînement à une tâche similaire (Kleim et al., 2002), particulièrement lorsque la tâche était bien consolidée (Kleim et al., 2004).

3.3.2. Consolidation systémique

La consolidation systémique implique de son côté un déplacement du site de localisation de la trace mnésique à travers les réseaux de neurones (Dudai, 2004). Ce processus s'échelonne, non pas que sur des heures, mais des semaines, voire des mois lors desquels une réorganisation graduelle des systèmes cérébraux qui supportent la mémoire serait entamée (Aleksandrov, 2006). La consolidation systémique a été suggérée de prime abord en référence à la formation de la mémoire déclarative (McClelland, McNaughton, & O'Reilly, 1995). Ainsi, le modèle propose qu'en parallèle ou en conséquence à la consolidation synaptique, la trace mnésique localisée à la fois dans l'hippocampe, les structures du lobe temporal médian et le néocortex est transférée vers les structures corticales, devenant alors seules responsables du maintien de la représentation interne et de son actualisation lors du rappel (Takashima et al., 2006; pour une revue, voir Frankland & Bontempi, 2005; Wiltgen et al., 2004).

La mémoire non-déclarative montre aussi une réorganisation systémique avec le temps (Shadmehr & Holcomb, 1997; pour une recension des écrits, voir Doyon & Ungerleider, 2002; Doyon, Penhune, & Ungerleider, 2003; Doyon & Benali, 2005,). Les études sur l'apprentissage

d'habiletés motrices recourent toutefois à des protocoles où, bien souvent, l'acquisition s'échelonne sur plusieurs sessions de pratique (Della-Maggiore & McIntosh, 2005). En conséquence, les améliorations de la performance pourraient être attribuées, non pas aux effets de consolidation, mais de pratique prolongée. Le maintien de performance observé dans certaines formes d'apprentissage après une latence de plusieurs jours sans pratique pourrait néanmoins être la signature d'un processus de consolidation systémique analogue à celui de la mémoire déclarative. Celui-ci réorganiserait le lieu de rétention des connaissances procédurales nouvellement acquises au sein de nouvelles représentations corticales. Certaines études en neuro-imagerie qui se sont intéressées à la rétention d'un apprentissage suite à un délai prolongé sans pratique appuient en effet cette hypothèse (Hikosaka et al., 2002b; Nezafat, Shadmehr, & Holcomb, 2001; Penhune & Doyon, 2002).

En somme, les études humaines (Fischer et al., 2005; Muellbacher et al., 2002; Penhune & Doyon, 2002; Robertson, Press, & Pascual-Leone, 2005; Shadmehr & Holcomb, 1997; Walker et al., 2005a) et animales (Kleim et al., 2004) qui ont investigué les mécanismes responsables de la consolidation de l'apprentissage d'habiletés observent des modifications synaptiques ou neuroanatomiques qui s'opèrent généralement à l'intérieur de la fenêtre temporelle de la consolidation synaptique. Or, tel que suggéré par Korman, Flash, & Karni (2005), les deux types de consolidation (synaptique et systémique) pourraient aussi être impliqués dans l'expression de gains spontanés dans la performance à la suite d'un intervalle de quelques heures sans pratique, du moins dans certains types d'apprentissage moteur.

3.4. Quelques facteurs susceptibles d'affecter la consolidation

Selon les données actuelles, quelques facteurs ont été identifiés comme ayant une influence déterminante sur la consolidation de l'apprentissage d'habiletés motrices. Par exemple, Balas et al. (2006) ont montré que la rédaction de mots bien connus (mais non de mots nouveaux) après la pratique d'une tâche de séquence motrice interférait avec le processus de consolidation subséquent, tel qu'exprimé par une absence de gains différés 24 heures plus tard. La pratique d'une tâche familière après l'entraînement semble ainsi être un facteur pouvant nuire à la consolidation. Par ailleurs, la quantité d'habiletés acquises à la fin de la session initiale d'entraînement semble être un autre facteur qui influence l'expression des gains différés lors du re-test (Krakauer, Ghez, & Guillard, 2005; Hauptmann & Karni, 2002; Hauptmann et al., 2005).

Hauptmann et ses collègues (2005) ont en effet rapporté que la saturation de l'apprentissage dans la période de pratique initiale constituait un critère crucial à l'évolution des gains spontanés la journée suivante. Le phénomène de consolidation pourrait aussi être modulé par les conditions cérébrales dans lesquelles repose notre système nerveux après l'acquisition de l'apprentissage. Parmi ces conditions, le sommeil, un phénomène actif dont les fonctions demeurent encore quelque peu obscures, pourrait être un état favorable à la consolidation. Ce facteur est celui qui nous intéresse plus particulièrement dans la présente thèse doctorale.

4. Le sommeil, une condition cérébrale favorable à la consolidation

4.1. Introduction

Outre les fonctions d'économie d'énergie et de restauration (Siegel, 2005), une hypothèse qui origine des années 1900, propose une implication du sommeil dans la formation de la mémoire. En fait, l'idée selon laquelle la consolidation mnésique est favorisée par le sommeil remonte aux études de Jenkins & Dallenbach (1924) qui indiquèrent une meilleure préservation de la trace mnésique suite à une période de sommeil, en comparaison avec une période équivalente d'éveil. Depuis ces travaux pionniers, la littérature regorge de soutiens tant neurophysiologiques que comportementaux à l'effet que le sommeil représente une condition cérébrale bénéfique à la consolidation de la mémoire déclarative et non-déclarative (pour une revue exhaustive, voir Stickgold, 2005; Walker & Stickgold, 2004, 2005, 2006).

Au cours des dernières décennies, en fonction des questions adressées par les études, la relation entre le sommeil et la consolidation mnésique a été abordée par l'entremise d'une remarquable diversité de tâches mnésiques, sous des protocoles expérimentaux variés et ce, tant auprès de sujets humains qu'animaux. Par exemple, certains groupes de chercheurs se sont demandés si le sommeil jouait le même rôle que le simple passage du temps dans la consolidation de l'apprentissage (Korman et al., 2003; Wagner et al., 2004), alors que d'autres ont évalué les répercussions d'une privation de sommeil sélective ou totale sur les processus mnésiques (Smith & MacNeill, 1994; Heuer & Klein, 2003). Une autre façon d'approcher ce domaine de recherche a été d'investiguer les modifications de l'architecture du sommeil suite à un apprentissage (Fogel & Smith, 2006; Gais et al., 2002; Mölle et al., 2004; Schmidt et al., 2006; Smith, Nixon, & Nader, 2004) ou encore, d'évaluer la possible réorganisation/réactivation des

circuits cérébraux impliqués dans l'apprentissage pendant ou après le sommeil (Fischer et al., 2005; Maquet et al., 2000; Orban et al., 2006; Peigneux et al., 2004; pour une revue, voir Peigneux et al., 2003a). D'autres se sont questionnés sur l'implication plus spécifique de certains stades de sommeil dans la consolidation (Gais et al., 2000; Plihal & Born, 1997, 1999; Wagner, Fischer, & Born, 2002; pour une revue, voir Rauchs et al., 2005). Enfin, les mécanismes physiologiques du sommeil les plus susceptibles de moduler la plasticité cérébrale sous-tendant la consolidation ont aussi été étudiés au sein de plusieurs recherches cellulaires et moléculaires (Cirelli, 2005, 2006; Ribeiro & Nicolelis, 2004; Rosanova & Ulrich, 2005). Dans la présente section du contexte théorique, c'est en fonction de ces précédentes thématiques que les données d'études intéressées au rôle du sommeil dans la mémoire seront abordées. Or, tout d'abord, afin de situer le lecteur et faciliter la compréhension des paragraphes suivants, l'organisation générale du sommeil sain sera brièvement exposée.

Précisons qu'aux fins de cet ouvrage, seules les études réalisées via des tâches de mémoire procédurale (ou non-déclarative pour la littérature animale) seront discutées. Malgré la richesse des écrits à cet effet, les travaux intéressés à la mémoire déclarative seront peu abordés. Mentionnons néanmoins qu'à l'inverse des premières études aux conclusions plus mitigées (pour une revue, voir Smith, 2001), au cours des dernières années, la majorité de la littérature qui s'est penchée sur la relation entre le sommeil et la mémoire déclarative appuie l'idée selon laquelle le sommeil facilite le stockage d'informations nouvellement acquises (Drosopoulos, Wagner, & Born, 2005; Ellenbogen et al., 2006; Gais, Lucas, & Born, 2006; Wagner et al., 2004; Yoo et al., 2007). Pour des informations plus exhaustives à ce sujet, les lecteurs sont invités à consulter les revues de littérature Born, Rasch, & Gais (2006), Gais & Born (2004a), Paller & Voss (2004). Enfin, bien que non abordée dans la présente revue de littérature, soulignons qu'une relation entre le sommeil et des fonctions cognitives autres que la mémoire (par exemple le fonctionnement intellectuel) a été soulevée au sein de quelques études récentes (Bodizs et al., 2005; Schabus et al., 2006; Smith, Nixon, & Nader, 2004).

4.2. Organisation générale du sommeil des adultes sains

Le sommeil n'est pas un phénomène unitaire comme certains le considéraient jadis. Ainsi, en fonction de différences physiologiques, deux formes de sommeil sont distinguées; le sommeil paradoxal, appelé aussi sommeil à mouvements oculaires rapides (ou « *rapid eye movement* » -

Attention?
- QI?

REM), et le sommeil lent (SL) ou non-REM, formé des stades 1 à 4. Ces quatre stades correspondent grossièrement à la profondeur du sommeil, le stade 1 étant le plus léger. Au cours d'une nuit normale, les sommeils non-REM et REM se succèdent en alternance, et les cycles qu'ils constituent sont d'une durée approximative de 90 minutes. Une prédominance des stades 3 et 4, regroupés sous le nom de sommeil à ondes lentes (ou sommeil profond) est habituellement notée en début de nuit, alors que le sommeil REM est distribué en majorité dans la seconde portion de la nuit (Carskadon & Dement, 2005) (voir figure 4).

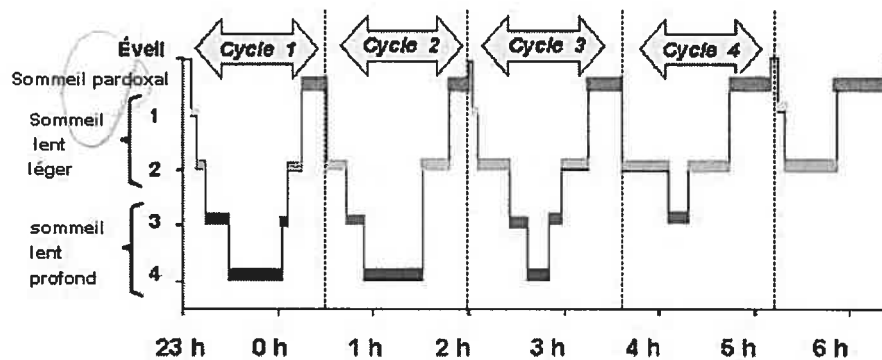


Figure 4. Hypnogramme illustrant l'architecture du sommeil chez l'adulte sain.

Au fur et à mesure que le sommeil non-REM progresse, l'activité électroencéphalographique se synchronise graduellement. Une dominance de l'activité de fréquence thêta (4 à 8 Hz) est observée dans les premiers stades (1 et 2) (Rechtschaffen & Kales, 1968). Le stade 2 se distingue du stade 1 par l'apparition additionnelle d'événements phasiques qui incluent les complexes K (ondes rapides d'amplitude élevée) et les fuseaux de sommeil. Ces derniers se caractérisent par des bouffées d'oscillations fusiformes périodiques, synchronisées, de courte durée (0.5 à 3 sec) et de fréquence sigma, soit entre 12 et 16 Hz (voir figure 5) (De Gennaro & Ferrara, 2003). Les stades 3 et 4 réfèrent au sommeil à ondes lentes vu la présence d'ondes à haute amplitude dans les fréquences delta (0.5 à 4 Hz), expression de la synchronie corticale sous-jacente (Amzica & Steriade, 1995). Ces deux stades (3 et 4) se distinguent par leur quantité relative d'ondes lentes, lesquelles représentent entre 25 % et 50 % de l'activité totale dans le stade 3, et plus de 50 % au sein du stade 4 (Rechtschaffen & Kales, 1968). Soulignons que des ondes delta sont aussi présentes en stade 2, mais elles composent moins de 25 % l'activité totale.

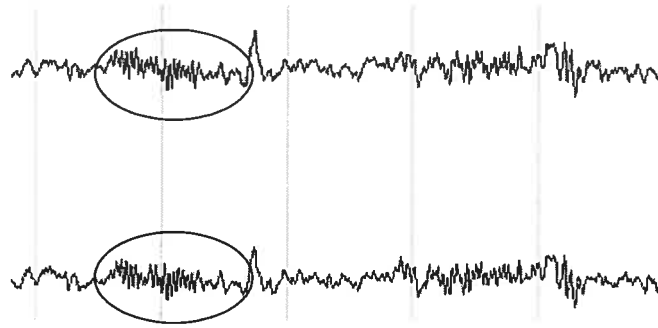


Figure 5. Illustration de fuseaux de sommeil sur un tracé d'EEG.

Le sommeil REM se caractérise de son côté par une désynchronisation des oscillations de l'électroencéphalogramme (EEG), une prédominance d'ondes thêta et alpha, et l'émergence d'activités synchrones à haute fréquence (bêta et gamma - 17 à 80 Hz) similaires à l'éveil (Steriade et al., 1996). Tel que mentionné, les bouffées de mouvements rapides des yeux sont typiques au sommeil REM, et sont associées voire causées par l'occurrence d'ondes phasiques endogènes qui s'expriment dans le pont, le noyau géniculé du thalamus et le cortex visuel. Ces dernières ont été nommées pointes « ponto-géniculo-occipitales » (PGO) (Callaway et al., 1987).

En parallèle aux modifications de l'activité électrique à travers les divers stades de sommeil s'opèrent des altérations neurochimiques distinctes. Ainsi, au sein du sommeil non-REM, l'activité du système cholinergique des noyaux mésopontins est réduite de manière notable (Lydic & Baghdoyan, 1988) et les décharges des neurones sérotoninergiques (5-HT) et noradrénergiques (NA) du noyau raphé et du locus coeruleus, respectivement, sont restreintes en comparaison avec l'éveil. En sommeil REM, les projections aminergiques (5-HT et NA) sont entièrement inhibées, alors que le système cholinergique s'active autant, voire plus qu'à l'éveil (Marrosu et al., 1995), ce qui résulte en une condition cérébrale exempte de modulation aminergique, dominée par l'acétylcholine (ACh).

4.3. Comparaison de l'effet du sommeil et du passage du temps

4.3.1. Apprentissage d'habiletés perceptives

Dans l'étude de la relation entre le sommeil et la mémoire, une des approches les plus fréquentes consiste à comparer la performance au re-test après un intervalle de sommeil ou d'éveil diurne, avec la performance à la fin de la session d'acquisition de l'apprentissage. La

contribution bénéfique du sommeil dans la consolidation de l'apprentissage procédural a entre autres été démontrée auprès d'épreuves perceptives telles la tâche de discrimination de textures visuelles (Gais et al., 2000; Kami & Sagi, 1993; Stickgold et al., 2000; Stickgold, James, & Hobson, 2000) ou la tâche de discrimination auditive (Gaab et al., 2004). Stickgold, James, & Hobson (2000) ont ainsi montré que des améliorations significatives dans la performance au re-test émergeaient seulement lorsque la session d'acquisition était suivie d'une période de sommeil d'au moins six heures. Le simple passage du temps n'enclenchait aucun gain dans la performance. Dans cette étude, le niveau d'amélioration était proportionnel à la quantité de sommeil profond et de sommeil REM dans le premier et le dernier quart de la nuit, respectivement. De plus, alors que les sujets ayant été privés de sommeil après l'apprentissage ne montraient aucun gain supplémentaire de performance après deux nuits complètes de récupération, ceux qui avaient bénéficié de sommeil consolidaient leur performance lorsqu'ils étaient re-testés la journée suivante, voire jusqu'à sept jours plus tard (Stickgold et al., 2000). Les auteurs en concluaient un rôle obligatoire du sommeil dans la consolidation de la trace mnésique d'habiletés procédurales perceptives. D'autres études ont rapporté des effets avantageux d'une courte sieste diurne sur la performance à la même tâche de discrimination visuelle (Maquet et al., 2002; Mednick et al., 2002; Mednick, Nakayama, & Stickgold, 2003). Les travaux de Mednick et ses collègues (2002, 2003) ont par exemple démontré qu'une détérioration de la performance en raison de la pratique répétée au cours d'une même journée pouvait être évitée par les bénéfices d'une courte sieste effectuée à la moitié de l'entraînement. En fait, une simple sieste de 60 à 90 minutes constituée à la fois de sommeil profond et de REM entraînait une amélioration de la performance similaire à celle observée après une nuit complète de sommeil (Mednick, Nakayama, & Stickgold, 2003). Toujours dans le domaine perceptif, des gains différés témoins de la consolidation sous-jacente ont été observés dans une tâche de discrimination de sons, mais seulement lorsqu'une période de sommeil était permise. La consolidation était induite peu importe si le sommeil survenait immédiatement après la session initiale d'apprentissage ou suite à un intervalle de quelques heures (Gaab et al., 2004). Toutefois, d'autres qui ont investigué le rôle du sommeil dans l'apprentissage auditif non-verbal n'ont pas observé une contribution additionnelle du sommeil (Atienza, Cantero, & Stickgold, 2004; Gottselig et al., 2004). Par exemple, aucun gain différé supplémentaire n'était montré lorsque la performance au re-test était comparée à celle obtenue à la fin de l'acquisition initiale et ce, avec ou sans sommeil (Gottselig et al., 2004).

À l'exception des dernières études, l'ensemble des recherches réalisées par l'entremise de tâches procédurales de nature perceptive soutiennent le rôle bénéfique d'une nuit complète ou d'une sieste diurne de quelques minutes dans la consolidation.

4.3.2. Apprentissage d'habiletés motrices

Des gains différés qui dépendent du sommeil ont aussi été observés pour les habiletés motrices tel l'apprentissage d'une séquence de mouvements de doigts (Fischer et al., 2002; Korman et al., 2003; Walker et al., 2002) ou d'une adaptation visuomotrice (Huber et al., 2004). À cet effet, des études déterminantes ont été celles réalisées par Walker et al. (2002) et Fischer et al. (2002). Ainsi, dans l'étude de Walker et al. (2002), de robustes améliorations au re-test dans la performance à une version informatisée de la tâche d'opposition doigts-pouce en séquence n'étaient observées que lorsqu'une nuit de sommeil était allouée après l'acquisition initiale; une période équivalente d'éveil était insuffisante pour que des gains spontanés soient encourus. Des expérimentations additionnelles ont permis de préciser que l'activité motrice effectuée pendant l'éveil ne contribuait pas à restreindre la consolidation, et qu'il n'était pas obligatoire que le sommeil survienne immédiatement après la session d'apprentissage pour que le phénomène de consolidation soit enclenché. Ainsi, l'exposition au sommeil douze heures après l'acquisition initiale résultait en un niveau de consolidation comparable à une condition où le sommeil était initié peu de temps après l'entraînement. Ces résultats ont été confirmés ultérieurement par Korman et al. (2003). Enfin, dans l'étude de Walker et al. (2002), les gains différés dans la performance corrélaient avec la quantité de stade 2 dans le dernier quart de la nuit. Au sein d'une autre expérimentation (Walker et al., 2003b), le même groupe de chercheurs a étudié l'évolution temporelle de l'apprentissage avant et après le sommeil. Les données ont montré qu'après la première session d'entraînement, des améliorations minimales liées à la pratique étaient possibles avant, mais non à la suite d'une nuit de sommeil où des gains spontanés de performance étaient observés. Les résultats ont aussi indiqué que le fait de doubler la durée de la pratique initiale ne modifiait pas la quantité de consolidation exprimée après le sommeil. De plus, bien que la majorité des gains spontanés reflétant la consolidation survenaient au cours de la première nuit, deux nuits additionnelles enclenchaient des augmentations supplémentaires dans la performance.

De façon cohérente avec le patron de résultats obtenu par Walker et al. (2002), Fischer et ses collègues (2002) ont apporté des données complémentaires, à savoir que la consolidation de l'apprentissage d'une séquence motrice bénéficie du sommeil nocturne, mais aussi diurne. Ces

résultats ont suggéré que la consolidation des habiletés motrices était indépendante des rythmes circadiens. De plus, dans cette étude, les effets de consolidation étaient spécifiques à la séquence entraînée et ne se généralisaient pas à une séquence similaire contenant des mouvements identiques, mais exigés selon un ordre différent. À l'encontre de Walker et al. (2002) qui ont rapporté une relation entre le niveau de consolidation et le stade 2 de sommeil, Fischer et al. (2002) ont observé que l'amélioration de la performance à la tâche était corrélée à la quantité de sommeil REM. Enfin, d'autres investigations incluses dans cette même étude ont indiqué que si les sujets étaient privés de sommeil après l'acquisition initiale de l'apprentissage, même s'ils bénéficiaient d'une nuit de récupération avant d'être re-testés à la tâche, le processus de consolidation était entravé. De leur côté, Korman et al. (2003) ont démontré qu'en plus d'être spécifiques à la séquence pratiquée dans la session initiale, les gains robustes qui dépendent du sommeil pour s'exprimer étaient indépendants de l'effecteur (en l'occurrence, la main utilisée). Or, de la pratique prolongée échelonnée sur plusieurs jours (15 ± 4 jours) engendrait des améliorations significatives qui, à l'inverse des effets d'une seule session de pratique, étaient confinées à la main entraînée. Une saturation de la performance à partir de la sixième session de pratique était aussi observée. Lorsque cette performance était comparée à celle observée au re-test effectué après une seule session de pratique, des gains supplémentaires étaient mis en évidence.

La relation entre le sommeil et la consolidation d'autres paramètres associés à la tâche d'opposition doigts-pouce en séquence a été investiguée par le groupe de Walker. Kuriyama, Stickgold, & Walker (2004) se sont ainsi attardés aux effets de l'augmentation du niveau de complexité de la tâche sur la consolidation subséquente. Dans cette étude, les sujets étaient entraînés à une variété de configurations de la tâche impliquant une longue ou une courte séquence, coordonnée par une seule, ou les deux mains. Les résultats ont montré que plus la tâche était complexe (longue séquence avec les deux mains), plus les gains suite au sommeil étaient élevés. Grâce à une analyse détaillée de la vitesse de transition des doigts entre les boutons-réponses, il s'est avéré que les transitions les plus lentes (problématiques) à la fin de l'entraînement s'amélioraient significativement après une nuit de sommeil, alors que celles bien maîtrisées ne changeaient pas. Enfin, une étude réalisée par Albouy et al. (2006) a permis de généraliser le phénomène de gains différés (consolidation) à l'apprentissage d'une séquence oculomotrice apprise de façon implicite. Toutefois, le design de l'étude ne permettait pas de

démontrer si la consolidation était dépendante du sommeil ou non puisque le re-test avait lieu suite à un intervalle de 24 heures après l'entraînement initial.

Dans un autre ordre d'idées, de façon similaire aux travaux réalisés en apprentissage perceptif (Mednick et al., 2002; Mednick, Nakayama, & Stickgold, 2003), l'influence d'une sieste diurne sur la consolidation de l'apprentissage d'habiletés motrices a récemment été étudiée (Backhaus & Junghanns, 2006; Korman et al., 2006; Mason, 2004). De fait, dans une étude de Mason (2004), des sujets ayant expérimenté une sieste de 60 à 90 minutes présentaient des améliorations différées significatives dans la performance à une tâche de séquence motrice, alors que ceux qui n'avaient pas bénéficié de sieste ne montraient pas une telle hausse de performance. En outre, lorsque les sujets étaient re-testés suite à une nuit complète de sommeil, ceux ayant dormi 60 à 90 minutes pendant la journée ne démontraient qu'une hausse additionnelle minime, mais ceux du groupe sans sieste affichaient une augmentation considérable de leur performance. Ces résultats concordent avec ceux de Walker et al. (2003b) et soulignent à nouveau l'importance du premier épisode de sommeil après l'apprentissage. Les résultats de Korman et al. (2006) renforcent l'effet bénéfique d'une sieste de 90 minutes sur la consolidation d'une séquence motrice, mais cette fois en montrant que les deux formes de consolidation observées dans la littérature (résistance à l'interférence et émergence de gains différés), sont fonctionnellement liées, et toutes deux affectées par le sommeil. Ainsi, dans cette étude, l'apprentissage d'une séquence interférente deux heures après l'apprentissage d'une première séquence de mouvements de doigts a empêché l'expression de gains différés. Toutefois, une sieste effectuée après le premier apprentissage renversait cet effet d'interférence, et les gains spontanés s'exprimaient comme prévu 24 heures plus tard. Enfin, Backhaus & Junghanns (2006) ont aussi trouvé une consolidation plus efficace à une tâche de dessins miroir suite à une sieste d'environ 45 minutes, en comparaison avec une période équivalente d'éveil.

Toujours via une comparaison des effets du sommeil et du passage du temps sur la performance, d'autres études ont permis d'avancer que les répercussions bénéfiques du sommeil dans la consolidation de la mémoire procédurale motrice ne sont pas inconditionnelles. Des travaux réalisés par Robertson, Pascual-Leone, & Press (2004) ont en effet précisé que cette relation pouvait être modifiée en fonction de la nature implicite ou explicite de l'apprentissage. Ainsi, des gains de performance spécifiques au sommeil survenaient uniquement lorsque la tâche était acquise sous des conditions explicites (mais non implicites), c'est-à-dire lorsque les sujets

apprenaient la séquence de façon intentionnelle. Aucune consolidation de cette tâche ne s'opérait suite à un intervalle de temps sans sommeil pendant la journée. Dans cette étude, les améliorations différées suite au sommeil corrélaient avec le nombre de minutes de sommeil non-REM. De façon similaire, les données de Fischer et al. (2006) ont indiqué que suite au sommeil, seules les connaissances explicites (ordre des items de la séquence évalué dans une tâche subséquente de génération) développées au cours de l'apprentissage implicite d'une tâche de temps de réaction sérielle étaient augmentées. Le passage du temps pendant la journée n'entraînait pas ce type de consolidation. Par ailleurs, la vitesse d'exécution des mouvements de doigts reflétant l'apprentissage implicite demeurait inchangée au re-test, que l'intervalle entre l'entraînement et le re-test soit constitué de sommeil ou d'éveil diurne. Ces résultats appuient l'idée selon laquelle le sommeil serait surtout bénéfique à la consolidation de composantes explicites de l'apprentissage.

En somme, plusieurs études qui ont comparé le rôle du sommeil et du simple passage du temps soutiennent l'hypothèse selon laquelle le sommeil est nécessaire à la consolidation de divers paramètres associés aux habiletés motrices.

4.4. Privation de sommeil sélective ou totale suite à l'apprentissage

Dans l'investigation du lien entre le sommeil et les processus mnésiques, une approche alternative utilisée par plusieurs études consiste à induire une privation totale ou sélective après l'apprentissage, et à en évaluer les effets sur la performance subséquente. Karni et al. (1994) ont ainsi démontré qu'une perturbation sélective du sommeil REM par l'entremise d'un protocole qui consistait à réveiller les sujets dès qu'ils entraient en stade REM, n'entraînait pas, au re-test, les gains spontanés habituellement observés suite à une période de sommeil. Puisque l'altération du sommeil profond ne changeait pas la performance, les auteurs ont suggéré que le processus de consolidation, actif durant le sommeil, dépendrait du sommeil REM. Les protocoles de privation de sommeil REM ont toutefois été critiqués en raison de la fragmentation de l'architecture du sommeil qu'ils produisent et en conséquence, des perturbations cognitives induites et qui interfèrent de façon non négligeable avec la performance subséquente (Vertes & Eastman, 2000). Afin de remédier à ces effets néfastes, certaines études ont présenté la session de re-test à la suite d'au moins une nuit complète de récupération (Aubrey et al., 1999; Smith & MacNeill, 1994; Stickgold et al., 2000). Smith & MacNeill (1994) ont ainsi montré qu'une privation sélective de

certaines stades de sommeil altérait la rétention d'une tâche de poursuite rotatoire évaluée une semaine après l'apprentissage initial. Les sujets étaient en fait re-testés suite à différentes formes de privation (totale, sélective du sommeil REM ou du non-REM, totale mais tardive, c'est-à-dire après quatre heures de sommeil) qui survenaient la première nuit après l'acquisition. Alors que les sujets exposés à la privation REM présentaient une bonne mémoire de la tâche, ceux soumis à une privation totale ou tardive (en fin de nuit) affichaient une performance significativement diminuée. Or, bien que la performance du groupe privé de non-REM était moindre, la détérioration n'était pas significative. Les auteurs en ont conclu que le stade 2, plutôt que le sommeil REM, était le stade bénéfique aux processus mnésiques procéduraux. Les données de Aubrey et al. (1999) ont apporté des précisions additionnelles à cet égard. Les résultats de cette étude ont montré une dissociation en fonction du sommeil REM et du stade 2 dans la performance à deux tâches procédurales motrices, l'une plus complexe que l'autre selon les auteurs. Ainsi, une privation sélective du sommeil REM entravait la performance subséquente à une tâche de dessins miroir, sans toutefois affecter celle à une simple tâche de traçage de dessins sans miroir. Le patron inverse de détérioration de la performance aux deux tâches a toutefois été obtenu suite à une privation spécifique du stade 2, suggérant une implication différente des stades de sommeil selon la complexité de la tâche.

Une relation entre le sommeil REM et les processus mnésiques procéduraux a aussi été mise en évidence par Smith & Smith (2003). Ces derniers ont ainsi rapporté que l'ingestion d'alcool juste avant l'heure du coucher entraînait une réduction de la densité des mouvements oculaires rapides. Par conséquent, la performance à une tâche de poursuite rotatoire évaluée au lever était détériorée.

Les répercussions d'une privation de sommeil REM sur l'apprentissage et/ou la consolidation ont largement été étudiées dans la littérature animale. Plusieurs données ont montré que ce type de privation réalisé après l'entraînement de tâches d'évitement entravait le processus de consolidation (Bueno et al., 1994; Guart-Masso et al., 1995; Silva et al., 2004), et selon certains auteurs, le degré de détérioration serait déterminé par le niveau de complexité de la tâche (Peigneux et al., 2001). Dans ce même ordre d'idées, Fu et al. (2007) ont démontré qu'une privation en REM était efficace pour entraîner une détérioration de la performance mnésique à une tâche indépendante de l'hippocampe (extinction de la peur), mais seulement si elle était induite immédiatement après l'apprentissage, non 6 à 12 heures plus tard. De manière

cohérente avec les données de Fu et al. (2007), d'autres ont rapporté qu'une privation différée du sommeil REM n'altérerait pas la performance mnésique (Graves et al., 2003; Smith & Rose, 1996), ce qui suggère une fenêtre temporelle critique où le sommeil REM opérerait ses effets bénéfiques (Smith, 1995; Smith, 2003). De leur côté, Datta et al. (2004) ont examiné si l'activation des ondes PGO pouvait renverser la détérioration mnésique induite par une privation de sommeil REM après l'apprentissage. Leurs résultats ont démontré qu'à l'inverse d'un groupe privé de sommeil et recevant une injection saline, les rats ayant reçu un agent générateur d'ondes PGO après l'apprentissage initial performaient adéquatement à une tâche de conditionnement aversif suite à la privation. De plus, le niveau d'activation des ondes PGO corrélait avec l'amélioration de performance lors du re-test.

Tout compte fait, les données issues des études de privation suggèrent que chez les humains, tant le stade 2 que le sommeil REM sont impliqués dans la consolidation de la mémoire procédurale motrice. Chez les animaux, il appert que les processus de consolidation de la mémoire non-déclarative sont au moins influencés par le sommeil REM.

4.5. Modifications du sommeil suite à l'apprentissage

D'autres données qui appuient un rôle bénéfique du sommeil dans la mémoire procédurale proviennent d'études qui ont examiné les possibles altérations de l'architecture du sommeil non-REM ou REM chez des sujets exposés à un apprentissage.

4.5.1. Sommeil non-REM

De fait, une hausse de l'activité à ondes lentes spécifiquement dans les régions pariétales au cours des deux premières heures de sommeil a été observée en conséquence à l'apprentissage préalable d'une tâche d'adaptation visuomotrice (Huber et al., 2004). Les sujets qui démontraient la plus grande augmentation de l'activité à ondes lentes dans le cortex pariétal étaient ceux qui affichaient le niveau de consolidation le plus élevé suite au sommeil, tel que démontré par une corrélation positive élevée entre ces deux variables. Récemment, une autre étude a mis en lumière une augmentation de la densité des fuseaux de sommeil et de la durée de stade 2 après un entraînement intense à plusieurs tâches motrices (poursuite rotatoire, jeu d'opérations logiques, « balle dans la tasse », et dessin simple), en comparaison avec une nuit de base sans exposition à ces habiletés. Une corrélation entre la hausse de la densité des fuseaux

et le niveau global d'amélioration dans la performance à ces tâches mesurée une semaine après l'acquisition était aussi rapportée (Fogel & Smith, 2006). Pareillement, Milner, Fogel, & Cote (2006) ont trouvé que la densité des fuseaux de sommeil et l'activité en puissance sigma prédisaient la performance à une tâche motrice simple (« balle dans la tasse ») effectuée suite à une courte sieste diurne chez des sujets habitués à de telles siestes. Les modifications spécifiques aux fuseaux de sommeil après l'acquisition d'un apprentissage ont aussi été investigués chez les rongeurs (Eschenko et al., 2006). Ainsi, une hausse de la densité des fuseaux au cours des heures qui suivaient l'exposition à une tâche d'association odeur-récompense a été observée, ce qui généralise les résultats d'études préalables réalisées auprès des humains (Fogel & Smith, 2006).

4.5.2. Sommeil REM

Des modifications liées au sommeil REM ont également été observées suite à l'apprentissage (Smith, Nixon, & Nader, 2004). Ainsi, en comparaison au sommeil d'un groupe contrôle non exposé aux tâches, une hausse marquée du nombre et de la densité des mouvements oculaires rapides a été montrée après l'acquisition de tâches procédurales (tour de Hanoï et dessins miroir). Lorsque comparée à leur propre nuit de base sans apprentissage, cette hausse des paramètres liés au sommeil REM était seulement présente chez les sujets avec un quotient intellectuel élevé. Plusieurs études animales ayant évalué les modifications du sommeil suite à un apprentissage ont aussi démontré une augmentation de la quantité du sommeil REM suite à l'apprentissage. De façon plus précise, Datta (2000) a observé une hausse des ondes PGO lors des quatre premiers épisodes de sommeil REM chez des rats entraînés au préalable à une tâche d'évitement. De même, l'élévation de la densité observée entre le premier et le troisième épisode de sommeil REM était proportionnelle à l'amélioration de la performance. Dans une étude subséquente, le même groupe a montré que l'activation de ce type d'ondes (via l'injection de carbachol) augmentait de façon significative les gains de performance au re-test (Mavanji & Datta, 2003).

Bref, ces données suggèrent que l'apprentissage de tâches procédurales (ou non-déclaratives) entraîne des modifications dans l'architecture du sommeil subséquent et ce, tant chez les humains que les animaux.

4.6. Réactivation et réorganisation de l'apprentissage pendant le sommeil

Avec l'avènement de la neuro-imagerie, il a été possible d'investiguer la plasticité fonctionnelle qui s'opère dans la représentation d'un apprentissage nouvellement acquis au cours du sommeil. D'une part, quelques études ont exploré si le patron d'activité cérébrale fonctionnelle impliqué dans la pratique d'une tâche d'apprentissage pendant la journée pouvait ré-émerger lors de l'épisode de sommeil subséquent. À cet égard, une étude a démontré que les structures neuroanatomiques engagées dans le processus d'apprentissage pendant la journée étaient réactivées lors de l'épisode de sommeil suivant l'apprentissage (Maquet et al., 2000). Les auteurs ont montré, via la tomographie par émission de positons, que le nombre de régions cérébrales activées pendant la pratique d'une version adaptée d'une tâche de temps de réaction sérielle étaient, pendant le sommeil REM post-entraînement, significativement plus activées chez les sujets ayant pratiqué la tâche, en comparaison avec des contrôles non entraînés à la tâche. Les auteurs ont suggéré que les réactivations corticales pendant le sommeil REM, localisées dans l'aire prémotrice gauche et le cunéus bilatéral, pourraient refléter la consolidation des traces mnésiques associées à l'apprentissage préalable. Des analyses supplémentaires ont ainsi démontré que parmi les régions réactivées pendant le sommeil REM, l'activation du cortex prémoteur gauche était plus corrélée à l'activité de la région pré-AMS bilatérale et à l'aire pariétale postérieure gauche chez les sujets entraînés à la tâche, toujours en comparaison à ceux non entraînés (Laureys et al., 2001). Selon les auteurs, cette hausse de la connectivité fonctionnelle pendant le sommeil REM suggérerait une participation des aires réactivées dans l'optimisation d'un réseau associé à la réponse visuomotrice, expliquant par le fait même les améliorations spontanées (i.e. consolidation) observées après une nuit de sommeil chez ces sujets. Ce même groupe de chercheurs ont également montré que la réactivation des aires corticales lors du sommeil REM était liée à l'acquisition de règles probabilistes sous-jacentes à la tâche et qu'elle était proportionnelle au niveau de performance atteint à la fin de la session d'entraînement (Peigneux et al., 2003b). Ensemble, ces données suggèrent une réorganisation précoce du réseau cortical qui soutient l'apprentissage moteur à travers la pratique répétée lors de l'entraînement, et une consolidation et/ou optimisation à travers la nuit subséquente. Tel que proposé par Maquet et al. (2003a), les mécanismes cellulaires sous-jacents à la phase rapide de l'acquisition d'un apprentissage pourraient moduler les processus de consolidation qui prennent place avec le sommeil. De même, la fonction de cette réactivation pendant le sommeil pourrait

être de modifier la force des connexions synaptiques entre les neurones de régions spécifiques afin de raffiner la mémoire.

Une approche alternative utilisée dans l'investigation de la plasticité consiste à comparer les patrons d'activations cérébrales après un épisode de sommeil ou d'éveil afin de mettre en évidence la réorganisation de la représentation neuronale suite au sommeil. Les bases neuronales du phénomène de consolidation d'une tâche de séquence motrice ont ainsi été explorées par l'équipe de Walker (Walker et al., 2005a) par l'entremise de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle. Après une nuit de sommeil, en comparaison avec un intervalle diurne comparable, une hausse de l'activation a été trouvée dans le cortex M1 droit, les régions préfrontales médianes, l'hippocampe et le cervelet gauche, soit des régions pouvant supporter les efférences motrices liées à la vitesse et la précision des mouvements des doigts selon les auteurs. De plus, une réduction de la réponse hémodynamique a été identifiée dans les cortex pariétaux, l'insula gauche et les régions frontopolaires, reflétant cette fois pour les auteurs une diminution de la nécessité d'un monitoring interne. De telles modifications neuroanatomiques suite au sommeil (toujours en comparaison avec une période d'éveil) ont aussi été observées auprès de tâches perceptives (Walker et al., 2005b).

Les résultats de Maquet et al. (2003b) ont aussi montré des changements fonctionnels liés au sommeil et associés au phénomène de consolidation. Dans ce protocole, des participants étaient entraînés à une tâche de poursuite rotatoire et re-testés (pendant une session d'imagerie) trois jours plus tard. La moitié d'entre eux étaient soumis à une privation de sommeil suite à l'apprentissage. L'autre moitié, exposée au sommeil, a démontré une amélioration de la performance au re-test en plus d'une augmentation sélective de l'activation de l'aire temporale supérieure, en comparaison avec les sujets privés de sommeil. Ces données sont ainsi cohérentes avec l'hypothèse d'une influence favorable du sommeil sur la consolidation. Par l'entremise d'un design expérimental similaire mais où les participants étaient non seulement scannés lors du re-test (48 heures après l'apprentissage), mais aussi pendant la session d'entraînement initiale suite à laquelle ils étaient privés de sommeil ou non, Fischer et ses collaborateurs (2005) ont obtenu des données complémentaires. Ainsi, de façon concordante avec leurs résultats comportementaux antérieurs (Fischer et al., 2002), la nuit de sommeil, mais non celle de privation, engendrait des améliorations de performance au re-test à une tâche de séquence motrice. Ce phénomène de consolidation, une fois de plus dépendant du sommeil, était

lié à une baisse d'activation au sein des aires corticales M1, prémotrices, préfrontales, avec une forte implication des régions pariétales gauches. Face à de tels résultats, il peut être conclu que le sommeil permet de réorganiser la représentation cérébrale d'un apprentissage jusqu'à une hausse de son efficacité.

Les résultats provenant de ces études d'imagerie renforcent la notion selon laquelle le sommeil est bénéfique à la consolidation de la mémoire procédurale.

4.7. Le rôle spécifique de certains stades de sommeil

Bien que le rôle bénéfique du sommeil, du moins pour certaines formes d'apprentissage, soit bien supporté, la contribution plus spécifique des divers stades de sommeil est encore disputée dans la littérature humaine. Une stratégie appropriée développée par Ekstrand et al. (1977) pour comparer l'effet du sommeil REM et du sommeil à ondes lentes consiste à comparer la performance pré (apprentissage) et post (re-test) période de sommeil placée en début ou en fin de nuit, lesquelles diffèrent respectivement en regard à la proportion des stades 3-4 et du sommeil REM. Suite à l'apprentissage d'une tâche de dessins miroir, Plihal & Born (1997) ont montré qu'un intervalle de sommeil de trois heures en fin de nuit (riche en REM) entraînait une amélioration supérieure dans la performance qu'une période équivalente d'éveil ou de sommeil insérée en début de nuit. Ces résultats suggèrent que le sommeil REM, mais non à ondes lentes joue un rôle particulier dans la consolidation de la mémoire procédurale motrice. Des évidences additionnelles supportent l'idée selon laquelle le sommeil profond est peu impliqué dans la consolidation de ce type de mémoire. Ainsi, des études ont montré qu'à l'inverse des effets observés sur les tâches de mémoire déclarative, les altérations dans la neurophysiologie du sommeil à ondes lentes (hausse ou baisse de la quantité) engendrées par l'injection d'agents pharmacologiques ou l'induction d'oscillations lentes (0.75 Hz) par la stimulation transcrânienne, ne s'accompagnaient pas d'effets sur la consolidation de la mémoire procédurale (Gais & Born, 2004b; Marshall et al., 2004, 2006). Les travaux réalisés par Tucker et al. (2006) ont confirmé cette hypothèse et ont généralisé les résultats au sommeil diurne en indiquant qu'une sieste constituée uniquement de sommeil non-REM n'entraînait aucun gain de performance supplémentaire à une tâche de dessins miroir, en comparaison avec une période d'éveil. Huber et al. (2004) ont toutefois présenté des résultats à l'encontre des données précédentes. Bien que leur étude était spécifique au sommeil à ondes lentes et n'investiguait pas le sommeil REM ou les

marqueurs du stade 2, une corrélation positive significative a été observée entre le niveau de consolidation d'une tâche procédurale et la quantité d'augmentation de l'activité à ondes lentes survenue en conséquence à l'apprentissage.

Plusieurs études, dont la majorité des résultats ont été présentés au sein des précédentes sections, supportent l'hypothèse initialement mise en évidence par les travaux de Plihal & Born (1997), à savoir que le sommeil REM joue un rôle clé dans la consolidation de la mémoire procédurale motrice (Fischer et al., 2002; Karni et al., 1994; Maquet et al., 2000; Smith & Smith, 2003). En contrepartie, d'autres investigations mettent plutôt l'emphase sur l'importance du stade 2 (Walker et al., 2002; Smith & MacNeill, 1994, Nader & Smith, 2003) et plus récemment, des fuseaux de sommeil (Fogel & Smith, 2006; Milner, Fogel, & Cote, 2006).

4.8. Mécanismes physiologiques du sommeil impliqués dans la consolidation

Les chercheurs en sommeil se sont inspirés de la littérature émergente sur les mécanismes cellulaires et moléculaires de la plasticité cérébrale afin d'étudier les mécanismes qui pourraient rallier les activités neuronales propres au sommeil, à la modulation synaptique de la consolidation. À partir des données issues de ces études cellulaires/moléculaires, les fuseaux de sommeil et les ondes PGO ont entre autres été proposés comme deux possibles régulateurs électrophysiologiques de la plasticité qui s'opère pendant le sommeil. D'autres données supportent les hypothèses que le sommeil favorise l'expression de gènes associés à la plasticité, et que les fluctuations neurochimiques pendant le sommeil ont des répercussions sur la consolidation mnésique.

4.8.1. Fuseaux de sommeil

Les fuseaux de sommeil sont de brèves oscillations synchrones propagées à travers les fibres thalamo-corticales et générées par les inhibitions cycliques en provenance du noyau réticulé du thalamus (Steriade, 1993; pour une revue, voir Steriade, 2006). Une hausse des fuseaux est observée à travers les cycles de sommeil, avec une densité maximale vers la seconde moitié de nuit (De Gennaro, Ferrara, & Bertini, 2000). Deux sortes de fuseaux ont été décrites chez les humains; les fuseaux lents (< 13 Hz) qui prédominent au sein des aires frontales, et les fuseaux rapides (> 13 Hz) davantage présents dans les régions centro-pariétales (De Gennaro & Ferrara, 2003). De plus, la prépondérance de cet événement phasique varie

considérablement entre les individus (De Gennaro, Ferrara, & Bertini, 2000), mais demeure stable à travers les nuits chez une même personne (Gaillard & Blois, 1981).

Il a été proposé que les décharges neuronales associées aux oscillations des fuseaux généreraient les effets de dépolarisation sur les projections corticales nécessaires à l'induction de la potentialisation synaptique (Soderling & Derkach, 2000; pour une revue, voir Sejnowski & Destexhe, 2000; Benington & Frank, 2003; Steriade & Timofeev, 2003a, 2003b). Ainsi, en conséquence aux fuseaux, une entrée massive de calcium surviendrait dans les cellules pyramidales du cortex cérébral, un déclencheur reconnu de la cascade intracellulaire qui potentialise l'efficacité synaptique. De fait, Rosanova & Ulrich (2005) ont démontré que l'induction de patrons de décharge neuronale typiques aux fuseaux (bouffées répétitives d'environ 10 Hz) *in vivo* chez le chat était efficace pour induire la PLT dans les neurones pyramidaux *in vitro*.

4.8.2. Ondes PGO

Les événements phasiques typiques au sommeil REM, telles les ondes endogènes PGO qui procurent une bouffée de stimuli (300-500 Hz) à travers le réseaux neuronaux, enclencheraient aussi une entrée de calcium conduisant à la PLT (pour une revue exhaustive, voir Datta, 2006; Datta & Patterson, 2003).

4.8.3. Neurochimie et expression génétique

Enfin, les fluctuations dans les concentrations acétylcholinergiques et aminergiques au cours des divers stades de sommeil pourraient également influencer la cascade intracellulaire impliquée dans la plasticité synaptique. Graves, Pack, & Abel (2001) ont en effet postulé un rôle de plasticité associé à l'élévation cholinergique pendant le sommeil REM à travers l'activation de certains récepteurs (ex. muscarine), ce qui enclencherait la cascade liée aux protéines kinases et ainsi, l'expression de gènes importants pour la PLT. De même, les données de Cirelli & Tononi (2004) suggèrent que l'inactivité du système noradrénergique lors du sommeil joue un rôle permissif à l'augmentation de la synthèse protéique. D'autres travaux de cette même équipe ont démontré d'une part, que le niveau d'expression de certains gènes associés aux cellules corticales était modifié en fonction de la condition cérébrale (sommeil versus éveil), et d'autres selon la période circadienne (de façon indépendante à l'état cérébral). Ainsi, le sommeil, l'éveil, le jour et la nuit influenceraient différemment la transcription génétique. D'autre part, leurs découvertes ont indiqué que les gènes qui se transcrivent de façon plus marquée pendant le

sommeil étaient impliqués dans des processus plastiques différents de ceux dont la transcription est bonifiée pendant l'éveil. Alors que les gènes qui s'expriment davantage pendant l'éveil seraient impliqués dans l'initiation de la PLT selon les auteurs (ex. BDNF, Arc), ceux qui sont régulés à la hausse au cours du sommeil joueraient un rôle dans le maintien à plus long terme de la PLT, telles les protéines CaMKIV (Cirelli, Guttierrez, & Ttononi, 2004; Cirelli & Ttononi, 2000a; 2000b; pour une revue, voir Ttononi & Cirelli, 2001; Cirelli, 2005, 2006).

Bien que les études précédentes en faveur de l'expression de gènes liés à la plasticité pendant le sommeil ont été effectuées en l'absence de paradigmes d'apprentissage, de telles évidences dans le sommeil non-REM aussi bien que REM après l'apprentissage de tâches sont disponibles pour la mémoire dépendante de l'hippocampe chez les rongeurs (McDermott et al., 2003; Kim et al., 2005; pour une revue, voir Pavlides & Ribeiro, 2003; Ribeiro & Nicolelis, 2004). Chez les humains, des manipulations cholinergiques au cours du sommeil se sont avérées efficaces pour affecter la consolidation subséquente d'une tâche déclarative apprise au préalable (Gais & Born, 2004b; Power, 2004).

De même, une hausse de l'Ach via un inhibiteur de l'acétylcholinestérase pendant le sommeil REM a initié des effets bénéfiques sur la consolidation d'une tâche de dessins miroir chez les personnes âgées (Hornung et al., 2006). Puisqu'une privation sélective en REM n'altérait pas la performance chez un autre groupe de personnes âgées n'étant soumis à aucune manipulation du sommeil REM, les données de cette étude suggèrent que l'Ach joue un rôle clé dans le lien entre la mémoire procédurale et le sommeil REM, du moins chez cette population. Puisque très peu nombreuses, des investigations additionnelles sont toutefois nécessaires afin de caractériser avec justesse les mécanismes neurochimiques et la cascade intracellulaire liés au sommeil qui accompagnent les tâches plus spécifiques d'apprentissage procédural chez les rongeurs et les humains.

5. Consolidation de l'apprentissage d'habiletés avec le simple passage du temps

Compte tenu d'un certain manque de consensus entre les études, en plus de quelques données contradictoires, le rôle du sommeil dans la mémoire suscite encore aujourd'hui des controverses (Frank & Benington, 2006; Siegel, 2001; Vertes, 2004; Vertes & Siegel, 2005). Les études préalables supportent un rôle bénéfique du sommeil dans la formation de la mémoire procédurale. En revanche, d'autres études ont montré que cette même forme de mémoire pouvait

être consolidée en l'absence de sommeil (Cohen et al., 2005, Cohen & Robertson, 2006; Roth et al., 2005), ce qui engendre un doute à l'égard de l'hypothèse de la nécessité exclusive du sommeil pour la consolidation. Par exemple, par l'entremise d'une tâche procédurale de nature auditive (identification de syllabes), Roth et al. (2005) ont rapporté des gains significatifs dans la performance qui émergeaient quatre à six heures après la fin de l'expérience d'entraînement. Le passage d'un intervalle de douze heures pendant la journée était en fait aussi efficace qu'un intervalle nocturne comparable incluant au moins six heures de sommeil pour engendrer les améliorations de performance. Dans le domaine moteur, certaines études qui ont investigué l'apprentissage d'une séquence motrice par l'entremise d'un paradigme d'apprentissage implicite à l'aide de la tâche de temps de réaction sérielle (Press et al., 2005; Robertson, Pascual-Leone, & Press, 2004) ont révélé des gains différés dans la performance suite au simple passage du temps, ce qui suggère que le temps seul peut être suffisant pour consolider une habileté motrice apprise au préalable. Au sein d'une autre étude par le même groupe où les aspects de la performance basés sur le but versus sur les mouvements effectués (but : connaissance de la séquence de position des boutons-réponses, peu importe l'ordre des mouvements demandés, et vice versa) ont été dissociés, la rétention des représentations basées sur le but bénéficiaient du sommeil, alors que les améliorations liées aux mouvements se développaient seulement avec le temps diurne (Cohen et al., 2005). De façon similaire, les résultats de Tucker et al. (2006) ont indiqué que les améliorations spontanées différées à une tâche de dessins miroir étaient comparables, qu'il soit permis aux sujets de faire une sieste pendant la journée, ou non.

D'autres études qui ont investigué la consolidation de l'apprentissage procédural moteur via des paradigmes d'adaptation cinématique ou dynamique ont aussi rapporté des améliorations significatives (ou un maintien) dans la performance suite au simple passage du temps (Donchin et al., 2002; Krakauer, Ghez, & Guillard, 2005; Shadmehr & Brashers-Krug, 1997; Simard, dissertation doctorale citée dans Doyon & Benali, 2005). De fait, des observations issues de notre laboratoire ont montré qu'une période de latence diurne d'au moins six heures était suffisante pour induire une hausse de la performance à une tâche d'adaptation visuomotrice (Simard, dissertation doctorale). De même, Shadmehr & Brashers-Krug (1997) ont quant à eux rapporté qu'une tâche motrice dans laquelle il était requis de s'adapter à une perturbation mécanique via un champ de force était consolidée à travers un intervalle d'environ cinq heures et demie.

Problématique

Depuis les dernières décennies, une accumulation de données supportent un rôle bénéfique du sommeil dans la consolidation des habiletés. Toutefois, les données issues des études exposées dans la précédente section suggèrent que le sommeil n'est pas nécessaire pour engager la consolidation dans toutes les formes de mémoire procédurale motrice. La sensibilité du processus de consolidation aux effets du sommeil pourrait dépendre, par exemple, de la nature du modèle interne à apprendre et en conséquence, des réseaux neuronaux recrutés par le processus de consolidation. Les paradigmes de séquence et d'adaptation motrice sont connus pour leur dissociation fonctionnelle en ce qui a trait aux substrats neuronaux impliqués dans l'apprentissage (pour une revue, voir Doyon & Ungerleider, 2002; Doyon, Penhune, & Ungerleider, 2003; Doyon & Benali, 2005). Cette dissociation neuroanatomique pourrait avoir une influence non négligeable sur l'expression de la consolidation en fonction du sommeil et du temps. Par opposition aux paradigmes d'apprentissage de séquence motrice, peu d'études se sont attardées à comparer la contribution du sommeil et du simple passage du temps sur la consolidation de tâches d'adaptation motrice.

D'autre part, en dépit du fait que la relation entre le sommeil et certaines formes de mémoire procédurale motrice (ex. apprentissage de séquences motrices) soit aujourd'hui mieux qualifiée grâce à une multitude d'études comportementales (Fischer et al., 2006; Korman et al., 2003; Kuriyama, Stickgold, & Walker, 2004; Walker et al., 2003b), il existe encore un manque de consensus eu égard au rôle plus spécifique des divers stades de sommeil. Certaines études supportent l'hypothèse que le sommeil REM est requis pour une consolidation efficace de la mémoire procédurale (Maquet et al., 2000; Smith, Nixon, & Nader, 2004), alors que d'autres soulignent plutôt l'importance du sommeil non-REM, incluant le stade 2 et les fuseaux de sommeil (pour une revue, voir Nader & Smith, 2003). Une étude a aussi démontré une relation entre le sommeil à ondes lentes et la consolidation de l'apprentissage moteur (Huber et al., 2004). De plus, parmi les études antérieures qui se sont intéressées à la consolidation des habiletés motrices en fonction du sommeil, plusieurs d'entre elles appuient leurs conclusions sur les résultats obtenus à partir d'analyses corrélationnelles entre les paramètres PSG du sommeil et les mesures de consolidation (Cohen et al., 2005; Walker et al., 2002; Fischer et al., 2002). En d'autres termes, peu d'études ont investigué si des marqueurs appartenant à la microarchitecture

du sommeil pouvaient être de façon plus spécifique associés à la consolidation. Par ailleurs, celles qui ont effectué ce genre d'analyses ne se sont pas attardées au processus de consolidation en soi, mais à l'apprentissage moteur en général (Fogel & Smith, 2006), ou n'ont investigué qu'une partie du sommeil seulement (Huber et al., 2004). Il appert donc que investigations additionnelles soient nécessaires afin de mieux cerner l'ensemble de ces enjeux.

Les données présentées au sein des deux articles de la présente thèse sont issues d'un programme de recherche plus large constitué d'un design expérimental dans lequel des participants étaient assignés à l'une des quatre conditions expérimentales suivantes : 1- sommeil - tâche d'opposition doigts-pouce en séquence; 2- passage du temps - tâche d'opposition doigts-pouce en séquence; 3- sommeil - tâche d'adaptation visuomotrice; 4- passage du temps - tâche d'adaptation visuomotrice. Ce type de design nous a permis de comparer les répercussions du sommeil et du simple passage du temps sur la consolidation des deux formes d'apprentissage. Ainsi, alors que les sujets de la condition « sommeil » (dont le sommeil était enregistré via des mesures PSG) étaient entraînés à l'une ou l'autre des tâches motrices dans la soirée et re-testés 12 heures plus tard en matinée, ceux de la condition « passage du temps » étaient exposés à l'acquisition de la tâche en matinée et re-testés 12 heures plus tard en soirée. Par ailleurs, les études antérieures intéressées à l'apprentissage de tâches procédurales motrices n'ont pas considéré la possibilité que les modifications du sommeil suite à l'apprentissage de ces habiletés pouvaient être dues à la seule activité motrice générée par la tâche, non spécifiques à l'apprentissage et/ou à la consolidation. Afin de clarifier cette éventualité, les participants des quatre groupes sont revenus pour un deuxième séjour au laboratoire. Au cours de cette seconde visite, chacun d'entre eux était une fois de plus entraîné en soirée ou en matinée et re-testé 12 heures plus tard, mais à une tâche motrice contrôle planifiée pour solliciter le même type d'activité motrice que la tâche expérimentale (séquence ou adaptation motrice) à laquelle elle était appariée. Toutefois, aucun apprentissage ni consolidation n'était anticipé dans ces tâches contrôles. Les deux séjours, contrebalancés, étaient séparés de sept jours.

Objectifs et hypothèses

L'objectif général de cette thèse est ainsi d'évaluer la contribution du sommeil (et de ses marqueurs) et du simple passage du temps dans la consolidation de l'apprentissage d'habiletés motrices, mesurée en terme d'améliorations spontanées après un délai sans pratique.

De façon plus précise, par l'entremise d'analyses sur les données comportementales (apprentissage et consolidation) obtenues dans les quatre conditions expérimentales, nous cherchions à comparer les répercussions d'une nuit de sommeil et d'une période d'éveil sur la consolidation subséquente de deux formes différentes d'habiletés motrices; l'une qui mesure l'acquisition d'une nouvelle séquence de mouvements de doigts, et l'autre l'adaptation à une perturbation visuomotrice. Les résultats de ces analyses font l'objet du premier article de la présente thèse.

En guise d'hypothèses, une différence dans les patrons de consolidation des deux formes d'apprentissage en fonction de la condition cérébrale imposée suite à l'acquisition de la tâche (sommeil versus temps) était attendue. En fait, nous prédisions qu'un simple intervalle de temps sans sommeil serait suffisant pour consolider la tâche d'adaptation visuomotrice. Nous avons anticipé que suite au sommeil, le niveau de consolidation serait comparable à celui associé au passage du temps pour cette tâche. À l'inverse, nous avons émis l'hypothèse que le sommeil serait obligatoire pour engager la consolidation de la tâche de séquence motrice, alors qu'aucune amélioration additionnelle significative dans la performance à cette tâche n'était attendue après le passage du temps.

À la suite des résultats obtenus à partir de ces premières investigations, nous avons entrepris d'autres analyses afin d'explorer les paramètres physiologiques du sommeil impliqués dans la consolidation de la tâche de séquence motrice, connue pour être dépendante du sommeil. Ainsi, par l'entremise de techniques d'investigation de la microarchitecture du sommeil (analyses quantifiées de l'EEG, comptage des fuseaux de sommeil) et d'analyses statistiques sur les paramètres PSG (quantité de chaque stade de sommeil, etc.), nous cherchions à quantifier les possibles différences entre le sommeil suite à la tâche de séquence motrice dans laquelle des gains différés avaient été démontrés, et le sommeil après la tâche motrice contrôle. Un autre objectif était d'explorer, par l'entremise d'analyses corrélationnelles, la relation entre les caractéristiques du sommeil et les mesures de consolidation.

À la lumière des études préalables dans ce domaine, plusieurs hypothèses ont été émises. Nous prédisions qu'en comparaison avec le sommeil survenant après la tâche motrice contrôle, après la tâche de séquence motrice : 1- certains paramètres de l'EEG, soit la quantité de stade 2 et de sommeil REM, seraient plus élevés; 2- le sommeil non-REM montrerait une plus grande activité en puissance spectrale dans les fréquences delta et sigma, de même qu'une durée et une quantité plus élevée de fuseaux de sommeil. Des corrélations positives significatives étaient aussi prévues, soit entre le niveau de gains différés (consolidation) dans la performance à la tâche de séquence motrice suite au sommeil et : 1- les modifications dans la microarchitecture du sommeil, 2- la quantité de stade 2 et de sommeil REM.

Les résultats de ces investigations sont regroupés au sein du deuxième article de la présente thèse.

Chapitre II
Partie expérimentale

Article 1

Distinctive Roles of Sleep and Simple Passage of Time on Consolidation of Motor Sequence and Visuomotor Adaptation Learning

Amélie Morin, Julie Carrier, Valérie Dostie, Abdallah Hadj Tahar, Maria Korman, Habib Benali, Avi Karni, Leslie G. Ungerleider, and Julien Doyon

Manuscrit soumis à la revue « Journal of Neuroscience »

Le 30 janvier 2007

Section: Behavioral/Systems/Cognitive Neuroscience
Senior Editor: Dr. Barry W. Connors

Distinctive Roles of Sleep and Simple Passage of Time on Consolidation of Motor Sequence and Visuomotor Adaptation Learning

Abbreviated title: Consolidation of motor skill learning

Amélie Morin^{1,2,3}; **Julie Carrier**^{1,3}; **Valérie Dostie**^{1,2,3}; **Abdallah Hadj Tahar**^{2,3}; **Maria Korman**⁵; **Habib Benali**^{2,4}; **Avi Karni**⁵; **Leslie G. Ungerleider**⁶; and **Julien Doyon**^{2,3,4,6}

¹Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, 5400 Gouin Ouest, Montreal, Quebec, Canada, H4J 1C5

²Functional Neuroimaging Unit, University of Montreal Geriatric Institute, 4565 Queen-Mary, Montreal, Quebec, Canada, H3W 1W5

³Centre de recherche en neuropsychologie et en cognition, Department of Psychology, University of Montreal, 90 Vincent d'Indy, Montreal, Quebec, Canada, H2V 2S9

⁴Unité Mixte de Recherche-S 678, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale/University of Paris 6, Centre Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

⁵Laboratory for Functional Brain Imaging and Learning Research, The Brain-Behavior Center, University of Haifa, Mt Carmel 31905, Israel

⁶Laboratory of Brain and Cognition, NIMH, NIH, Bethesda, MD, 20892, USA

Keywords: Memory consolidation; motor learning; sleep; passage of daytime; visuomotor adaptation; motor sequence

Manuscript information: The number of figures and tables is 8. The number of pages (including references and figure legends) is 27 (double space).

Corresponding author: Dr. Julien Doyon
 Functional Neuroimaging Unit
 University of Montreal Geriatric Institute
 4565 Queen-Mary
 Montreal, QC
 Canada, H3W 1W5

Acknowledgments

Support for this research was provided by the Canadian Institutes of Health Research (JD, JC, AHT and AK, HB, LGU), and by a fellowship from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (AM). The authors are grateful to Sonia Frenette, the project coordinator, to Anne Bellio and Odile Jolivet for work in developing the experimental paradigm, and to our technicians and research assistants for day-to-day study management.

ABSTRACT

Despite growing evidence supporting the role of sleep in consolidation of skill learning, increasing investigations report delayed gains in performance after the simple passage of daytime. The sensitivity to sleep effects could depend on the nature of the learning paradigm, or the neural substrate mediating the new skill. We have thus compared directly the role of sleep and simple passage of daytime on the consolidation of two different motor skills: motor sequence learning (MSL) and visuomotor adaptation (VMA). Subjects assigned to the Sleep groups were trained on either the MSL or the VMA task in the evening and were retested 12 hr later following sleep, whereas subjects in the No-sleep groups underwent a training session on either task in the morning and were then retested 12 hr later in the evening without any intervening sleep. The results demonstrated that for the MSL task, significant delayed gains occur only when a night of sleep follows the initial training session. An equivalent period of wakeful time provided no significant benefit. By contrast, the evolution of significant delayed improvement in the VMA task was not dependent on sleep, and thus the simple passage of time was sufficient to elicit consolidation. Our findings suggest that the consolidation process of MSL depends upon sleep, while that involved in VMA is triggered by the simple passage of time. We propose that sleep-dependent and time-dependent consolidation processes differ, at least, according to the nature of the new skilled behaviour.

INTRODUCTION

The acquisition of new learning skills (procedural memory) is a multi-step process occurring on a time-scale of hours, days and even weeks (Korman et al., 2003; Walker et al., 2003). Indeed, skill acquisition is thought to follow distinct stages: first, a fast learning phase associated with considerable within-session improvement, and second, a slow phase in which further gains can be observed across several sessions of practice (Karni et al., 1995, 1998). Importantly, an intermediate stage of consolidation in which spontaneous increases in performance that evolve following a latent interval of more than 6 hr after the initial training session, or in which resistance to interference by a competitive experience is observed as a function of time, has also been reported for a variety of procedural tasks (e.g., Korman et al., 2003; Krakauer et al., 2005; Roth et al., 2005). During the latter process, synaptic and systemic changes in neuronal representation of learning are believed to take place, hence leading to a strengthening of the memory trace (McGaugh, 2000; Dudai, 2004).

Recent evidence has demonstrated that sleep plays a critical role in the consolidation of a variety of skills that involve the visual (Stickgold et al., 2000), auditory (Gaab et al., 2004) and motor systems (Huber et al., 2004; Fischer et al., 2002; Korman et al., 2003; Walker et al., 2002). For example, studies have shown that delayed gains in performance on a motor sequence task (Korman et al., 2003; Walker et al., 2002) are triggered after a period of sleep, but not following an equivalent period of daytime. Despite accumulating evidence supporting such a notion (see Smith et al., 2004; Rauchs et al., 2005 for reviews), an increasing number of investigations showing memory improvement in the absence of sleep are casting doubt on the exclusive sleep-dependent consolidation hypothesis. Indeed, studies examining motor sequence learning using an implicit paradigm (Press et al., 2005; Robertson et al., 2004), or distinguishing between the goal and the movement components of a motor skill (Cohen et al., 2005), have revealed delayed spontaneous increases in performance after the simple passage of daytime, suggesting that time alone may be sufficient to consolidate a previously learned skill. Others studies that investigated motor procedural learning using force-field adaptation learning have also reported delayed increases in performance after the simple passage of time (Donchin et al., 2002; Shadmehr and Brashers-Krug, 1997). Altogether, these findings suggest that sleep may not be necessary to induce consolidation in all types of procedural learning tasks. The sensitivity to the effects of sleep could

depend on the nature of the learning paradigm recruiting specific neuronal circuits mediating the new skill (Doyon and Benali, 2005).

The aim of this behavioural study was thus to compare directly the role of sleep and passage of daytime on the consolidation of two different motor skills: motor sequence learning (MSL) and kinematic visuomotor adaptation (VMA). We hypothesized that time *per se*, rather than time including sleep, would be sufficient to consolidate the VMA task, whereas sleep would be necessary to trigger consolidation of the MSL task.

MATERIALS AND METHODS

Participants

A total of 53 healthy participants aged between 20 and 30 years [mean age: 23.6 ± 2.8 years; 35 women] took part in the study. All subjects were strongly right-handed as assessed by the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971). They were assigned to either a Sleep ($n = 26$) or No-sleep ($n = 27$) condition using a quasi-random procedure in order to match subjects according to their age and gender. Seven days prior to and during the study, subjects were instructed to maintain a regular sleep schedule as determined by their preferred bedtime and wake time (± 30 min), and their compliance was verified using sleep diaries. All subjects reported to sleep between 7 and 9 hr per night, and none had any disruption of their regular sleep-wake cycle for four weeks prior their participation. Subjects who worked night shifts or who had engaged in a transmeridian trip in the three months before the study were excluded. Regular nappers and extreme evening and morning-type individuals (assessed by Morningness-Eveningness Questionnaire from Horne & Östberg, 1976) were also excluded. To be accepted in the study, participants had to be in good health, to present no obesity problem (body mass index > 27), and to report no medication intake, no sleep complaint, and no psychiatric or neurological illness. All subjects had a score lower than 4 on the short version of the Beck Depression Scale (Beck and Steer, 1987), and all women were tested in their follicular hormonal cycle. Subjects were required to be non-smokers, and were alcohol and caffeine-free at least 12 hr before each experimental session. Finally, musicians and video games players were excluded, to avoid subjects with previous expertise on both motor sequence and motor adaptation types of task. This study was approved by the Ethics Committee of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, and all

subjects provided written informed consent. They received financial compensation for their participation.

Procedure

Subjects were assigned to one of four conditions: 1) MSL task, Sleep condition (n=14, 6 men); 2) MSL task, No-sleep condition (n=13, 4 men); 3) VMA task, Sleep condition (n=13, 4 men); 4) VMA task, No-Sleep condition (n=13, 4 men). In all conditions, subjects were tested according to their habitual sleep-wake cycle. Morning sessions started two hours after their usual wake time. Experimental design is illustrated in Fig.1. Subjects in the Sleep condition began their training session on either the MSL task, or the VMA task, in the evening around 09:00 PM, and were retested on the same task 12 hr later in the morning following a night of recorded sleep. Subjects were submitted to a screening night in the sleep laboratory seven days prior to the experiment. By contrast, participants assigned to the No-sleep condition were also trained on either the MSL task, or the VMA task, but in the morning around 09:00 AM. The retesting session took place in the evening, i.e. 12 hr after the simple passage of time without sleep (see Table 1). In order to control for activities that could possibly interfere with learning (caffeine consumption, keyboard typing, etc.), subjects were asked to stay in the laboratory between the training and retest sessions, and a research assistant was present at all time. Two minutes before each testing session, the subject level of subjective alertness was assessed using a 10-cm visual analog scale (from "very sleepy" to "very alert").

Motor skill learning tasks

Motor sequence learning

A computerized version of the sequential finger-tapping task initially developed by Karni et al. (1995) was used in the present study. This task was chosen because of its well known sleep-dependent consolidation effect (Walker et al., 2002; Korman et al., 2003). Four numeric keys, disposed in an ergonomic position on a standard computer keyboard were used (with keys-to-number assignment: B[1], F[2], D[3], Z[4]). Similar to the protocol employed by Walker et al. (2002, 2003), the task consisted to repeat, as quickly and accurately as possible without looking a sequence of five finger movements using the left, non-dominant hand for a period of 30-sec. To familiarise the subjects with the sequence used, they first underwent a practice period in which the

sequence (4-1-3-2-4) was displayed on a computer screen. Visual feedback was provided after each response using green and red dots, which indicated whether the subjects had produced, respectively, a "correct" or "wrong" response. When three consecutive correct sequences were executed, the proper training session began and consisted of 12, 30-sec trials interspersed with 30-sec rest periods (total of 12 min). At retest sessions 12 hr post-training, subjects were required to perform five 30-sec trials of the same sequence, again separated by 30-sec rest periods. On each trial during training and retest sessions, subjects first heard an auditory signal, and were instructed to continuously tap the sequence until given a "stop" signal. No visual feedback was provided.

The computer recorded each key-press response. The number of correctly typed sequences per 30-sec trial was thus scored, hence allowing us to calculate an average speed for each trial across subjects. The number of error made relative to the correct sequences per 30-sec trial (accuracy) was also recorded and used as another dependent variable.

Visuomotor adaptation

Kinematic visuomotor adaptation was measured using a computer-generated eight-target tracking task. In this task, subjects were required to use a joystick with their right (dominant) hand in order to move a cursor to a target following an elliptical trajectory instead of a straight line. Target reaching on each trial was achieved using an "Inverted mode" in which the relation between movements of the joystick and direction of the cursor was inverted by 180°, such that moving the joystick to the right and up caused the cursor to move to the left and down. On each trial, a starting point represented by a white square (1.5 cm in diameter), and a small green-square cursor (0.2 cm²) superimposed on the starting point were displayed at the center of the screen. At the same time, both a square target (1.5 cm in diameter) located 10 cm away from the starting point, and a curved line (0.2 cm in thickness; 3 cm of radius) joining the starting point and the target were presented on the screen. On each trial, the target appeared in one of eight locations situated 45° apart around the center, thus producing a regular circular shape. In order to prevent anticipation of the next movement, targets were displayed in a random order. Subjects were instructed to reach each target as quickly as possible, while following the elliptical trajectory as accurately as possible. They had a 2500 ms time limit to reach each target, and had to keep the cursor on target for a period of 100 ms. Successful trials were indicated by a color change of the target (from red to blue). After each trial (2500 ms time limit), the target disappeared and

subjects had to move the cursor back to its original position with the joystick. To familiarise the subjects with the apparatus at the beginning of the training session, they were first asked to perform 16 trials in the "Direct mode" (no 180° rotation), followed by another 16 trials in the "Inverted mode". The training session consisted of 10 blocks of 64 trials each, for a total of approximately 40 minutes of practice, whereas the retest session was composed of only five blocks of 64 trials. Between each block, subjects were allowed to take a pause, if needed.

Performance on the VMA task was assessed using a performance index measuring both speed and precision of the subject's movement when reaching targets. This performance index (PI) varied between 0 and 1 (1 being a perfect score) and was calculated for each trial and then averaged for each block using this formula:

$$PI = [\text{success} * e^{-(DS/S)*(TT-500)/2500\text{ms}}]$$

where "DS" represents the difference (in term of number of pixels) between the trajectory traced by the subject and the proposed trajectory, "S" is the proposed trajectory, "TT" is the total time taken by the subject to reach the target and "2500 ms" is the maximum time allowed to reach the target. Successful and failed trials were given a value of 1 and 0, respectively.

Statistical analysis

For the MSL and VMA tasks, the extent of learning in the initial training session was statistically measured using repeated measures ANOVAs (group [Sleep/No-sleep] X block). Post-hoc paired t-tests comparing the first and the last block of trials were also carried out to look at learning efficiency. In both tasks, values from the final three trials of the training session and the first three trials from the retest session were averaged together as post-training and retest scores, respectively, and were used to measure the consolidation effect. Motor consolidation was then assessed using two factors (group [Sleep/No-sleep] X session [post-training/retest scores]) ANOVAs. Post-hoc paired and unpaired t-tests on the post-training and retest scores as well as on the percentage of consolidation were also performed for each group. A p value < 0.05 was considered significant. Two participants in the MSL task (one in the Sleep and one in the No-sleep group) showed no learning during the initial training session, and were thus excluded from the statistical analysis.

RESULTS

Initial training session

Motor sequence learning

The extent of learning from the first to the 12th block of trials revealed no significant difference between Sleep and No-sleep groups (effect of group: $F_{(1, 24)} = 0.04$, $p = 0.84$; group X block interaction effect: $F_{(11, 253)} = 0.57$, $p = 0.86$), hence suggesting that the subsequent pattern of results reflecting consolidation did not result from possible circadian effects. By contrast, the effect of block was highly significant ($F_{(11, 253)} = 34.6$, $p < 0.0000$), showing an increase of performance over the 12 blocks of practice in both groups. Across the initial training session, a 72 % increase in performance speed was obtained from block 1 to block 12 (11.4 to 19.6 sequences/blocks; $t_{(12)} = -6.02$, $p < 0.0001$) in the Sleep group, while the No-sleep group showed a similar improvement of 63% (12.08 to 19.7 sequences/blocks; $t_{(11)} = -10.04$, $p < 0.00001$). Moreover, both groups of subjects showed asymptotic performance at the end of the training session, as no improvement in performance speed was observed in the last four blocks of practice ($F_{(3, 36)} = 0.67$, $p = 0.58$ for the Sleep group; $F_{(3, 33)} = 2.05$, $p = 0.13$ for the No-sleep group) (see Fig. 2a). In addition, although not significant, the results revealed an increase in accuracy from 0.2 to 0.08 errors/sequence for the Sleep group ($t_{(12)} = 1.38$, $p = 0.19$) and from 0.12 to 0.06 for the No-sleep group ($t_{(11)} = 1.03$, $p = 0.32$).

Visuomotor adaptation

A similar pattern of results was found in the VMA task. No significant difference in the learning curve was observed between subjects trained in the morning (No-sleep group) or in the evening (Sleep group) (effect of group: $F_{(1, 24)} = 1.91$, $p = 0.18$; group X block interaction effect: $F_{(9, 216)} = 1.7119$, $p = 0.09$). The effect of block, however, was highly significant ($F_{(9, 216)} = 22.03$, $p < 0.0000$), revealing an enhancement in performance over the 10 blocks of practice. During the training session, the performance index improved by 25% from Block 1 to Block 10 (0.75 to 0.87; $t_{(12)} = -6.11$, $p = 0.00005$) in the Sleep group, and by 16% (0.68 to 0.86; $t_{(12)} = -3.82$, $p = 0.002$) in the No-sleep group. In both groups, asymptotic performance was also reached at the end of the training session, as demonstrated by the absence of improvement on the performance index in the last four blocks of practice ($F_{(3, 36)} = 0.84$, $p = 0.48$ for the No-sleep group; $F_{(3, 36)} = 2.57$, $p = 0.07$ for the Sleep group) (see Fig. 2b).

Consolidation effects over sleep and over passage of time

Motor sequence learning

Only the Sleep group showed significant delayed gains at retest (compared to the post-training score) as measured by the number of correct sequences in 30-sec blocks ($F_{(1, 23)} = 10.36$, $p = 0.004$, for the interaction effect). Indeed, post-hoc t-tests showed that when subjects were retested following a night of sleep, performance speed increased significantly by 14% (± 2.2), i.e. from 19.5 to 22.1 sequences/trial ($t_{(12)} = -6.43$, $p < 0.0001$). By contrast, after 12 hr of daytime, subjects showed a non-significant 2% (± 2.8) improvement in performance speed at retest from 19.3 to 19.7 sequence/trials ($t_{(11)} = -0.70$, $p = 0.50$). Significant differences between the Sleep and No-sleep groups in the percentage of improvement in performance speed at retest confirmed the exclusive effect of sleep on consolidation for this type of motor skill ($t_{(23)} = 2.84$, $p = 0.009$) (see Fig. 3a). Importantly, no learning effect was observed between trials for both groups in the retest sessions. The subjects' performance in the three blocks of the retest session did not differ with respect to the number of correct sequences in a 30-sec trial ($F_{(2, 24)} = 1.53$, $p = 0.24$ for the Sleep group; $F_{(1, 22)} = 0.74$, $p = 0.49$ for the No-sleep group). Finally, there was a non-significant trend toward an improvement in accuracy in the Sleep group only (group X session interaction effect: $F_{(1, 23)} = 3.48$, $p = 0.07$), as post-hoc t-tests revealed a nearly significant reduction of 50% in error rate for the Sleep group ($t_{(12)} = 2.14$, $p = 0.05$), but not for the No-sleep group ($t_{(11)} = -0.63$, $p = 0.54$), which showed a non-significant increase of 18% in error rate (see Fig. 3b).

Visuomotor adaptation

Compared to post-training scores, similar significant delayed gains (measured with the performance index) were observed at retest in both the No-sleep and Sleep groups as there was no significant effect of group ($F_{(1, 24)} = 0.84$, $p = 0.37$), nor any group X session interaction effect ($F_{(1, 24)} = 0.09$, $p = 0.76$), but a significant effect of session ($F_{(1, 24)} = 29.483$, $p < 0.0001$). Post-hoc t-tests confirmed that both groups showed significant gains at retest ($t_{(12)} = -4.47$, $p < 0.001$ for Sleep group; $t_{(12)} = -3.50$, $p = 0.004$ for No-sleep group). Furthermore, there was no significant difference between the percentage of improvement on the performance index of the two groups 12 hr post-training (mean improvement = $2.2\% \pm 0.75\%$ and $2.5\% \pm 0.5\%$ for the Sleep and No-sleep group respectively; $t_{(24)} = 0.33$, $p = 0.74$), suggesting that an interval of 12 hr in the waking state was as effective as a period of (at least) 7 hr of sleep to induce delayed improvements in performance (see Fig. 4). In both groups, no evidence of within session learning was seen at

retest, as shown by the absence of difference on the performance index in the three blocks ($F_{(2, 24)} = 1.25$, $p = 0.30$ for the Sleep group; $F_{(2, 24)} = 0.46$, $p = 0.64$ for the No-sleep group).

Sleep quality and subjective alertness

Subjects assigned to the Sleep group were submitted to a polysomnographic (PSG) recording, and sleep stages were visually scored on a computer screen from the C3 derivation according to standard criteria (Rechtschaffen & Kales, 1968). No significant difference was observed in PSG parameters associated with sleep taking place following the MSL task and sleep occurring after the VMA task (Table 2) (Others results are not reported in this paper). Moreover, for both tasks, there was no significant difference in the subjective alertness reported by subjects in the Sleep and No-sleep groups when assessed two minutes before performing the training session ($t_{(23)} = 1.66$, $p = 0.11$ for the MSL task; $t_{(24)} = -0.85$, $p = 0.4$ for the VMA task), or two minutes before performing the retest session [$t_{(23)} = 1.66$, $p = 0.09$ for the MSL task; $t_{(24)} = 0.32$, $p = 0.75$ for the VMA task). Altogether, these findings thus suggest that the consolidation pattern reported above cannot be due to difference in the subject's level of vigilance.

DISCUSSION

The current study was designed to compare directly the role of sleep and passage of time on the consolidation of MSL and VMA skills. The main findings were that, in the MSL task, significant delayed gains emerged only when a night of sleep was allowed after the initial training session; an equivalent period of wakeful time provided no significant benefit. However, in the VMA task, a single training session triggered subsequent delayed gains that were not dependent on sleep. Time spent in the waking state was sufficient to elicit consolidation in this type of motor learning, as shown by similar delayed improvement in both Sleep and No-sleep groups.

Importantly, subjects reached asymptotic performance without further learning at the end of training, and there was no evidence of within-session learning at retest. This suggests that the delayed gains in performance observed in both MSL and VMA tasks were not due to the continuation of the initial learning process, but reflected rather the off-line consolidation of the memory trace. Moreover, the patterns of consolidation appeared to be independent of circadian effects on the expression of learning in the training because, in both tasks, the same magnitude of

learning was observed regardless of whether the training took place in the morning or in the evening.

The results in the MSL task replicate those from previous studies showing that a night of sleep triggers delayed gains in performance on MSL tasks, while comparable intervals of wakefulness provide no advantage (Korman et al., 2003; Walker et al., 2002). By contrast and as predicted, our results of the VMA task suggest that the sleep-dependent consolidation effect is specific to the type of motor skill acquired during training. Time alone was sufficient to elicit small, but significant off-line gains on this motor adaptation paradigm. Such findings are in line with recent observations in our laboratory (see Doyon and Benali, 2005), which have demonstrated that a latency period of 6-8 hr was enough to induce a significant performance increase in healthy control subjects performing the same kinematic adaptation task used here. They are also in agreement with those of Shadmehr and Brashers-Krug (1997) who have reported that the internal model necessary to adapt to dynamic disturbances (via a force-field applied by a robot-like arm) is consolidated over time, as well as with Donchin et al. (2002) who have found no detrimental effect of sleep deprivation on subsequent off-line performance. Although the latter studies were not specifically designed to address the role of sleep in motor consolidation, these results support the notion that the simple passage of time, but not sleep, is essential and sufficient to engage the consolidation process in motor adaptation paradigms. By contrast to these findings, however, Huber et al. (2004) have observed that delayed gains on a similar kinematic adaptation task occurred only when a night of sleep was allowed after the training. The source of such a divergent finding is unclear, but it may be related to the nature of the training protocol. For instance, in the Huber's study four incremental steps of rotation were imposed during training of the target reaching task, whereas in the current study, the rotation angle was kept constant across blocks of practice, hence possibly influencing the level of performance reached at the end of training and the subsequent process of consolidation. Nevertheless, this discrepancy between studies suggests that the role of sleep in memory consolidation of motor adaptation tasks may depend on more subtle aspects of the task, such as the nature of the internal model to be learned.

Although differences in the pattern of results with the MSL and VMA paradigms suggest that, as hypothesized, sleep does not have the same influence on the consolidation process in all forms of motor skills, the reasons for such behavioural dissociation still remain conjectural. First, Robertson's findings (2004) revealed that sleep only contributes to off-line gains when subjects

are aware of the motor skill they have to learn. Accordingly, it is possible that differences in explicit and implicit characteristics between the MSL and VMA tasks have contributed to the distinctive expression of the off-line increases in performance during the sleep and time periods. In fact, the explicit system (awareness) was crucial for the acquisition of our MSL task as subjects were told what the sequence was prior to training. In contrast, it has been shown that the acquisition of a kinematic visuomotor adaptation task is independent of explicit/cognitive strategies (Mazzoni and Krakauer, 2006). Consequently, even if in the VMA task, subjects realized that the relationship between the cursor and joystick was inverted, and became aware of their enhanced skill, the motor commands of the internal model needed to be learned in this task was more implicit in nature. This could thus explain why sleep was not required to consolidate this form of adaptation.

An alternative hypothesis relates to the fact that MSL and VMA tasks differed with respect to the level of practice provided during the initial training session. In that session, the quantity of practice was sufficient to induce asymptotic performance (based on average group data), but the absolute number of repetitions in the VMA task was greater than in the MSL task. The behavioural effects of this difference on the motor system and on the formation of the memory trace remain unknown. Nevertheless, it has been shown that the amount of skill acquired at the end of training and the time spent on the asymptotic level influence the magnitude of subsequent delayed gains (Hauptmann and Karni, 2002; Hauptmann et al., 2005; Krakauer et al., 2005). Indeed, Krakauer and colleagues (2005) have demonstrated that when the amount of initial training is doubled, increases in performance on a visuomotor task are seen at 5 min post-training, with no difference in performance at retest between this 5 min delay and that observed 24 hr later. A similar relationship between consolidation and the strength of initial learning has been described by Hauptmann and colleagues (2005), who reported that the saturation of learning within a training session constitutes a critical prerequisite for the subsequent evolution of delayed gains by the next day. Altogether, these studies thus suggest that one of the critical factors that might explain the off-line time-dependent gains in performance on our VMA task is the over-optimal amount of experience that subject were given during the training session. Further studies thus need to be carried out to explore whether over-training in the initial learning session with the MSL task would also produce off-line gains over the passage of time. Moreover, the different level of practice may explain the basic differences observed in the amount of delayed gains for MSL and VMA tasks.

Finally, another possible reason for the discrepant findings between the effects of sleep and time on consolidation of the MSL and VMA tasks concerns the functional distinction that exists between the neural substrates engaged in the learning process of these two skills (for reviews see Doyon et al., 2002, 2003). In a recent model, Doyon and colleagues (2002, 2005) have proposed that both cortico-striatal (CS) and cortico-cerebellar (CC) systems play a critical role in motor learning, but that plastic changes within these two systems depend on the learning phase, as well as on the type of motor skill acquired. This model suggests that in the fast learning phase, both MSL and VMA tasks recruit the CS and CC systems. When consolidation has occurred and subjects have reached the slow learning phase, however, the neural representation of the new motor skill is then thought to be distributed in a network of structures that involves only one of the two loops; the CS and CC systems being crucial, respectively, for the consolidation of a new motor sequence and a VMA skill. The contribution of the cerebellum to the consolidation of VMA tasks is supported by previous imaging studies (Shadmehr and Holcomb, 1997), but there is only indirect evidence for striatal contribution to the consolidation of sequential skills. In fact, Peigneux and coworkers (2003) have shown that the caudate nucleus is activated during the acquisition of a probabilistic serial reaction time task, and that the same structure is then reactivated during rapid-eye movement sleep. Based on the Doyon's model, we would hypothesize that sleep- and time-dependent consolidation effects would differ according to the neural substrates implicated in the task. Therefore, the exclusive overnight consolidation effect observed in MSL tasks would be associated with structural and functional changes within the CS system, whereas the off-line gains triggered over time in the VMA task would be mediated by similar mechanisms of plasticity in the CC loop. Although recent imaging studies have investigated functional changes in brain representation associated to off-line sleep-dependent consolidation effects of MSL tasks (Fischer et al. 2005), at present, studies have not yet investigated the effects of sleep and time on functional changes in tasks in which the cerebellum is known to be crucial for the consolidation process. Perhaps sleep is not necessary to optimize neuronal plasticity associated with consolidation in the cerebellum. Such a working hypothesis still awaits further experimental investigations.

In conclusion, the current findings deepen our understanding of motor memory consolidation by showing that off-line learning is not a single process, and time versus sleep-dependent effects may be linked to multiple aspects of the learning task. Motor consolidation

appears to be a dynamic process reflecting, at the very least, an interaction between the nature of the learning process and, possibly, its neural substrate.

REFERENCES

Beck AT, Steer RA (1987) The Beck Depression Inventory. Psychological Corporation.

Cohen DA, Pascual-Leone A, Press DZ, Robertson EM (2005) Off-line learning of motor skill memory: a double dissociation of goal and movement. *Proc Natl Acad Sci USA* 102(50):18237-18241.

Donchin O, Sawaki L, Madupu G, Cohen LG, Shadmehr R (2002) Mechanisms influencing acquisition and recall of motor memories. *J Neurophysiol* 88:2114-2123.

Doyon J, Ungerleider LG (2002) Functional anatomy of motor skill learning. In *Neuropsychology of memory*, 3rd edition (Squire LR, Schacter DL, Ed), pp225-238. New York : Guilford Press.

Doyon J, Penhune V, Ungerleider LG (2003) Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia* 41:252-262.

Doyon J, Benali H (2005) Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr Opin Neurobiol* 15(2):161-7.

Dudai Y (2004) The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu Rev Psychol* 55:51-86.

Fischer S, Hallschmid M, Elsner AL, Born J (2002) Sleep forms memory for finger skills. *Proc Natl Acad Sci USA* 99(18):11987-11991.

Fischer S, Nitschke M, Melchert UH, Erdmann C, Born J (2005) Motor memory consolidation in sleep shapes more effective neuronal representations. *J Neurosci* 25(49):11248-11255.

Gaab N, Paetzold M, Becker M, Walker MP, Schlaug G (2004) The influence of sleep on auditory learning: a behavioral study. *Neuroreport* 15(4):731-734.

Hauptmann B, Karni A (2002) From primed to learn: the saturation of repetition priming and the induction of long-term memory. *Brain Res Cogn Brain Res* 13:313-322.

Hauptmann B, Reinhart E, Brant SA, Karni A (2005) The predictive value of the levelling off of within-session performance for procedural memory consolidation. *Cogn Brain Res* 24:181-189.

Home JA, Östberg O (1976) A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 4: 97-110.

Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, Tonini G (2004) Local sleep and learning. *Nature* 430(6995):78-81.

Imamizu H, Miyauchi S, Tamada T, Sasaki Y, Takino R, Putz B, Yoshioka T, Kawato M. (2000) Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool. *Nature* 403:192-195.

Karni A, Meyer G, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG (1995) Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 377(6545):155-8.

Karni A, Meyer G, Rey-Hipolito C, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG (1998) The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 95(3):861-8.

Korman M, Raz N, Flash T, Karni A (2003) Multiple shifts in the representation of a motor sequence during the acquisition of skilled performance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(21):12492-12497.

Krakauer JW, Ghez C, Ghilardi F (2005) Adaptation to visuomotor transformations: consolidation, interference, and forgetting. *J Neurosci* 25(2):473-478.

Mazzoni P and Krakauer JW (2006) An implicit plan overrides an explicit strategy during visuomotor adaptation. *J Neurosci* 26(14):3642-3645.

McGaugh JL (2000) Memory-a century of consolidation. *Science* 287(5451):248-251.

Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9(1):97-113.

Peigneux P, Laureys S, Fuchs S, Destrebecqz A, Collette F, Delbeuck X, Phillips C, Aerts J, Del Fiore G, Degueldre C, Luxen A, Cleeremans A, Maquet P (2003) Learned material content and acquisition level modulate cerebral reactivation during posttraining rapid-eye-movements sleep. *NeuroImage* 20:125-134.

Press DZ, Casement MD, Pascual-Leone A, Robertson EM (2005) The time course of off-line motor sequence learning. *Brain Res Cogn Brain Res* 25(1):375-378.

Rauchs G, Desgranges B, Foret J, Eustache F (2005) The relationship between memory systems and sleep stages. *J Sleep Res* 14:123-140.

Robertson EM, Pascual-Leone A, Press DZ (2004) Awareness modifies the skill-learning benefits of sleep. *Curr Biol* 14:208-212.

Roth DA, Kishon-Rabin L, Kami A (2005) A latent consolidation phase in auditory identification learning: time in the no sleep state is sufficient. *Learn Mem* 12:159-164.

Shadmehr R, and Brashers-Krug T (1997) Functional stages in the formation of human long-term motor memory. *J Neurosci* 17(1):409-419.

Shadmehr R, Holcomb H.H (1997) Neural correlates of motor memory consolidation. *Science* 277:821-825.

Smith CT, Aubrey JB, Peters KR (2004) Different roles for REM and stage 2 sleep in motor learning: a proposed model. *Psychologica Belgica* 44(1/2):79-102.

Stickgold R, Whidbee D, Schirmer B, Patel V, Hobson A (2000) Visual discrimination task improvement: a multi-step process occurring during sleep. *J Cogn Neurosci* 12(2):246-254.

Walker MP, Brakefield T, Morgan A, Hobson A, Stickgold R (2002) Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron* 35:205-211.

Walker MP, Brakefield T, Seidman J, Morgan A, Hobson A, Stickgold R (2003) Sleep and the time course of motor skill learning. *Learn Mem* 10:275-284.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Experimental design. Subjects in the Sleep condition were trained in the evening on either the MSL or the VMA task, and were retested on the respective task 12 hr later in the morning after a night of sleep. In the No-sleep condition, subjects began their training session on either the MSL or the VMA task in the morning, while the retest session took place 12 hr later in the evening. Each morning session started 2 hr after usual wake time.

Figure 2. Learning progression expressed as the number of correct sequences in 30-sec trials in (A) the MSL task, and by a performance index measuring both speed and precision in (B) the VMA task. **A-B.** Level of performance is illustrated both across the initial training session and the retest session, which was performed 12 hr later after sleep for the Sleep group (filled circles) or after the simple passage for the No-sleep group (open squares). During the initial training session, no significant difference in the extent of learning was shown between the Sleep and No-sleep groups. Significant learning progression from the first to the last block was demonstrated in both groups. Moreover, asymptotic performance was achieved at the end of the training session, as revealed by the absence of difference in the last four blocks of practice. Error bars, SEM; ns, non-significant.

Figure 3. Delayed improvement (in %) at retest on the MSL task in the Sleep (filled bars) and No-sleep (hatched bars) groups for (A), the performance speed and (B) the error rate. **A.** Only subjects in the Sleep group showed significant delayed gains in performance speed at retest. A significant difference in the percentages of delayed improvement between the Sleep and No-sleep groups was observed at 12 hr post-training. **B.** A trend toward a reduction in error rate was shown in the Sleep group, but again, not in the No-sleep group. ***, $p < 0.0001$; **, $p < 0.01$; *, $p = 0.05$; error bars, SEM.

Figure 4. Delayed improvement (in %) on the performance index at retest on the VMA task in the Sleep (filled bars) and No-sleep (hatched bars) groups. Both groups showed significant delayed gains at retest. No significant difference in the percentages of delayed improvement was found between the two groups at 12 hr post-training. **, $p < 0.01$; error bars, SEM; ns, non-significant.

Table 1. Average wake, bedtime, and testing times in the four experimental conditions.

	Visuomotor adaptation task		Motor sequence learning task	
	Sleep condition, Mean (SD)	No-sleep condition, Mean (SD)	Sleep condition, Mean (SD)	No-sleep condition, Mean (SD)
Wake time	07:21 AM (0:41)	07:13 AM(0:45)	07:39 AM (0:48)	07:20 AM (0:46)
Bedtime	11:17 PM (0:40)	11:04 PM (0:50)	11:30 PM (0:47)	11:12 PM (0:59)
Training time	09:21 PM (0:41)	09:13 AM (0:45)	09:39 PM (0:48)	09:20 AM (0:46)
Retest time	09:21 AM (0:41)	09:13 PM (0:45)	09:39 AM (0:48)	09:20 PM (0:46)

Table 2. PSG parameters of the sleep condition for both tasks.

	Visuomotor adaptation task, Mean (SD)	Motor sequence learning task, Mean (SD)
Sleep latency (min) *	11.1 (8.3)	9.5 (7.6)
REM latency (min)*	85 (27.3)	90.9 (41.2)
Total sleep time (min)	440.1 (51)	447.6 (25.8)
Sleep efficiency (%)*	94.3 (5.1)	93.9 (2.7)
Stage 1 (min)	22.7 (10.3)	24.7 (11.4)
Stage 2 (min)	272 (41.9)	281 (28.8)
Stage 3-4 (min)	40.2 (27.4)	36.8 (25.7)
REM sleep (min)	105.2 (15.8)	105.1 (22.6)

* Log transformation [Log 10(variable)] performed before analysis
 All *p* values from t-test are nonsignificant ($p > 0.3$)

Fig. 1

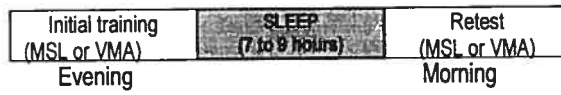
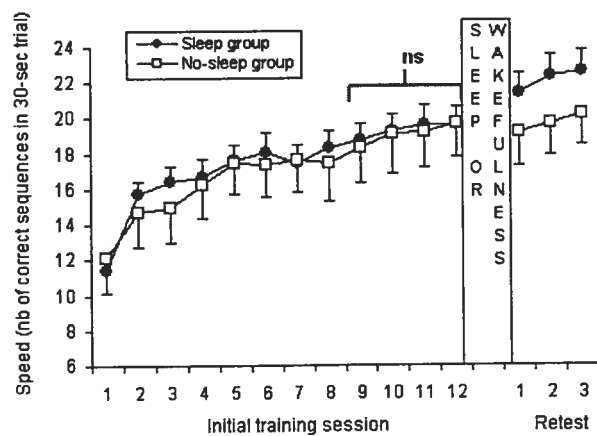
Sleep condition**No-sleep condition**

Fig. 2

A



B

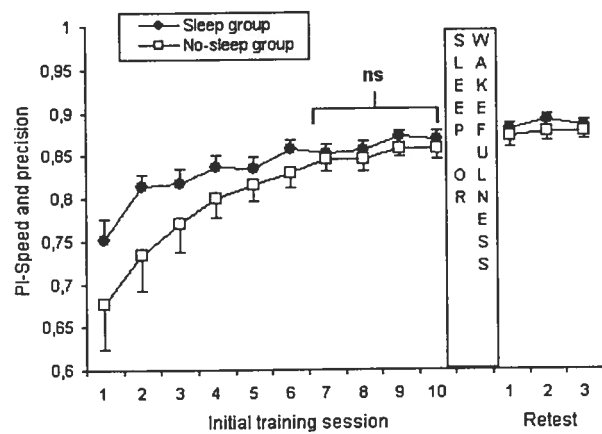
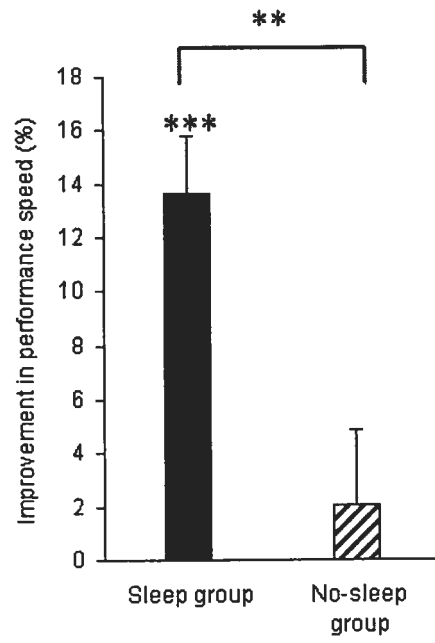


Fig. 3

A



B

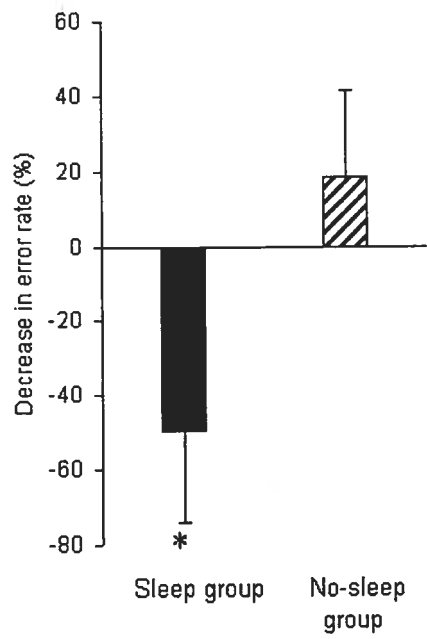
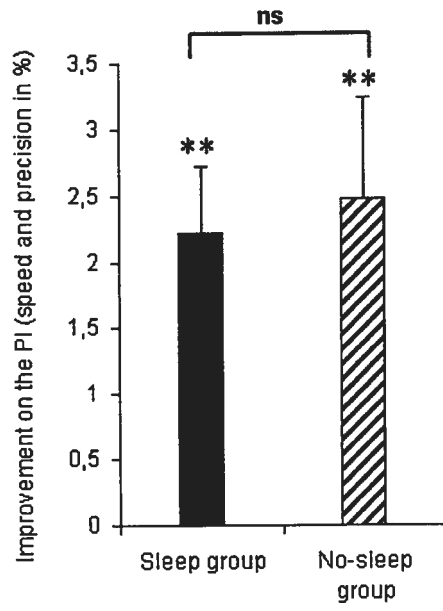


Fig. 4



Article 2

Motor Sequence Learning Increases Sleep Spindles and Fast Frequencies in Post-training Sleep

Amélie Morin, Julien Doyon, Valérie Dostie, Abdallah Hadj Tahar, Maria Korman, Habib Benali, Avi Karni, Leslie G. Ungerleider, et Julie Carrier.

Manuscrit qui sera soumis à la revue « Sleep »

Motor Sequence Learning Increases Sleep Spindles and Fast Frequencies in Post-training Sleep

Amélie Morin, MPs^{1,2,3}; Julien Doyon, PhD^{2,3,4,6}; Valérie Dostie, BSc^{1,2,3}; Abdallah Hadj Tahar, PhD^{2,3}; Maria Korman, PhD⁵; Habib Benali, PhD^{2,4}; Avi Karni, PhD⁵; Leslie G. Ungerleider, PhD⁶; Julie Carrier, PhD^{1,2,3}

¹Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques, Laboratoire de chronobiologie, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, 5400 Gouin West, Montreal, Quebec, Canada, H4J 1C5

²Functional Neuroimaging Unit, University of Montreal Geriatric Institute, 4565 Queen-Mary, Montreal, Quebec, Canada, H3W 1W5

³Centre de recherche en neuropsychologie et en cognition, Department of Psychology, University of Montreal, 90 Vincent d'Indy, Montreal, Quebec, Canada, H2V 2S9

⁴Unité Mixte de Recherche-S 678, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale/University of Paris 6, Centre Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France

⁵Laboratory for Functional Brain Imaging and Learning Research, The Brain-Behavior Center, University of Haifa, Mt Carmel 31905, Israel

⁶Laboratory of Brain and Cognition, NIMH, NIH, Bethesda, MD, 20892, USA

Running head: Motor sequence learning and fast frequencies during sleep

Disclosure statement: No significant financial interest or other relationship to disclose

(Title: 81 characters; Abstract: 251 words; Main text: 4399 words;
40 References; 2 Tables; 8 Figures)

Corresponding author: Julie Carrier, PhD

Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
5400 Gouin Blvd. W.
Montreal, Quebec
Canada, H4J 1C5
Tel: 514-338-2222 ext. 3124
Fax: 514-338-2531



ABSTRACT

Study Objectives: To investigate polysomnographic (PSG) sleep and non-rapid eye movement (NREM) sleep characteristics, including sleep spindles and spectral activity involved in offline consolidation of a motor sequence learning task.

Design: Counterbalanced within-subject design.

Setting: Three weekly visits to the sleep laboratory.

Participants: Fourteen healthy participants aged between 20 and 30 years (eight women).

Interventions: Motor sequence learning (MSL) task or motor control (CTRL) task before sleep.

Measurements and Results: Subjects were trained on either the MSL or CTRL task in the evening and retested 12 hours later the following morning on the same task after a night of PSG sleep recording. Total number and duration of sleep spindles and spectral power between 0.5 and 24 Hz were quantified during NREM sleep. After performing the MSL task, subjects exhibited a large increase in number and duration of sleep spindles compared to after the CTRL task. Delayed (offline) performance gains in the MSL task were correlated with higher number and longer duration of sleep spindles. Higher sigma and beta spectral power during the post-training night's sleep were also observed after the MSL task.

Conclusions: These results provide evidence that sleep spindles are involved in the offline consolidation of a new sequence of finger movements known to be sleep-dependent. Moreover, they expand on prior findings by showing that changes in NREM sleep following motor learning are specific to consolidation (and learning), and not to non-specific motor activity. Finally, these data demonstrate, for the first time, higher fast rhythms (beta frequencies) during sleep after motor learning.

Key words: Motor sequence learning, memory consolidation, sleep, sleep spindles, spectral analysis

INTRODUCTION

The beneficial role of sleep in motor memory consolidation has been well documented. For example, ample evidence indicates that consolidation of a newly learned sequence of movements, defined as a spontaneous (offline) improvement in performance that emerges in the absence of any further practice, is sleep-dependent.¹⁻³ Indeed, our group⁴ and others have demonstrated that delayed gains on a sequential finger-tapping task are triggered only after a night of sleep, whereas a comparable interval without sleep provides no additional benefit.

Despite the accumulating evidence in support of sleep-dependent motor skill consolidation, there is still no consensus with respect to the sleep stages that are preferentially involved in this memory phase (for reviews, see⁵⁻⁶). Several studies support the hypothesis that post-training rapid eye movement (REM) sleep is required for efficient motor skill consolidation.^{1,7-10} Yet other recent investigations have emphasized the importance of NREM sleep, including slow-wave¹¹ and Stage 2 sleep (for reviews, see^{6,12}). For example, Huber and colleagues¹¹ have shown that slow-wave activity in the parietal areas during post-training sleep increases following practice on a visuomotor adaptation task, while others have reported that memory on a simple motor skill (i.e. the rotary pursuit task) is vulnerable to Stage 2 sleep deprivation but not to REM sleep loss.¹³ Finally, Walker and colleagues³ demonstrated that improved overnight performance on a motor sequence learning task is associated with the amount of Stage 2 sleep in the last quarter of the night.

There has been increasing attention on the possible contribution of sleep spindles to memory processes.¹⁴⁻¹⁸ Spindles are an essential feature of Stage 2 sleep that also appear throughout the depolarizing phase of slow-wave sleep oscillation. Generated by reticular thalamic neurons, they constitute synchronous waveforms that propagate in the thalamocortical loop (for a review, see¹⁹). They are therefore thought to provide the conditions for synaptic changes²⁰ and to elicit long-term potentiation,²¹ a cellular mechanism known to be involved in learning.²² Recently, in a study on motor procedural learning, increased density of sleep spindles and duration of Stage 2 sleep following intensive training on several motor skills (including ball-n-cup, rotor pursuit, direct tracing and logic operation game) were reported.²³ Interestingly, the authors found a correlation between increased spindle density and overall task performance improvement. Despite these findings, however, sleep spindle activity could not be related to the offline consolidation process *per se*, since the training and retest sessions were conducted one week apart. Moreover,

since no motor control condition was presented, changes in sleep architecture following motor skills acquisition could be associated with non-specific motor activity generated by the tasks themselves.

In summary, the electroencephalographic (EEG) characteristics of post-training NREM sleep involved in sleep-dependent motor consolidation remain largely unknown. Thus, the present study aimed to identify the sleep characteristics underlying offline motor memory consolidation. In particular, we sought to compare NREM sleep—including sleep spindles and spectral power activity—following a motor sequence learning task known to result in significant overnight delayed gains⁴ and after training on a motor control task involving equivalent motor activity but with no expected learning or consolidation. We predicted that sleep following motor sequence learning (MSL) would show higher spectral activity—especially in delta and sigma frequencies bins—and greater number of sleep spindles than in sleep after the motor control task (CTRL).

METHODS

Participants

A total of 14 healthy participants aged between 20 and 30 years (mean age: 23.6 ± 3.2 years; 8 women) took part in this study. All subjects were strongly right-handed, as assessed by the Edinburgh Handedness Inventory.²⁴ All subjects also reported sleeping regularly for between 7 and 9 hours per night. Participants reported using no medications, had no significant medical or sleep complaints, and no psychiatric or neurological illness. All subjects had a body mass index below 27. Extreme evening- and morning-type individuals, regular nappers, and smokers were excluded. Each participant underwent a PSG screening night at the sleep laboratory seven days prior to testing to confirm the absence of sleep disorders. Presence of sleep disturbances such as < 85% sleep efficiency, > 30 minutes sleep latency, sleep apnea, hypopnea, or periodic leg movements (> 5 events per hour) were also used as exclusion criteria. All subjects scored below 4 on the short version of the Beck Depression Scale,²⁵ and all women were tested in the follicular phase of the menstrual cycle. Subjects who worked night shifts or who had gone on a transmeridian trip within three months prior to the study were excluded. Finally, musicians were excluded so as to avoid subjects with previous experience on motor sequence tasks. Subjects were required not to consume alcohol or caffeine for at least 12 hours prior to each testing. This study was approved by the Ethics Committee at the *Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal*, and all

subjects signed an informed consent form. Subjects received financial compensation for their participation.

Procedure

Seven days prior to and during the study, subjects were instructed to maintain a regular sleep schedule and adhere to their preferred bedtime and wake time (± 30 minutes). Adherence was verified by sleep diaries. The research protocol was then scheduled according to the subject's habitual sleep-wake cycle. After an adaptation/screening night, subjects came to the sleep laboratory for two visits one week apart. The two motor tasks (MSL and CTRL) were administered in counterbalanced order across the two visits. Subjects were required to arrive at the laboratory by 7:00 p.m. At around 9:00 p.m. (mean time: $9:39 \pm 0:48$), the EEG recording electrodes were applied and subjects were trained on either the MSL or CTRL task. A retest session on the respective motor task was conducted 12 hours later, in the morning following a night of PSG sleep recording. Morning sessions began two hours after the subject's habitual wake time, as determined by the sleep diaries (mean time: $9:39 \pm 0:48$).

Motor tasks

A computerized version of the sequential finger-tapping task initially developed by Karni et al.²⁶ was used in the present study to measure motor sequence learning. This task was chosen because it shows robust sleep-dependent consolidation effects.²⁻³ Four numeric keys arranged ergonomically on a standard computer keyboard were used (key-to-number assignment: B[1], F[2], D[3], Z[4]). Subjects were asked to repeat an explicitly known sequence of five finger movements using the left, non-dominant hand. Introductory trials were used to familiarize subjects with the sequence, in which the sequence (4-1-3-2-4) was displayed on a computer screen. Visual feedback was provided after each response using green and red dots to indicate whether subjects had respectively produced "correct" or "wrong" responses. Once three consecutive correct sequences were executed, the introductory block ended and subjects got ready for the training session. The training session consisted of twelve blocks of 30-sec trials. With no visual feedback, subjects had to repeat the sequence as quickly and accurately as possible. Trial blocks were separated by 30-sec rest periods, for total training session duration of 12 minutes. In the retest session, subjects were required to perform five 30-sec blocks of the same sequence with 30-sec

rest periods between blocks. For each block, subjects were given an audible "Start" signal. They then continuously tapped the sequence until they heard the "Stop" signal. No visual feedback was provided during the retest session either.

A CTRL task was also administered to control for non-specific motor activity, using the same four numeric keys placed ergonomically on a standard computer keyboard. Unlike the sequence task, subjects were instructed to press the response key corresponding to a number (1 to 4) displayed on the computer screen. Numbers were presented in random order. Subjects had to respond as quickly and accurately as possible using the fingers of the left hand (non-dominant). Once the subject responded (correctly or not), the screen stimulus was replaced by the next one. No practice session was provided prior to training. The training session in this condition again consisted of twelve 30-sec trials with 30-sec rest periods between trials (12 minutes duration total), while the retest comprised five 30-sec trials with 30-sec rest periods between trials.

Key-press responses were recorded on both tasks. The number of correctly typed sequences (or the number of correct responses on the CTRL task) per 30-sec trial block and average speed per block were calculated. Proportion of errors to correct sequences (or correct responses) per 30-sec block (accuracy) was also recorded and used as a dependent variable.

Polysomnographic recording

EEG electrodes were applied to the subject's head according to the International 10-20 System, using a referential montage with linked ears, a right and left electrooculogram (EOG), and three chin electromyograms (EMG). Signals were recorded using a digital ambulatory sleep recorder (Vitaport-3 System; TEMEC Instruments, Kerkrade, Netherlands). EEG signals were filtered at 70 Hz (low pass) with 1-s time constant and digitized at a sampling rate of 256 Hz using commercial software (Colombus).

Sleep data analysis

Sleep stages were visually scored according to standard criteria and modified to 20-sec epochs²⁷ using an EEG layout (C3 derivation) displayed on a computer screen (Luna, Stellate System, Montreal, Canada). Sleep spindles were visually identified in epochs scored as NREM sleep (Stages 1, 2, 3, and 4) at sites FZ, CZ, and PZ by an experienced technician who was unaware of the nature of the study. Criteria for sleep spindle detection included 12–16 Hz

frequency, 0.5–2.5 sec duration, and fusiform (waxing and waning amplitude) with typical spindle morphology. Total number and duration (sec) of sleep spindles were calculated by sleep episode tier.

Spectral ($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$) analyses were performed on PF1, PF2, F3, F4, FZ, C3, C4, CZ, P3, P4, PZ, O1, O2, and OZ (linked ears) during NREM sleep (excluding Stage 1) using a commercial software package (Harmonie, Stellate System, Montreal, Canada) to compute fast Fourier transforms on 4-sec epochs with a cosine-window tapering and a spectral resolution of 0.25 Hz. EMG artifacts were automatically detected and excluded from analysis.²⁸ Further artifacts were eliminated by visual inspection. Artifact-containing epochs were regarded as missing data in order to preserve sleep continuity. Five 4-sec spectral epochs were averaged to maintain correspondence with the 20-sec sleep scoring windows. Spectral activity was then averaged for the entire night of sleep²⁹ and analyses were performed per 1 Hz frequency bin ranging from 1.0 to 24.0 Hz (identified by their lower boundary value), and between 0.5 and 1.0 Hz.

Statistical analysis

For each motor task, the amount of learning during the initial training session was evaluated using paired t-tests to compare performances between the first and last practice blocks. For each motor task, one-way analyses of variance (ANOVAs) with repeated measures on performance at each block were used to assess when asymptotic performance was reached during training. Values from the final three trials of the training session and the first three trials of the retest session were averaged as post-training and retest scores, respectively. Memory consolidation was then assessed using paired t-tests (Post-training/Retest scores). A p value < 0.05 was considered significant.

PSG parameters (including sleep spindles) and spectral data that did not distribute normally (Shapiro-Wilk's W test) were log transformed for statistical analysis. Paired t-tests were used to compare differences in PSG sleep parameters after practicing the MSL and CTRL tasks. Total number and duration of sleep spindles per sleep episode tier were analyzed using 3-way ANOVAs for repeated measures (Task x Tier of sleep x Derivation). Contrast analysis was used to detect significant interactions. Degrees of freedom were corrected (Huynh-Feldt) for sphericity of variables with more than two levels, although original degrees of freedom are reported. All-night NREM spectral EEGs activity was assessed using two-way ANOVAs for repeated measures

(Task x Midline derivation) on each 1-Hz bin. In view of the multiple comparisons, significance level was set at 0.01 for these analyses. Two-way ANOVAs for repeated measures (Task x Hemisphere) were also carried out for all-night NREM sleep to examine hemispheric differences across topographic regions. To explore possible relationships between delayed performance gains and sleep, Pearson product-moment correlations were carried out between overnight gains in the MSL task and sleep changes (spindles, spectral power at 13-Hz, and beta band) between the MSL and CTRL tasks. One participant in the MSL task showed no learning progress in the initial training session and was excluded from all statistical analyses. Another subject was excluded from the sleep analyses because he did not attend the second visit (CTRL task) at the laboratory.

RESULTS

Behavioral measures

Initial training session

Learning curves for the MSL and the CTRL tasks are illustrated in Figures 1A and 1B. In the initial learning session, a 72% improvement in performance speed was seen from block 1 to block 12 in the MSL task (11.4 to 19.6 sequences/block; $t_{(12)} = -6.02$, $p < 0.0001$), while a small yet significant 19% improvement was observed in the CTRL task (35 to 41 correct responses/block; $t_{(11)} = -4.64$, $p < 0.001$). It should be noted, however, that asymptotic performance at the end of the training session was reached faster in the CTRL than the MSL task, as demonstrated by the absence of performance speed improvement in the last eight practice blocks of the CTRL task ($F_{(7, 77)} = 1.13$, $p = 0.35$), in contrast to the last four blocks of the MSL task ($F_{(3, 36)} = 0.67$, $p = 0.58$).

Consolidation effects

As illustrated in Figure 2A, when subjects were retested on the MSL task following a night of sleep, performance speed spontaneously improved by a significant 14% (± 2.2). Indeed, paired t-tests showed a significant delayed gain at retest (compared to the post-training score), as measured by the number of correct sequences in 30-sec blocks ($t_{(12)} = -6.43$, $p < 0.0001$). A 4% (± 1.8) gain in the number of correct responses was also observed at retest on the CTRL task ($t_{(11)} = -2.68$, $p = 0.02$) (see Figure 2B). No learning effect was observed on either task between trials in the retest sessions. Indeed, performance did not differ significantly between the three

retest blocks ($F_{(2, 24)} = 1.53$, $p = 0.24$ for the MSL task; $F_{(2, 22)} = 2.45$, $p = 0.1$ for the CTRL task). Moreover, there was a trend toward improved accuracy after the night of sleep on the MSL task only, revealed by a nearly significant 50% reduction in error rate on the MSL ($t_{(12)} = 2.14$, $p = 0.05$) but not the CTRL task ($t_{(11)} = 0.35$, $p = 0.73$) in the paired t-test. Finally, effect size analyses revealed greater significance of delayed improvement in performance speed in the MSL ($d = 2.54$) than the CTRL ($d = 1.39$) task.

Sleep quality

As depicted in Table 1, PSG parameters—sleep latency, sleep efficiency, total sleep time, and amount of sleep stages—showed no significant differences following training on both MSL and CTRL tasks.

Sleep spindles in post-training NREM sleep

A highly significant Task x Tier of sleep interaction was observed for both total number ($F_{(2, 66)} = 25.64$, $p < 0.000001$) and duration ($F_{(2, 64)} = 14.47$, $p < 0.00001$) of sleep spindles. Contrast analyses revealed that, compared to the CTRL task, number and duration of sleep spindles after training on the MSL task were significantly higher in all three sleep tiers (all p values < 0.001). As shown in Figure 3A, the difference between MSL and CTRL nights in the total number of sleep spindles was smaller in the last sleep tier than in the first and second tiers. As illustrated in Figure 3B, the difference between MSL and CTRL nights in the duration of sleep spindles was larger in the second tier, followed by the third and first tiers, respectively. Total number and duration of sleep spindles increased across all three sleep tiers ($F_{(2, 66)} = 41.85$ for total number, $F_{(2, 66)} = 88.44$ for duration; all p values < 0.000001 for the main effect of Tier of sleep). Finally, the total number of sleep spindles presented a centroparietal prevalence ($F_{(2, 33)} = 4.1$, $p = 0.03$ for the main Derivation effect). No significant interaction (Derivation x Task) was found.

As shown in Figure 4, we found a positive correlation between delayed gains in performance speed on the MSL task and increase (%) in total number of sleep spindles in the last tier of post-training sleep at site CZ ($r = 0.63$, $p = 0.03$). Overnight gain was also correlated with increased (%) duration of sleep spindles in the first sleep tier at site CZ ($r = 0.61$, $p = 0.04$). Finally, a trend toward a correlation between overnight gain and increase in total number of sleep

spindles (%) in the first ($r = 0.54$, $p = 0.07$) and last tier ($r = 0.56$, $p = 0.06$) of post-training sleep at site FZ was observed. Similar analyses revealed no correlations between sleep and delayed gains on the CTRL task.

EEG spectral power in post-training NREM sleep

As illustrated in Figure 5, spectral power during post-training sleep was significantly higher after the MSL than the CTRL task at 13 Hz and in the 18–20 Hz range (Task main effects; $F_{(1,43)} \leq 8.31$, all p values ≤ 0.01). No significant interaction (Task x Midline derivation) was found for any of the frequency bins.

Since tasks were executed with the left hand, we also explored potential hemispheric differences (HEM: right side versus left side) at each topographic region (Prefrontal, Frontal, Central, Parietal, and Occipital) for separate frequency bins that previously showed significant Task effect (13-Hz, 18 to 20 Hz). Activity between 18 and 20 Hz was summed and defined as the beta band. Significant ANOVA results (HEM x Task) are summarized in Table 2. Only one significant Task x HEM interaction was found for the 13 Hz bin ($F_{(1,22)} = 4.74$, $p = 0.04$). In contrast to the CTRL task, higher spectral power in the parietal area in the SEQ task was observed on the right side only (P4 derivation: $p = 0.003$). Higher spectral power in the 13-Hz bin was also found in the MSL compared to the CTRL task in the prefrontal ($F_{(1,22)} = 7.54$, $p = 0.01$), frontal ($F_{(1,22)} = 9.54$, $p = 0.005$), central ($F_{(1,22)} = 8.62$, $p = 0.008$), and parietal ($F_{(1,22)} = 6.12$, $p = 0.02$) areas, but not in the occipital region. For the beta band, the main effect of Task reached significance in the central ($F_{(1,22)} = 4.45$, $p = 0.047$), parietal ($F_{(1,22)} = 12.68$, $p = 0.002$), and occipital ($F_{(1,22)} = 4.54$, $p = 0.046$) regions. A trend toward higher spectral power in the prefrontal region was also found ($F_{(1,22)} = 4.28$, $p = 0.05$). No correlations emerged between sigma (13-Hz) or beta power increases and overnight gains in the MSL task.

DISCUSSION

Compared to the CTRL task, the MSL task showed a stronger increase in the number and duration of sleep spindles in post-training sleep. Interestingly, and as might be expected, delayed (offline) gains in performance on the MSL task were correlated with higher number and longer duration of sleep spindles in the central derivation. Moreover, sigma and beta spectral power were higher in NREM sleep following the MSL task. Importantly, these changes cannot be explained by

differences in time spent in specific sleep stages, since the sleep architecture was similar after both tasks. Likewise, since we used a counterbalanced within-subject design, sleep modifications are unlikely to be attributable to inter-individual differences or a night effect. Overall, these results provide the first evidence that sleep spindles are involved in offline consolidation of new sequence of finger movements, which is known to be sleep-dependent.^{2,4} Furthermore, our data expand on prior findings by demonstrating that changes in NREM sleep following motor learning are specific to the consolidation process and not to non-specific motor activity. Finally, these results demonstrate that beta frequencies during sleep are greater after motor learning, although they are not correlated with motor memory consolidation.

Our aim was to compare sleep after two highly comparable motor tasks involving similar motor outputs. We hypothesized that, in contrast to the MSL task, the CTRL task would not elicit an overnight consolidation effect. Surprisingly, the results revealed slow learning improvement on the CTRL task as well as small but significant offline gains in the retest session. Due to the higher gain effect on the MSL compared to the CTRL task, it seems reasonable to assume that the MSL task showed superior offline consolidation than the CTRL task. The correlations between the overnight gains seen on the MSL task only and the spindle characteristics further support the notion that the changes in spindle activity are related to the consolidation process of motor sequences. Nevertheless, these correlation results should be interpreted with caution due to the limited number of subjects in our study. Moreover, as some learning (and consolidation) took place in the CTRL task, we cannot exclude the fact that other factors linked to the nature of the two motor tasks, i.e. the level of complexity might have contributed to the overall changes in the physiological characteristics of sleep. For example, Schmidt et al.¹⁸ showed that the level of difficulty in encoding verbal material is critical for eliciting sleep spindle changes in post-training sleep. Because asymptotic performance was reached after only four practice blocks in the CTRL task, while learning progress persisted until the ninth block in the MSL task, this would suggest that the CTRL task was easier (i.e. less complex) than the MSL task. Accordingly, it is possible that the higher complexity of the MSL task influenced subsequent sleep features, which would explain why consolidation-related sleep spindle changes were seen in greater numbers and of longer duration after motor sequence learning than following the random production of finger movements.

Interestingly, the large increase in the number and duration of sleep spindles was combined with increased EEG power in the sigma frequency (13-Hz) on the MSL task, but not on the CTRL task. However, no significant correlation emerged between overnight gains in the MSL task and the sigma power changes. In contrast, Milner et al.³⁰ recently reported correlations between sigma activity and motor performance on a ball-n-cup task performed after a short nap. However, the authors only used 2-min samples from each sleep stage, a measure that is not representative of overall sleep activity. Thus, the fact that correlations were found between consolidation level and spindle activity but with no measure of sigma power suggests that these two measures may support distinct physiological mechanisms and that sigma frequency cannot be used as a reliable descriptor of sleep spindles. Indeed, the fact that spectral analyses do not distinguish between background activity and phasic events (spindle waveforms) indicates that spindle activity would be a more useful biological marker of motor consolidation than sigma activity.

Our finding of increased sleep spindles after the MSL task is consistent with previous observations in humans that spindle density increases following intensive training on simple motor tasks²³ and as a consequence of spatial³¹ or verbal^{16,18} learning. Moreover, the relationship between memory processing and spindle density has recently been demonstrated in animals; increased learning-related spindles have been reported after an odor-reward association task in rodents.³² Together, these findings support the hypothesis that learning-related activity before sleep can selectively modulate the brain activity involved in sleep spindle generation. It has been demonstrated that spindle-related spike discharges can induce long-term potentiation in neocortical cells.²¹ Based on our findings, it therefore appears that sleep spindles would be the ideal physiological mechanism to trigger the neuronal plasticity related to motor memory consolidation processes *per se*.

Compared to the CTRL task, sleep after the MSL task also revealed a significant increase in NREM spectral power in the beta band. Importantly, and similar to spindles, fast rhythmic activity is known to occur selectively over the depolarizing phase of the slow oscillations¹⁹ and to modulate plasticity.²⁰ Increased beta power during post-training NREM sleep might therefore be related to similar synaptic processes. Yet the beta augmentation could also reflect general cognitive processes related to the MSL task, since in humans, an association has been reported between fast oscillations (beta/gamma frequencies) and cognitive activity,³³⁻³⁴ and a relation has

been proposed between beta EEG activity during sleep in patients with insomnia and cognition (e.g., attention, sensory process).³⁵ Finally, with respect to motor sequence learning, beta activity during wakefulness has been linked to difficulty of transitions (i.e. level of complexity) between sequential finger movements.³⁶ As the latter study demonstrated that beta rhythm changes in EEGs occurred in the absence of motor memory load, our present findings on beta frequencies might also reflect the complexity of movements in the MSL task rather than memory process-related changes.

The absence of effect on slow-wave activity in the MSL task observed in the present study is in line with a recent study by Marshall and colleagues,³⁷ who demonstrated that sleep-associated offline performance gains in a similar procedural finger-sequence task were not increased by slow oscillation stimulation. However, it argues against the results of Huber et al.,¹¹ who found a selective increase in slow-wave activity during the night following learning of a motor adaptation skill. Although it is also possible that the small overnight gains seen after practicing the CTRL task masked changes in slow-wave activity, these discrepancies between studies suggest that the specific role of sleep stages in motor learning consolidation may be influenced by the nature of the newly learned skill.

In the present study, a spectral power increase in sigma activity in both hemispheres was observed in the prefrontal, frontal, central, and parietal regions, but not in occipital areas. These results are in accord with previous imaging studies that demonstrate the contribution of the premotor cortex, primary motor region,³⁸⁻³⁹ and superior parietal area⁴⁰ to sleep-dependent consolidation of motor sequence learning. Furthermore, our results reveal that higher sigma power changes were observed in the contralateral right parietal region after the MSL task. This pattern was also expected for the right central region, but was not in fact significant. Nevertheless, our findings are in line with those of Huber et al.,¹¹ who demonstrated sleep changes located exclusively within the parietal region following motor adaptation. They are also in accord with more recent works demonstrating a local association between sleep spindles and the type of memory task.¹⁴⁻¹⁵

In conclusion, our findings expand on the understanding of offline consolidation of motor learning and demonstrate that sleep spindle activity plays a critical role in motor memory consolidation. Beta oscillations also appear to be a relevant marker of the synaptic plasticity that

underlies cognitive processes. However, further studies are needed to investigate whether this rhythm is related to motor memory processes as well.

ACKNOWLEDGMENTS

Support for this research was provided by a grant from the Canadian Institutes of Health Research to JD, JC, AHT, AK, HB, and LGU, a CIHR scholarship to JC, and a fellowship from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada to AM. The authors are grateful to Sonia Frenette and Maryse Parenteau for technical assistance and to our research assistants for day-to-day study management.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Learning curves expressed in (A) as number of correct sequences per 30-sec block on the MSL task and in (B) as number of correct response per 30-sec block on the CTRL task. Performance level is shown across the initial training session and the retest session, which was performed 12 hours later, after sleep. (A) In the MSL task, a 72% improvement in performance speed was seen from block 1 to block 12, with asymptotic level reached in the last four blocks. (B) In the CTRL task, a 19% improvement was observed and asymptotic level was reached by the end of the training, as measured by the absence of performance speed improvement in the last eight practice blocks. Error bars, SEM; NS, Non-significant.

Figure 2. Consolidation effects. (A) In the MSL task, a significant 14% (± 2.2) in delayed gains (number of correct sequences per 30-sec block) was observed at retest compared to the post-training score. (B) In the CTRL task, a significant 4% (± 1.8) gain in the number of correct responses per 30-sec block was also observed at retest (**, $p < 0.0001$; *, $p < 0.05$; error bars, SEM).

Figure 3. (A) Total number and (B) duration (sec) of sleep spindles averaged by sleep tier. Filled bars indicate sleep following the MSL task and hatched bars represent sleep after the CTRL task. Total number and duration of sleep spindles were significantly higher across all sleep tiers (***, $p < 0.000001$; **, $p < 0.00001$; *, $p < 0.001$).

Figure 4. Pearson's correlation ($r = 0.63$, $p = 0.03$) between delayed gains in performance speed (%) on the MSL task and increases in total number of sleep spindles in the last tier of post-training sleep at the CZ derivation in sleep following the MSL task compared to the CTRL task.

Figure 5. Mean (FZ, CZ, PZ, OZ derivations) all-night spectral power in NREM sleep following the MSL task expressed relative to the values of the CTRL task. Data are averaged within each 1-Hz frequency bin identified by their lower boundary value. * Significant Task effects. Error bars, SEM.

Table 1. Means (SD) of EEG sleep parameters.

	Motor sequence learning sleep	Motor control sleep
Sleep latency (min) *	9.51 (7.7)	11.08 (10.08)
Total sleep time (min)	449.4 (26.1)	444.3 (27.5)
Sleep efficiency (%)*	93.9 (2.7)	93.8 (5.4)
Stage 1 (min) *	24.7 (11.4)	28.3 (21.2)
Stage 2 (min)	279.3 (29.3)	273.3 (25.7)
Stage 3 (min)	33.5 (20.6)	32.7 (19.7)
Stage 4 (min) *	5.28 (5.4)	5.28 (6.5)
REM sleep (min)	106.6 (22.9)	104.7 (28.3)

* indicates Log transformation [Log 10(variable)] performed before analysis. All *p* values from *t*-tests are non-significant (*p* > 0.4).

Table 2. Significant effects of Task x Hemisphere ANOVAs for spectral power in 13-Hz bin and beta band in each topographic region.

Topographic region	13-Hz				Beta band			
	Task effect		Task x HEM interaction		Task effect		Task x HEM interaction	
	F _{1,22}	p	F _{1,22}	p	F _{1,22}	p	F _{1,22}	p
Prefrontal (FP1/FP2)	7.5	0.01	--	NS	4.28	0.05	--	NS
Frontal (F3/F4)	9.54	0.005	--	NS	--	NS	--	NS
Central (C3/C4)	8.62	0.008	--	NS	4.45	0.047	--	NS
Parietal (P3/P4)	6.12	0.02	4.74	0.04	12.68	0.002	--	NS
Occipital (O1/O2)	--	NS	--	NS	4.54	0.046	--	NS

NS indicates Non-significant.

REFERENCES

1. Fischer S, Hallschmid M, Elsner AL, Born J. Sleep forms memory for finger skills. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:11987-91.
2. Korman M, Raz N, Flash T, Karni A. Multiple shifts in the representation of a motor sequence during the acquisition of skilled performance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:12492-97.
3. Walker MP, Brakefield T, Morgan A, Hobson A, Stickgold R. Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron* 2002;35:205-211.
4. Morin A, Carrier J, Dostie V, Abdallah Hadj Tahar AH, Korman M, Benali H, Karni A, Ungerleider LG, Doyon J. Distinctive Roles of Sleep and Simple Passage of Daytime on Consolidation of Motor Sequence and Visuomotor Adaptation Learning. Submitted.
5. Rauchs G, Desgranges B, Foret J, Eustache F. The relationship between memory systems and sleep stages. *J Sleep Res*, 2005;14:123-140.
6. Smith CT, Aubrey JB, Peters KR. Different roles for REM and stage 2 sleep in motor learning: a proposed model. *Psychol Belg* 2004;44:79-102.
7. Cohen DA, Pascual-Leone A, Press DZ, Robertson EM. Off-line learning of motor skill memory: a double dissociation of goal and movement. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:18237-41.
8. Maquet P, Peigneux P, Fuchs S, Petiau C, Phillips C, Aerts J, Del Fiore G, Dehuedre C, Meulemans T, Luxen A, Franck G, VanDer LM, Smith C, Cleeremans A. Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat Neurosci* 2000;3:831-36.

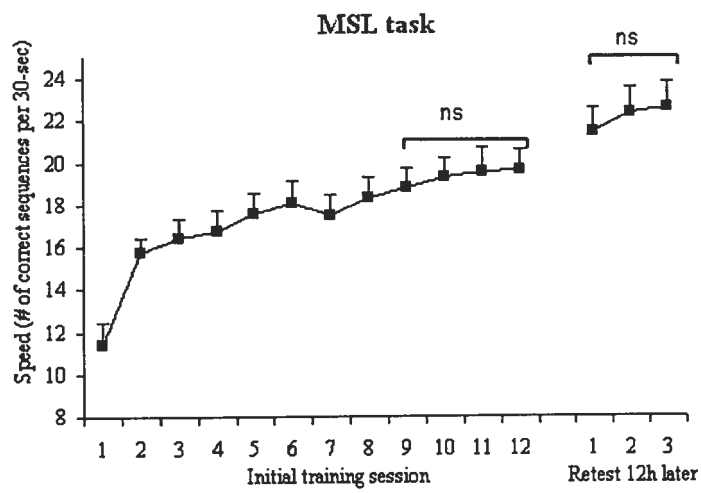
9. Plihal W, Born J. Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cog Neurosci* 1997;9:534-47.
10. Smith C, Nixon M., Nader RS. Posttraining increases in REM sleep intensity implicate REM sleep in memory processing and provide a biological marker of learning potential. *Learn Mem* 2004;11:714-19.
11. Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, Tonini G. Local sleep and learning. *Nature* 2004;430:78-81.
12. Nader R, Smith C. A role for stage 2 sleep in memory processing. In Maquet P, Smith C, Stickgold R, eds. *Sleep and Brain Plasticity*. New York: Oxford University Press; 2003:87-98.
13. Smith C, MacNeill C. Impaired motor memory for a pursuit rotor task following stage 2 sleep loss in college students. *J Sleep Res* 1994;3:206-13.
14. Clemens Z, Fabo D, Halasz P. Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience* 2005;132:529-35.
15. Clemens Z, Fabo D, Halasz P. Twenty-four hours retention of visuospatial memory correlates with the number of parietal sleep spindles. *Neurosci Lett* 2006;403:52-6.
16. Gais S, Molle M, Helms K, Born J. Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neurosci* 2002;22:6830-4.
17. Schabus M, Gruber G, Parapatics S, Sauter C, Klosch G, Anderer P, Klimesch W, Saletu B, et Zeithofer J. Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation. *Sleep* 2004;27:1479-85.

18. Schmidt C, Peigneux P, Muto V, Schenkel M, Knoblauch V, Munch M, de Quervain DJF, Wirz-Justice A, Cajochen, C. Encoding difficulty promotes postlearning changes in sleep spindle activity during napping. *J Neurosci* 2006;26:8976-82.
19. Steriade M. Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neurosci* 2006;137:1087-106.
20. Steriade M, Timofeev I. Neuronal plasticity in thalamocortical networks during sleep and waking oscillations. *Neuron* 2003;37:563-76.
21. Rosanova M, Ulrich D. Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. *J Neurosci* 2005;25:9398-405.
22. Rioult-Pedotti MS, Friedman D, Donoghue JP. Learning-induced LTP in neocortex. *Science* 2000;290:533-6.
23. Fogel SM, Smith C. Learning-dependent changes in sleep spindles and stage 2 sleep. *J Sleep Res* 2006;15:250-55.
24. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97-113.
25. Beck AT, Steer RA. *The Beck Depression Inventory*. Psychological Corporation 1987.
26. Karni A, Meyer G, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG. Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 1995;377:155-8.
27. Rechtschaffen A, Kales A. *A manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, UCLA, 1968.

28. Brunner DP, Vasco RC, Detka CS, Monahan JP, Reynolds CFI, Hupfer JD. Muscle artifacts in the sleep EEG: automated detection and effect on all-night EEG power spectra. *J Sleep Res* 1996;5:155-64.
29. Feinberg I, Floyd CT. Systematic trends across the night in human sleep cycles. *Psychophysiology* 1979;16:283-91.
30. Milner CE, Fogel SM, Cote KA. Habitual napping moderates motor performance improvements following a short daytime nap. *Biol Psychol* 2006;73:141-56.
31. Meier-Koll A, Bussmann B, Schmidt C, Neuschwander D. Walking through a maze alters the architecture of sleep. *Perc Mot Skill* 1999;88:1141-59.
32. Eschenko O, Mölle M, Born J, Sara SJ. Elevated sleep spindles density after learning or after retrieval in rats. *J Neurosci* 2006;26:12914-20.
33. Gross DW, Gotman J. Correlation of high-frequency oscillations with the sleep-wake cycle and cognitive activity in humans. *Neuroscience* 1999;94:1005-8.
34. Pulvermuller F, Lutzenberger W, Preissl H, Birbamer N. Spectral responses in the gamma-band: physiological signs of higher cognitive processes? *Neuroreport* 1995;6:2059-64.
35. Perlis ML, Merica H, Smith MT, Giles DE. Beta EEG activity and insomnia. *Sleep Med Rev* 2001;5:363-374.
36. Hummel F, Kirsammer R, Gerloff, C. Ipsilateral cortical activation during finger sequences of increasing complexity: representation of movement difficulty. *Clin Neurophysiol* 2003;114:605-13.
37. Marshall L, Helgadottir H, Mölle M, Born J. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature* 2006;44:610-3.

38. Laureys S, Peigneux P, Phillips C, Fuchs S, Degueldre C, Aerts J, Del Fiore G, Petiau C, Luxen A, Van Der Linden M, Cleeremans A, Smith C, Maquet P. Experience-dependent changes in cerebral functional connectivity during human rapid eye movement sleep. *Neuroscience* 2001;105: 521-5.
39. Walker MP, Stickgold R, Alsop D, Gaab N, Schlaug G. Sleep-dependent motor memory plasticity in the human brain. *Neuroscience* 2005;133: 911-7.
40. Fischer S, Nitschke M, Melchert UH, Erdmann C, Born J. Motor memory consolidation in sleep shapes more effective neuronal representations. *Journal of Neuroscience* 2005;25:11248-55.

Figure 1
A



B

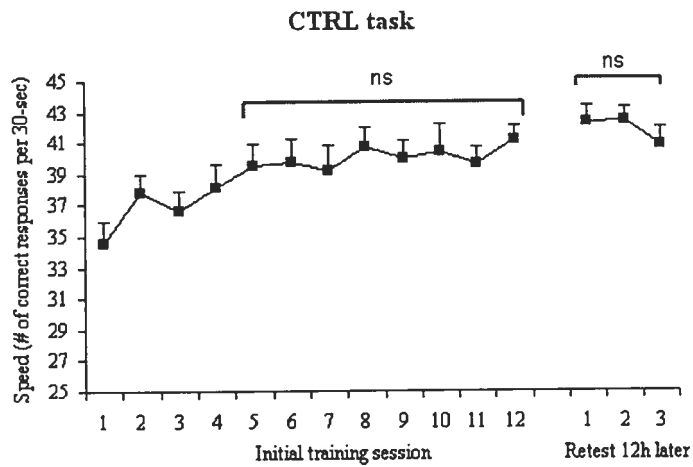
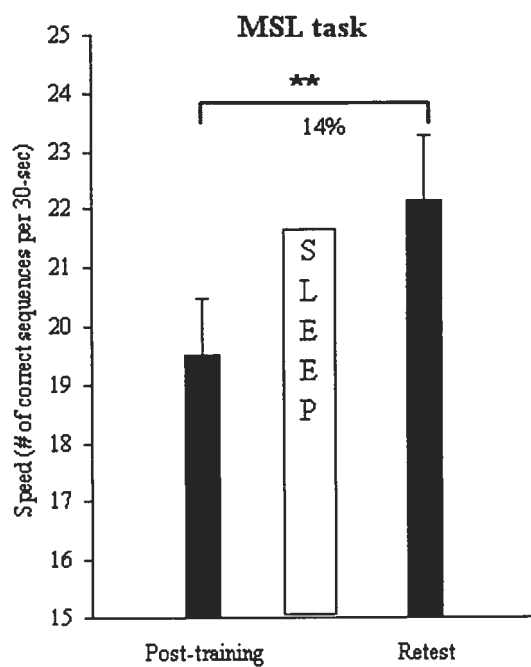


Figure 2
A

B

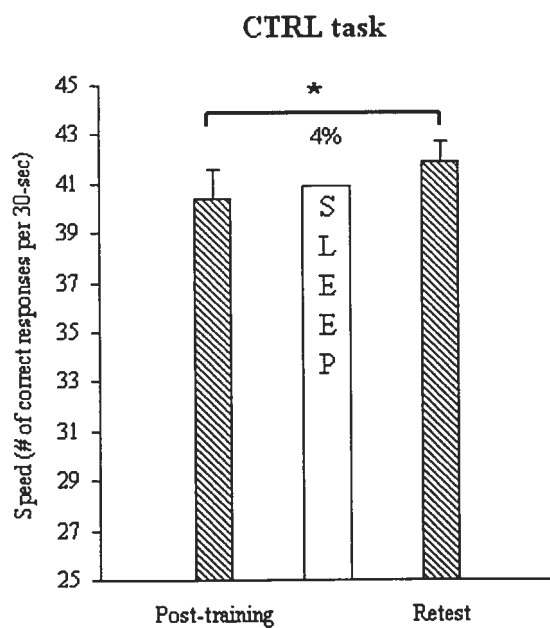
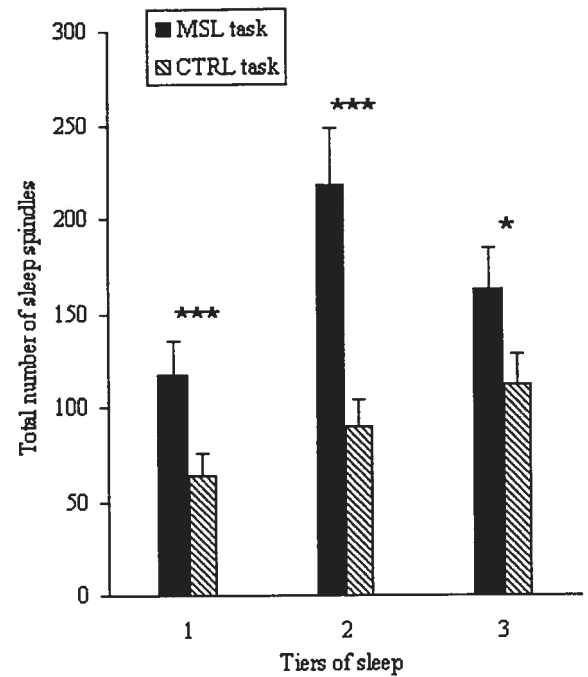


Figure 3
A



B

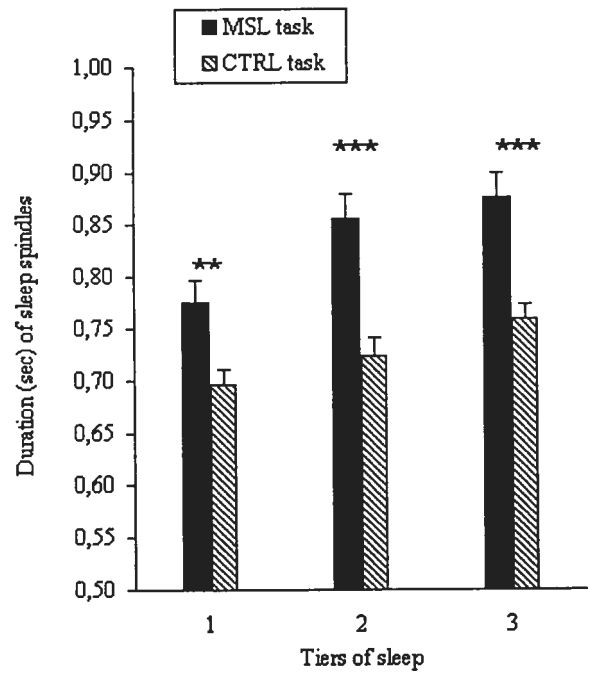


Figure 4

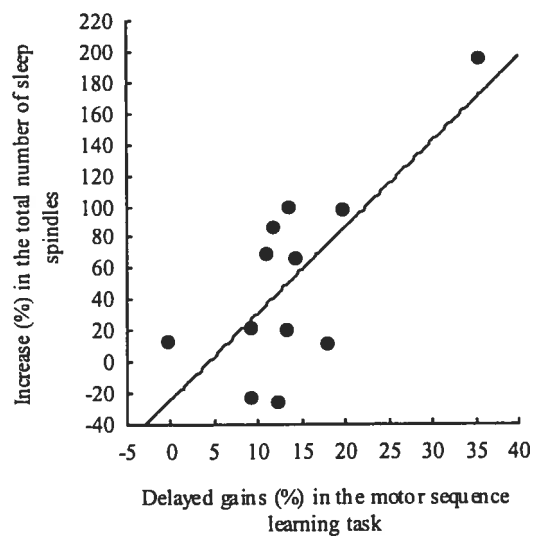
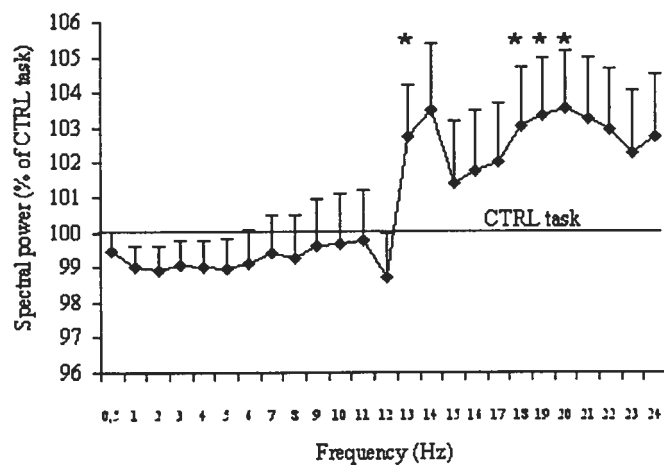


Figure 5



Chapitre III
Conclusion générale

1. Résumé des principaux résultats

De manière générale, les données comportementales démontrent une dissociation dans les patrons de consolidation de l'apprentissage d'une tâche de séquence motrice et d'une adaptation visuomotrice en fonction du sommeil et du temps. Plus précisément, en ce qui concerne la tâche de séquence motrice, des gains significatifs émergent 12 heures après l'entraînement initial, mais seulement lorsqu'une nuit de sommeil est permise après l'acquisition de la tâche. Une période équivalente au cours de la journée ne génère aucun bénéfice différé dans la performance. En revanche, dans la tâche d'adaptation visuomotrice, des améliorations différées sont enclenchées dans les premières heures suivant la session d'entraînement. À l'inverse de la tâche de séquence motrice, ces gains ne sont pas dépendants du sommeil. En fait, pour cette forme d'apprentissage, le simple passage du temps en condition éveillée est suffisant et nécessaire pour induire de la consolidation, dont le niveau est comparable à celui observé dans le groupe avec sommeil. La divergence observée eu égard aux patrons de consolidation des deux tâches se manifeste en présence d'une progression similaire de l'apprentissage dans la session initiale de pratique, que les sujets soient entraînés en matinée ou en soirée. Ainsi, les patrons de consolidation ne semblent pas résulter d'un effet des rythmes circadiens sur l'apprentissage. De plus, des résultats identiques ont été obtenus dans une autre étude de notre laboratoire ayant investigué l'effet d'une sieste diurne de 90 minutes sur la consolidation des deux mêmes tâches motrices (Korman et al., en préparation). Les données de ces travaux supplémentaires supportent donc l'hypothèse que les patrons de consolidation d'une séquence motrice et d'une adaptation visuomotrice qui s'expriment respectivement en fonction du sommeil et du temps, sont indépendants des rythmes circadiens. En somme, les résultats présentés dans le premier article de cette thèse suggèrent que les effets du sommeil sur la consolidation diffèrent selon la nature de l'apprentissage, et que le simple passage du temps est suffisant pour induire des gains spontanés, du moins dans certaines formes d'apprentissage moteur.

Suite aux analyses mettant en lumière le rôle obligatoire du sommeil pour une consolidation efficiente d'une séquence motrice, d'autres investigations ont permis d'explorer si certains marqueurs physiologiques du sommeil pouvaient être plus spécifiquement impliqués dans la consolidation de cette forme d'apprentissage. Le sommeil enregistré après l'apprentissage d'une séquence motrice a ainsi été comparé au sommeil initié après une tâche motrice contrôle où aucune consolidation n'était anticipée. À notre surprise, une légère

augmentation spontanée dans la performance à la tâche contrôle a été observée suite au sommeil. Le gain est toutefois moindre que celui obtenu à la tâche de séquence motrice, suggérant une meilleure consolidation dans cette dernière tâche. La comparaison des deux nuits de sommeil démontre une nette augmentation du nombre et de la durée des fuseaux de sommeil suite à l'acquisition de la tâche de séquence motrice. De plus, les résultats des analyses quantifiées de l'EEG réalisées sur l'ensemble du sommeil non-REM montrent une puissance spectrale significativement plus élevée dans les fréquences sigma (particulièrement le 13-Hz) et bêta (18 à 20 Hz) après la pratique de la tâche de séquence motrice (comparé au sommeil prenant place après l'entraînement à la tâche motrice contrôle). Notons que ces modifications dans les caractéristiques du sommeil se produisent en l'absence de changement au niveau des paramètres PSG. En d'autres termes, la latence et l'efficacité du sommeil, le temps total de sommeil et le nombre de minutes de chaque stade sont comparables dans les deux nuits expérimentales. Enfin, les gains de performance qui reflètent la consolidation de la séquence motrice corrélerent avec l'augmentation du nombre de fuseaux de sommeil (sur la dérivation CZ) dans le dernier tiers de sommeil. Cette même amélioration de performance est aussi corrélée avec la durée des fuseaux de sommeil dans le premier tiers de sommeil. Aucune corrélation n'est toutefois observée entre le niveau de consolidation et les modifications en puissance sigma, bêta, ni avec la quantité de stade 2 ou de sommeil REM. Ces corrélations doivent néanmoins être interprétées avec prudence étant donné le petit nombre de sujets inclus dans les analyses. Bref, les données présentées dans le second article de cette thèse suggèrent que parmi les marqueurs du sommeil non-REM, les fuseaux de sommeil semblent particulièrement impliqués dans le processus de consolidation de la tâche de séquence motrice. Enfin, nos résultats démontrent que les oscillations rapides (bêta) pendant le sommeil non-REM sont aussi augmentées après l'apprentissage de cette tâche. Il est toutefois un peu hâtif de statuer sur la source exacte de ce changement.

2. Simple passage du temps et consolidation de l'apprentissage d'une adaptation visuomotrice

La contribution du sommeil dans la consolidation des processus mnésiques est aujourd'hui bien acceptée. Bien que plusieurs études supportent un tel rôle en regard à l'apprentissage de certaines habiletés motrices (Korman et al., 2003; Fischer et al., 2002, 2005;

Maquet et al., 2000), les résultats obtenus à notre tâche d'adaptation visuomotrice suggèrent que selon le type d'habileté acquis, le sommeil n'est pas toujours nécessaire pour que s'exprime la consolidation.

La majorité des études antérieures ayant investigué la relation entre le sommeil et la mémoire procédurale motrice avait mis l'emphase sur des tâches de séquence motrice. Peu d'entre elles s'étaient intéressées au paradigme d'adaptation motrice, pourtant grandement utilisé dans le domaine de l'apprentissage moteur (pour une revue, voir Krakauer & Shadmehr, 2006). De même, dans la plupart des études sur le sommeil et la mémoire procédurale, la consolidation a été définie en terme de gains spontanés émergeant suite à un délai sans pratique, mais rarement comme étant reliée à de la résistance à l'interférence. Cette dernière mesure de consolidation est en fait surtout utilisée dans les paradigmes d'adaptation motrice. Il importe de mentionner que dans la littérature, il existe présentement une controverse en ce qui regarde la consolidation des tâches d'adaptation motrice (voir Robertson, Pascual-Leone, & Miall, 2004). Certaines études qui ont mesuré la consolidation via des paradigmes d'interférence mettent en lumière, comme nous, des patrons convaincants de consolidation (Krakauer, Ghez, & Guillard, 2005; Shadmehr & Brasher-Krug, 1997). Toutefois, d'autres n'observent pas ce phénomène (Caitness et al., 2004; Goedert & Willingham, 2002). Les recherches doivent se poursuivre afin de mieux cerner les raisons de telles incohérences. Les résultats de l'étude de Krakauer, Ghez, & Guillard (2005) suggèrent néanmoins que l'absence de consolidation (i.e. persistance de l'interférence) obtenue dans certaines études pourrait être attribuable à des effets antérogrades de la tâche interférente sur le rappel de la tâche initiale. Ainsi, une fois que ces effets sont éliminés, le phénomène de consolidation serait à nouveau observé.

Un modèle neurocognitif a récemment été suggéré afin de clarifier la nature de la contribution du sommeil dans la consolidation de la mémoire procédurale (Walker, 2005). Ce modèle, qui s'appliquerait à toutes les formes d'apprentissage moteur, distingue deux étapes dans le processus de consolidation : une première phase de stabilisation qui se développerait avec succès suite au simple passage du temps, et une seconde phase dite d'augmentation de la mémoire (« *off-line improvement* ») qui serait dépendante du sommeil. Or, à l'encontre de ce modèle, nos résultats suggèrent que le simple passage du temps peut, comme le sommeil, engendrer le phénomène d'augmentation des processus mnésiques procéduraux, du moins en ce qui concerne les tâches d'adaptation motrice. Nos données sont supportées par quelques études

qui ont aussi démontré, par l'entremise d'un paradigme de résistance à l'interférence, une consolidation efficace de tâches d'adaptation cinématique (Krakauer, Ghez, & Guillard, 2005) ou dynamique (Shadmehr & Brasher-Krug, 1997) avec le passage du temps. De plus, bien que jusqu'à ce jour, les résultats aient été plus mitigés en ce qui regarde l'observation de gains différés suite à un intervalle sans pratique dans les tâches d'adaptation motrice, nos résultats soutiennent la présence de ce phénomène dans ce paradigme d'apprentissage. Bref, nous estimons que le modèle de Walker (2005) mérite certaines précisions en regard à la nature des apprentissages moteurs et par conséquent, des circuits neuroanatomiques qui les supportent. Soulignons néanmoins que le patron de gains différés observé à notre tâche d'adaptation visuomotrice ne corrobore pas celui observé par Huber et al. (2004). Ces derniers ont en fait démontré qu'une forme similaire d'adaptation cinématique ne se consolide qu'avec le sommeil, mais non à la suite d'une période de temps sans sommeil. Des différences liées aux protocoles d'entraînement et par conséquent, aux niveaux de performance atteints à la fin des apprentissages, pourraient être responsables de telles incohérences.

Enfin, il est important de souligner le niveau de consolidation observé à notre tâche d'adaptation visuomotrice, soit 2-3 % que l'apprentissage soit suivi d'une période de sommeil ou du simple passage du temps. Ce pourcentage diffère certes considérablement avec celui observé suite au sommeil dans les tâches de séquence motrice (environ 15 %). Dans la présente étude, alors que l'apprentissage et la consolidation de la séquence motrice étaient évalués par des mesures directes (vitesse d'exécution, nombre d'erreurs), des indices indirects ont été utilisés pour mesurer la consolidation dans la tâche d'adaptation visuomotrice. De fait, dans cette tâche, les données brutes ont été transformées en un indice de performance (variant entre 0 et 1) développé à partir de la fonction exponentielle, de sorte que des petites améliorations reflètent en réalité des progrès plus importants. Ceci implique que les divergences des niveaux de consolidation observés dans les deux tâches pourraient être dues aux différences de mesures employées. Les prochaines études devraient donc utiliser des mesures directes (brutes) de la performance, lesquelles pourraient s'avérer plus représentatives des corrélats comportementaux de la consolidation.

3. Apport du sommeil et de ses stades dans la consolidation de l'apprentissage d'une séquence motrice

Les résultats de la présente thèse en ce qui concerne la tâche de séquence motrice supportent les données des études antérieures à l'effet d'une contribution importante, voire d'une nécessité du sommeil pour une consolidation efficace d'une séquence motrice (Fischer et al., 2002; Korman et al., 2003; Walker et al., 2002). Jusqu'à ce jour, plusieurs études avaient permis de mieux qualifier le rôle obligatoire du sommeil dans la consolidation de cette forme spécifique d'apprentissage. Par exemple, nous savions que le sommeil ne doit pas obligatoirement survenir tout de suite après la session initiale d'apprentissage pour engendrer des effets bénéfiques (Walker et al., 2002), mais que la première nuit de sommeil après l'apprentissage est critique au processus de consolidation (Fischer et al., 2002). Grâce à d'autres travaux, nous savions aussi que l'augmentation de la quantité de pratique dans la session d'acquisition n'influence pas la quantité de consolidation subséquente (Walker et al., 2003b), et qu'une sieste diurne de 60 à 90 minutes est efficace pour enclencher le processus de consolidation (Korman et al., 2006; Mason, 2004). Dans la littérature, il a aussi été démontré que les mouvements les plus difficiles à effectuer à la fin de l'apprentissage sont ceux qui bénéficient le plus du sommeil (Kuriyama, Stickgold, & Walker, 2004). Bref, alors que la nature de la relation entre le sommeil et la consolidation de l'apprentissage de séquences motrices ait été bien clarifiée, des questions demeuraient en ce qui concerne le rôle plus spécifique des divers stades (ou marqueurs) de sommeil. À cet égard, Walker et al., (2002) a montré une corrélation entre le niveau de consolidation et la quantité de stade 2 dans le dernier quart de nuit, alors que Fischer et al., (2002) démontraient de leur côté une corrélation entre la consolidation et la quantité de sommeil REM. Enfin, Robertson, Pascual-Leone, & Press (2004) ont plutôt obtenu une corrélation entre les gains différés et le nombre de minutes de sommeil non-REM.

Au-delà des analyses corrélationnelles entre les paramètres PSG et les mesures de consolidation dont les résultats ne font pas consensus, aucune étude n'avait encore décortiqué la microarchitecture du sommeil afin d'évaluer si certains marqueurs spécifiques des stades de sommeil pouvaient être impliqués dans la consolidation de l'apprentissage d'une séquence motrice. En ce sens, nos résultats apportent de nouvelles réponses dans la littérature. Premièrement, ils sont les premiers à suggérer que les fuseaux de sommeil, un événement typique au stade 2 qui se retrouve aussi après la phase de dépolarisation des oscillations lentes

du sommeil (Möller et al., 2002), sont impliqués dans la consolidation de l'apprentissage d'une séquence de mouvements de doigts. Fogel & Smith (2006) ont certes récemment montré, comme nous, une augmentation de la densité des fuseaux de sommeil après une session d'entraînement, et ceci plusieurs tâches motrices simples. Ainsi, des interprétations à l'égard d'un lien entre les fuseaux de sommeil et le processus de consolidation en soi ne peuvent être tirées de cette étude. D'une part, le re-test aux tâches avait lieu plusieurs jours plus tard et d'autre part, cette hausse de fuseaux pouvait avoir résulté de l'activité motrice générée par l'ensemble des tâches apprises. En effet, Fogel & Smith (2006) n'ont pas utilisé de tâche contrôle afin d'éliminer cette dernière possibilité. Nos résultats permettent toutefois d'exclure cette variable confondante. Deuxièmement, grâce à l'utilisation de l'analyse quantifiée de l'EEG (puissance spectrale), nous sommes parmi les premiers à montrer qu'en plus des fuseaux de sommeil, l'activité rapide (bêta) pendant le sommeil non-REM est aussi augmentée après l'apprentissage d'une séquence motrice. En l'absence de corrélation entre cette hausse dans le rythme bêta et nos mesures de consolidation, nous ne pouvons cependant statuer de façon rigoureuse sur un lien entre le bêta et les processus mnésiques en soi. Or, à la lumière d'études antérieures qui suggèrent un lien entre l'activité rapide (bêta/gamma) et la cognition (Gross & Gotman, 1999; Pulvermuller et al., 1995), nous émettons l'hypothèse que ces modifications sont liées à des processus cognitifs plus généraux.

À l'encontre des données des études antérieures (Fischer et al., 2002; Robertson, Pascual-Leone, & Press, 2004; Walker et al., 2002), nous n'avons observé aucune corrélation entre les paramètres PSG et nos mesures de consolidation. Il est possible que ceci soit lié à un nombre insuffisant de sujets, mais ces résultats suggèrent que la microarchitecture du sommeil, encore plus que la quantité absolue de ses stades, importe pour le processus de consolidation. De plus, en fonction des données de Huber et al. (2004) qui ont montré une hausse de l'activité à ondes lentes suite à l'apprentissage d'une autre forme de tâche procédurale motrice (adaptation visuomotrice), nous nous attendions à observer une plus grande activité en puissance delta dans le sommeil non-REM de la nuit associée à la tâche de séquence motrice. La présente absence de modification eu égard à l'activité à ondes lentes est toutefois en accord avec la tendance observée dans la littérature qui démontre que le sommeil profond semble peu impliqué dans la mémoire procédurale motrice (Gais & Born, 2004b; Marshall et al., 2006; Plihal & Born, 1997). Mentionnons enfin que la petite quantité de consolidation observée de façon inattendue dans la

tâche motrice contrôle pourrait avoir légèrement influencée nos résultats liés au sommeil, particulièrement si certains marqueurs de sommeil sont très sensibles au phénomène de consolidation. Cette possibilité resterait à être vérifiée.

Les données qui supportent une contribution du stade 2 et/ou des fuseaux de sommeil dans l'apprentissage procédural sont grandissantes (Fogel & Smith, 2006; Smith & MacNeill, 1994; Walker et al., 2002; pour une revue, voir Nader & Smith, 2003), mais de nombreuses études soulignent aussi l'importance du sommeil REM pour une consolidation efficace de l'apprentissage moteur (Maquet et al., 2000; Smith, Nixon, & Nader, 2004; pour une revue, voir Smith, Aubrey, & Peter, 2004). L'ensemble des marqueurs du sommeil non-REM ont été investigués dans la présente thèse, mais les paramètres spécifiques au sommeil REM n'ont pas encore été analysés. Ainsi, il importe de préciser que nos résultats n'excluent pas la possibilité d'un rôle du sommeil REM dans la consolidation de l'acquisition d'une nouvelle séquence de mouvements de doigts. Nous insistons sur le fait que tant le stade 2 que le sommeil REM pourraient contribuer d'une manière complémentaire à la consolidation de ce type de mémoire.

3.1. Modèles liés aux rôles spécifiques de certains stades de sommeil

À la lumière des écrits disponibles jusqu'à ce jour, quelques modèles ont été proposés afin d'élucider le rôle spécifique de certains stades de sommeil dans divers types de mémoire, dont la mémoire procédurale.

3.1.1. Le rôle du stade 2 et du sommeil REM

Basé sur les travaux où les conclusions sont en faveur d'un rôle bénéfique du sommeil REM et du stade 2 dans la consolidation de l'apprentissage moteur, Smith et ses collègues (2004) ont récemment suggéré un modèle qui considère non seulement ces deux stades de sommeil, mais qui tente aussi de les associer aux phases de l'apprentissage (Smith, Aubrey, & Peters, 2004). Selon eux, le rôle du stade 2 et du sommeil REM dépendrait du niveau de maîtrise des tâches. Les auteurs s'inspirent en fait du modèle de Doyon & Ungerleider (2002) qui dissocie l'implication des systèmes cortico-striatal et cortico-cérébelleux en fonction de la phase d'apprentissage et du type de tâches motrices. Selon le modèle de Smith, Aubrey, & Peters (2004), les modifications plastiques qui s'opèrent au cours de la phase rapide de l'apprentissage dans le système cortico-cérébelleux surviendraient pendant le sommeil REM. À l'inverse, le

processus de plasticité au sein du système cortico-striatal entre la phase rapide et lente de l'apprentissage surviendrait pendant le stade 2. Ainsi, les tâches non familières, voire plus complexes compte tenu de la nouveauté requerraient le sommeil REM jusqu'à ce que les composantes de base soient bien maîtrisées. Par la suite, le raffinement de ces tâches n'impliquerait plus le sommeil REM, mais le stade 2. En d'autres termes, seul le stade 2 serait associé à l'amélioration de performance une fois que l'individu est familier avec la tâche. Ainsi, pour ces auteurs, le sommeil REM et le stade 2 assurent des rôles complémentaires en fonction de la phase d'apprentissage. Nos résultats obtenus à la tâche de séquence motrice s'inscrivent bien dans ce modèle. De fait, à la fin de la session d'entraînement, le niveau asymptotique de performance suggère un bon niveau de familiarité à la tâche. Par le fait même, la consolidation observée suite au sommeil a été reliée aux fuseaux de sommeil, un événement du stade 2. À la lumière du modèle de Doyon & Ungerleider (2002), le modèle de Smith, Aubrey, & Peters (2004) mériterait tout de même certaines précisions eu égard au type de tâche motrice apprise. Ainsi, selon nos données de la tâche d'adaptation visuomotrice, ni le sommeil REM, ni le stade 2 n'apportent des bénéfices supérieurs à ceux obtenus suite au simple passage du temps.

3.1.2. Théorie séquentielle

Un processus en deux étapes successives, lequel résulte du sommeil à ondes lentes en début de nuit et du sommeil REM vers la fin de la nuit, a aussi été proposé par d'autres auteurs comme étant sous-jacent à la formation, entre autres de la mémoire procédurale (pour une revue, voir Born & Gais, 2003). Cette hypothèse est supportée par quelques travaux (Gais et al. 2000; Mednick, Nakayama, & Stickgold, 2003; Stickgold et al., 2000). Par exemple, Gais et al. (2000) ont montré une nette amélioration de la performance à une tâche de discrimination de texture suite au sommeil lorsque la période de sommeil était placée en début de nuit. Le gain de performance était plus élevé suite à une nuit complète, mais aucune augmentation n'était présente lorsque le re-test avait lieu après un intervalle de sommeil survenant dans la seconde moitié de nuit. Les auteurs ont ainsi conclu que le sommeil REM peut promouvoir la formation mnésique, mais seulement après qu'une période de sommeil riche en ondes lentes soit survenue. En fonction de nos données, il appert que les fuseaux de sommeil au cours de l'ensemble de la nuit (et non qu'au début de la nuit), soient particulièrement importants pour la consolidation de l'apprentissage d'une séquence motrice. À l'inverse du modèle, les ondes lentes n'apparaissent pas déterminantes, du moins pour cette forme d'apprentissage moteur. Enfin, tel que proposé par

la théorie séquentielle, il est possible que le sommeil REM ait aussi joué un rôle particulier en fin de nuit, mais cette hypothèse reste à confirmer par des analyses subséquentes.

4. Avenues de recherche

Bien que les résultats de la présente thèse doctorale contribuent à approfondir notre compréhension de la relation entre le sommeil et la mémoire procédurale motrice, les réponses obtenues ont aussi suscité d'autres questions de recherche. De prime abord, en continuation logique du premier article de cette thèse, des études complémentaires s'avèrent de mises afin d'élucider les raisons de la dissociation observée entre le rôle du sommeil et du simple passage du temps dans la consolidation des deux formes d'apprentissage. Plusieurs hypothèses ont en effet été proposées au sein du premier article, mais doivent être investiguées. Par exemple, tel que stipulé, il est possible que les effets du sommeil et du temps sur la consolidation diffèrent selon les réseaux neuronaux impliqués dans la consolidation des deux tâches. À l'inverse de la tâche de séquence motrice qui a été largement utilisée pour investiguer la réorganisation fonctionnelle qui s'opère avec le processus de consolidation suite au sommeil (Fischer et al., 2005; Walker et al., 2005a), à notre connaissance, aucune étude n'a encore comparé les répercussions du sommeil et du simple temps sur les modifications fonctionnelles plastiques qui s'opèrent avec la consolidation de tâches d'adaptation motrice où le cervelet est considéré primordial pour la consolidation (Shadmehr & Holcomb, 1997). Des études d'imagerie sont donc nécessaires afin de mieux comprendre les mécanismes fonctionnels qui sous-tendent la consolidation de tâches d'adaptation visuomotrice, une forme d'habileté motrice dont la consolidation pourrait dépendre de l'intégrité de structures différentes de celles impliquées dans une séquence motrice selon le modèle de Doyon et ses collègues (Doyon & Ungerleider, 2002; Doyon & Benali, 2005). En complémentarité, des études cellulaires et/ou moléculaires chez des rongeurs pourraient aussi être réalisées afin de comparer si la synthèse de protéines et l'expression de gènes (deux phénomènes impliqués dans les processus de plasticité neuronale sous-jacents à la consolidation) diffèrent en fonction du sommeil et du simple passage du temps, mais aussi selon divers types de tâches motrices.

Dans un autre ordre d'idées, compte tenu de la littérature actuelle en ce qui concerne le rôle plus spécifique des stades de sommeil dans la consolidation des processus mnésiques, des analyses supplémentaires devront être effectuées sur nos données de sommeil. De fait, la

comparaison de la microarchitecture du sommeil REM (ex. comptage des mouvements oculaires rapides, analyses de la puissance en fréquences bêta et gamma) suite à la tâche de séquence motrice et la tâche contrôle s'avère une avenue logique à investiguer. Par ailleurs, il serait pertinent de compter les fuseaux de sommeil non seulement sur les dérivations mésocentrales, mais sur l'ensemble des électrodes du montage d'EEG utilisé dans notre étude, et d'évaluer les possibles différences topographiques et/ou hémisphériques. Ainsi, une spécificité régionale de l'association entre les fuseaux de sommeil et le type de tâche mnésique a été démontrée (Clemens, Fabo, & Halasz, 2005, 2006). Alors que le rappel d'une tâche de mémoire verbale a été corrélé avec les fuseaux de sommeil enregistrés au niveau des aires frontocentrales (Clemens, Fabo, & Halasz, 2005), les fuseaux de sommeil sur les régions pariétales ont été corrélés avec la rétention d'une tâche de mémoire visuospatiale (Clemens, Fabo, & Halasz, 2006). Dès lors, en fonction des études d'imagerie qui ont montré l'implication du cortex M1, des aires prémotrices et pariétales dans la consolidation de l'apprentissage d'une séquence motrice (Fischer et al., 2005; Laureys et al., 2001; Walker et al., 2005a), une augmentation plus importante de la quantité et/ou de la durée des fuseaux de sommeil près de ces régions, (particulièrement de façon controlatérale à la main utilisée lors de la pratique), pourrait être anticipée après la tâche de séquence motrice. Afin de clarifier la relation entre les fuseaux de sommeil et la mémoire procédurale motrice, il importerait aussi de spécifier si des périodes de sommeil à des moments circadiens spécifiques sont plus efficaces pour augmenter l'apprentissage procédural. Puisque les fuseaux de sommeil sont sujets à une forte modulation circadienne (Hnoblach et al., 2003; Wei et al, 1999), le processus de consolidation pourrait être modulé différemment à travers une sieste effectuée en matinée versus en soirée.

Une autre voie de recherche intéressante qui ferait suite à nos études et à celles qui ont démontré une réactivation des régions impliquées dans l'apprentissage de séquence motrice au cours du sommeil (Laureys et al., 2001; Maquet et al. 2000; Peigneux et al., 2003b) serait d'utiliser des méthodes d'investigations novatrices qui permettraient d'enregistrer le sommeil, toujours via des mesures PSG, mais de façon simultanée à l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle. Ce genre de paradigme expérimental pourrait notamment permettre d'élucider si les modifications de la microarchitecture du sommeil non-REM (ou REM) qui semblent s'opérer avec le processus de consolidation sont couplées à la réactivation d'aires cérébrales spécifiques.

La relation entre le sommeil et la mémoire intéresse la communauté scientifique depuis plus d'un siècle. Dans la dernière décennie, une quantité impressionnante d'études dont plusieurs ont cherché à contrer les failles des recherches antérieures ont été réalisées afin de clarifier le rôle du sommeil dans la consolidation des processus mnésiques. Des études innovatrices réalisées avec des tâches de mémoire déclaratives ont permis d'enrichir notre compréhension de cette relation par l'entremise de paradigmes expérimentaux qui permettent de déduire des relations causales entre les mécanismes neurochimiques ou les marqueurs de sommeil et les mesures de consolidation. Par exemple, l'augmentation de la quantité de sommeil à ondes lentes via l'induction d'oscillations de basses fréquences (< 0.75 Hz) par la stimulation transcrânienne s'est avérée efficace pour élever le niveau de consolidation d'une tâche de paires de mots suite au sommeil (Marshall et al., 2006). De même, Gais & Born (2004b) ont montré que l'augmentation de l'Ach au cours du sommeil profond via un inhibiteur de l'acétylcholinestérase nuisait à la consolidation d'une tâche de mémorisation de paires de mots. Une autre étude récente a démontré que la réduction de la durée du sommeil profond via l'administration d'un agoniste spécifique des récepteurs cholinergiques muscariniques M1 chez des adultes sains ne produisait pas d'effet particulier sur la consolidation d'une même tâche de mémoire déclarative, suggérant que les récepteurs cholinergiques ne sont pas tous impliqués dans la consolidation (Nissen et al., 2006). La majorité des études qui se sont intéressées de façon plus spécifique à la mémoire procédurale ont utilisé des designs expérimentaux qui ne permettent pas d'interpréter les résultats obtenus en fonction de liens autres que corrélationnels entre le sommeil (ou ses stades) et la consolidation. Des recherches additionnelles sont donc nécessaires afin de corroborer cette relation avec des données qui, comme les études précédentes, découlent de liens causaux. À titre d'exemple, à la lumière des résultats présentés dans le deuxième article de cette thèse, il serait intéressant d'évaluer si l'induction de décharges neuronales typiques aux fuseaux de sommeil (par exemple, via la stimulation transcrânienne) suite à l'apprentissage d'une séquence motrice entraînerait une meilleure consolidation. De même, une drogue agoniste du GABA, un neurotransmetteur critique pour la génération des fuseaux de sommeil par le noyau réticulé du thalamus (Steriade, 2003), pourrait être administrée afin d'augmenter les fuseaux de sommeil et ainsi, explorer les effets sur le processus de consolidation. À l'inverse, il serait aussi intéressant de regarder l'impact de l'inhibition de ce noyau, toujours par l'administration d'une drogue quelconque, sur la consolidation subséquente.

Une dernière avenue de recherche pourrait être d'ajouter le facteur âge à la relation entre le sommeil et la mémoire procédurale. De fait, il est maintenant bien connu que des changements significatifs dans l'organisation du sommeil surviennent avec le processus de vieillissement. Une réduction non seulement du sommeil à ondes lentes (Gaudreau, Carrier, & Montplaisir, 2001), mais aussi de la densité, de l'amplitude et de la durée des fuseaux de sommeil a été rapportée (Crowley et al., 2002; Nicolas et al., 2001; Wei et al., 1999). En fonction de nos résultats, les fuseaux de sommeil apparaissent impliqués dans la consolidation des habiletés motrices. Il serait donc pertinent d'investiguer si les modifications de l'architecture du sommeil qui s'opèrent avec le vieillissement s'accompagnent de changements au niveau de la consolidation de certaines habiletés motrices, particulièrement les tâches de séquence motrice dont la consolidation est dépendante du sommeil.

5. Implications et retombées des résultats

Puisque les investigations incluses dans la présente thèse s'inscrivent dans un plus vaste programme de recherche, nos résultats constituent les données de bases qui orienteront une série d'études subséquentes utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle. Ces dernières, déjà en cours dans notre laboratoire, permettront d'élucider une partie des questions soulevées par nos conclusions issues des analyses comportementales (i.e. premier article). Ainsi, ces recherches additionnelles préciseront nos connaissances sur les réseaux cérébraux impliqués dans le processus de consolidation, lequel requiert le sommeil pour la tâche de séquence motrice, et le simple passage du temps pour la tâche d'adaptation visuomotrice. Les résultats de ces études seront complémentaires à ceux des travaux antérieurs (Maquet et al., 2003b; Fischer et al., 2005) puisqu'ils permettront de mieux comprendre la réorganisation fonctionnelle qui s'opère en fonction du processus de consolidation à travers le sommeil ou le simple passage du temps, selon la nature de la tâche.

Les résultats de nos études permettent aussi de clarifier quels types d'apprentissage se bonifient avec le sommeil versus le temps. Dès lors, ils ont des implications directes pour les expériences d'apprentissage d'habiletés dans la vie de tous les jours, comme une nouvelle pièce musicale au piano, une chorégraphie de danse ou encore, une nouvelle activité sportive. Certaines de ces activités peuvent dépendre du sommeil pour que de nouvelles améliorations se développent, alors que d'autres peuvent être optimisées via le simple temps. En fonction de nos

données, la coarticulation des mouvements des doigts au cours de l'apprentissage d'une mélodie à la guitare représente un exemple écologique d'une habileté qui se consoliderait avec le sommeil. De son côté, l'acquisition d'une bonne précision spatiotemporelle des commandes motrices, par exemple lors de la pratique du golf, en fonction des rétroactions procurées par l'environnement (ex. balle qui tombe par terre au lieu de quitter le sol) pourrait être une habileté motrice où des améliorations significatives surviendraient suite à une pause prise pour aller se rafraîchir, en référence au simple passage du temps.

Les données de la présente thèse en ce qui regarde les marqueurs du sommeil impliqués dans la consolidation de la séquence motrice nous apportent non seulement une meilleure compréhension des mécanismes physiologiques qui sous-tendent la consolidation de l'apprentissage humain, mais procurent aussi des bases empiriques pour de nouveaux programmes de réhabilitation des habiletés motrices suite à des dommages neuronaux (ex. traumatisme craniocérébral). Un exemple d'utilisation de nos résultats en milieu clinique pourrait être de développer des plans de réadaptation où des sessions de physiothérapie visant un réapprentissage des habiletés motrices seraient placées en soirée, et suivies d'une nuit de sommeil afin de favoriser la consolidation des apprentissages effectués. Dans le même ordre d'idées, ces données nous donnent des pistes d'interventions pour augmenter l'efficacité de la performance chez les athlètes qui se soumettent à des périodes intensives d'entraînement. Ainsi, au lieu de s'entraîner sur des heures sans période de repos, les sessions d'entraînement athlétique pourraient être entrecoupées de siestes d'au moins 60 minutes afin de permettre une meilleure consolidation de l'apprentissage. Enfin, à un niveau plus large, une meilleure connaissance des mécanismes du sommeil impliqués dans la consolidation de diverses tâches motrices appert être pertinente pour améliorer les stratégies d'apprentissage chez les enfants lors de l'enseignement d'activités qui impliquent des habiletés motrices (ex. sport, musique). Certains marqueurs physiologiques du sommeil, dont les fuseaux de sommeil que nous avons relié au processus de consolidation sont en effet plus élevés au cours de l'enfance qu'à l'âge adulte (Nicolas et al. 2001).

6. Conclusion

En conclusion, comme le concept de mémoire, la notion de consolidation n'est pas un phénomène simple et unitaire. Bien que nos résultats aient contribué à mieux comprendre la

relation entre le sommeil, le passage du temps et la consolidation de la mémoire procédurale motrice, de nombreuses questions demeurent et rappellent par le fait même la complexité du cerveau humain.

Références

Abel, T., & Lattal, K.M. (2001). Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. *Current Opinion in Neurobiology*, 11, 180-187.

Abraham, W.C., & William, J.M. (2003). Properties and mechanisms of LTP maintenance. *The Neuroscientist*, 9, 463-474.

Alberini, C. (2005). Mechanisms of memory stabilization: are consolidation and reconsolidation similar processes? *Trends in Neurosciences*, 28, 51-56.

Albouy, G., Ruby, P., Phillips, C., Luxen, A., Peigneux, P., & Maquet, P. (2006). Implicit oculomotor sequence learning in humans: Time course of offline processing. *Brain Research*, 1090, 163-171.

Aleksandrov, Y.I. (2006). Learning and memory: traditional and systems approaches. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 36, 969-985.

Amzica, F., & Steriade, M. (1995). Short- and long-range neuronal synchronization of the slow (< 1 Hz) cortical oscillation. *Journal of Neurophysiology*, 73, 20-38.

Ariff, G., Donchin, O., Nanayakkara, T., & Shadmehr, R. (2002). A real-time state predictor in motor control: study of saccadic eye movements during unseen reaching movements. *Journal of Neuroscience*, 22, 7721-7729.

Ashe, J., Lungu, O.V., Basford, A.T., & Lu, X. (2006). Cortical control of motor sequences. *Current Opinion in Neurobiology*, 16, 213-221.

Atienza, M., Cantero, J.L., & Stickgold, R. (2004). Posttraining sleep enhances automaticity in perceptual discrimination. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16, 53-64.

Aubrey, J., Smith, C., Tweed, S., & Nader, R. (1999). Cognitive and motor procedural tasks are dissociated in REM and stage 2 sleep. *Sleep Research Online*, 2, 220.

Backhaus, J., & Junghanns, K. (2006). Daytime naps improve procedural motor memory. *Sleep Medicine*, 7, 508-512.

Bailey, C.H., Kandel, E.R., & Si, K. (2004). The persistence of long-term memory : a molecular approach to self-sustaining changes in learning-induced synaptic growth. *Neuron*, 44, 49-57.

Balas, M., Roitenberg, N., Giladi, N., & Karni, A. (2006). When practice does not make perfect : well-practiced handwriting interferes with the consolidation phase gains in learning a movement sequence. *Experimental Brain Research* (complete reference non available).

Bays, P.M., Flanagan, J.R., & Wolpert, D.M. (2005). Interference between velocity-dependent and position-dependent force-fields indicates that tasks depending on different kinematic parameters compete for motor working memory. *Experimental Brain Research*, 163, 400-405.

Bear, M.F., & Kirkwood, A. (1993). Neocortical long-term potentiation. *Current Opinion in Neurobiology*, 3, 197-202.

Bear, M.F., Malenka, R.C. (1994). Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Current Opinion in Neurobiology*, 4, 389-399.

Benington, J.H., & Frank, M.G. (2003). Cellular and molecular connections between sleep and synaptic plasticity. *Progress in Neurobiology*, 69, 71-101.

Bhushan, N., & Shadmehr, R. (1999). Computational nature of human adaptive control during learning of reaching movements in force fields. *Biological Cybernetics*, 81, 39-60.

Bodizs, R., Kis, T., Lazar, A.S., Havran, L., Rigo, P., Clemens, Z., & Halasz, P. (2005). Prediction of general mental ability based on neural oscillation measures of sleep. *Journal Sleep Research, 14*, 285-292.

Bock, O., Schneider, S., & Bloomberg, J. (2001). Conditions for interference versus facilitation during sequential sensorimotor adaptation. *Experimental Brain Research, 138*, 359-365.

Born, J., & Gais, S. (2003). Roles of early and late nocturnal sleep for the consolidation of human memory. In P. Maquet, C. Smith, & R. Stickgold (Eds.), *Sleep and Brain Plasticity* (pp. 65-85). New York: Oxford University Press.

Born, J., Rasch, B., & Gais, S. (2006). Sleep to remember. *The Neuroscientist, 12*, 410-424.

Bramham, C.R., & Messaoudi, E. (2005). BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. *Progress in Neurobiology, 76*, 99-125.

Brashers-Krug, T., Shadmehr, R., & Bizzi, E. (1996). Consolidation in human motor memory. *Nature, 382*, 252-255.

Bueno, O.F., Lobo, L.L., Oliveira, M.G., Gugliano, E.B., Pomarico, A.C., & Tufik, S. (1994). Dissociated paradoxical sleep deprivation effects on inhibitory avoidance and conditioned fear. *Physiology & Behavior, 56*, 775-779.

Burnham, W.H. (1903). Retroactive amnesia: illustrative cases and tentative explanation. *American Journal of Psychology, 14*, 382-396.

Caithness, G., Osu, R., Bays, P., Chase, H., Klassen, J., Kawato, M., Wolpert, D.M., & Flanagan, J.R. (2004). Failure to consolidate the consolidation theory of learning for sensorimotor adaptation tasks. *Journal of Neuroscience, 24*, 8662-8671.

Callaway, C.W., Lydic, R., Baghdoyan, H.A., & Hobson, J.A. (1987). Pontogeniculooccipital waves: spontaneous visual system activity during rapid eye movement sleep. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 7, 105-149.

Carskadon M.A., & Dement, W.C. Normal human sleep : an overview. In M.H. Kryger, T. Roth, & W.C. Dement (eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine*. (4th ed., pp. 13-23). Philadelphia: Elsevier. 2005.

Cirelli, C. (2005). A molecular window on sleep: changes in gene expression between sleep and wakefulness. *The Neuroscientist*, 11, 63-74.

Cirelli, C. (2006). Cellular consequences of sleep deprivation in the brain. *Sleep Medicine Reviews*, 10, 307-321.

Cirelli, C., Gutierrez, C.M., & Tononi, G. (2004). Extensive and divergent effects of sleep and wakefulness on brain gene expression. *Neuron*, 41, 35-43.

Cirelli, C., & Tononi, G. (2000a). Gene expression in the brain across the sleep-wakefulness cycle. *Brain Research*, 885, 303-321.

Cirelli, C., & Tononi, G. (2000b). Differential expression of plasticity-related genes in waking and sleep and their regulation by the noradrenergic system. *Journal of Neuroscience*, 20, 9187-9194.

Cirelli, C., & Tononi, G. (2004). Locus ceruleus control of state-dependent gene expression. *Journal of Neuroscience*, 24, 5410-5419.

Clayton, N.S., & Dickinson, A. (1998). Episodic-like memory during cache recovery by scrub jays. *Nature*, 395, 272-274.

Clemens, Z., Fabo, D., & Halasz, P. (2005). Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience*, *132*, 529-535.

Clemens, Z., Fabo, D., & Halasz, P. (2006). Twenty-four hours retention of visuospatial memory correlates with the number of parietal sleep spindles. *Neuroscience Letters*, *403*, 52-56.

Cohen, D.A., Pascual-Leone, A., Press, D.Z., & Robertson, E.M. (2005). Off-line learning of motor skill memory: a double dissociation of goal and movement. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*, 18237-18241.

Cohen, D.A., & Robertson, E.M. (2006). Motor sequence consolidation: constrained by critical time windows or competing components. *Experimental Brain Research*, *177*, 440-446.

Cohen, N.J., Eichenbaum, H., Deacedo, B.S., & Corkin, S. (1985). Different memory systems underlying acquisition of procedural and declarative knowledge. *Annals of the New York Academy of Science*, *444*, 54-71.

Cohen, N.J., Poldrack, R.A., & Eichenbaum, H. (1997). Memory for item and memory for relations in the procedural/declarative memory framework. *Memory*, *5*, 131-178.

Cohen-Cory, S. (2002). The developing synapse: construction and modulation of synaptic structures and circuits. *Science*, *298*, 770-776.

Contreras-Vidal, J.L., & Kerick, S.E. (2004). Independent component analysis of dynamic brain response during visuomotor adaptation. *Neuroimage*, *21*, 936-945.

Crowley, K., Trinder, J., Kim, Y., Carrington, M., & Colrain, I.M. (2002). The effects of normal aging on sleep spindles and K-complex production. *Clinical Neurophysiology*, *113*, 1615-1622.

Daniel, H., Levenes, C., & Crépel, F (1998). Cellular mechanisms of cerebellar LTD. *Trends in Neurosciences*, 21, 401-407.

Datta, S. (2000). Avoidance task training potentiates phasic pontine-wave density in the rat: A mechanism for sleep-dependent plasticity. *Journal of Neuroscience*, 20, 8607-8613.

Datta, S. (2006). Activation of phasic pontine-wave generator: a mechanism for sleep-dependent memory processing. *Sleep and Biological Rhythms*, 4, 16-26.

Datta, S., Mavanji, V., Ulloor, J., & Patterson, E.H. (2004). Activation of phasic pontine-wave generator prevents rapid eye movement sleep deprivation-induced learning impairment in the rat: a mechanism for sleep-dependent plasticity. *Journal of Neuroscience*, 24, 1416-1427.

Datta, S., & Patterson, E.H. (2003). Activation of phasic pontine wave (P-wave): a mechanism of learning and memory processing. In P. Maquet, C. Smith, & R. Stickgold (Eds.), *Sleep and Brain Plasticity* (pp. 135-156). New York: Oxford University Press.

De Gennaro, L., & Ferrara, M. (2003). Sleep spindles: an overview. *Sleep Medicine Reviews*, 7, 423-440.

De Gennaro, L., Ferrara, M., & Bertini, M. (2000). Topographical distribution of spindles: variations between and within NREM sleep cycles. *Sleep Research Online*, 3, 155-160.

Della-Maggiore, V., & McIntosh, A.R. (2005). Time course of changes in brain activity and functional connectivity associated with long-term adaptation to a rotational transformation. *Journal of Neurophysiology*, 93, 2254-2262.

Destrebecqz, A., Peigneux, P., Laureys, S., Degueldre, C., Del Fiore, G., Aerts, J., Luxen, A., Van Der Linden, M., Cleeremans, A., & Maquet, P. (2005). The neural correlates of implicit and explicit sequence learning: Interacting networks revealed by the process dissociation procedure. *Learning & Memory*, 12, 480-490.

Donchin, O., Sawaki, L., Madupu, G., Cohen, L.G., & Shadmehr, R. (2002). Mechanisms influencing acquisition and recall of motor memories. *Journal of Neurophysiology*, *88*, 2114-2123.

Doyon, J., & Benali, H. (2005). Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Current Opinion in Neurobiology*, *15*, 161-167.

Doyon, J., Penhune, V., & Ungerleider, L.G. (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia*, *41*, 252-262.

Doyon, J., Owen, A.M., Petrides, M., Sziklas, V., & Evans, A.C. (1996). Functional anatomy of visuomotor skill learning in human subjects examined with positron emission tomography. *European Journal of Neuroscience*, *8*, 637-648.

Doyon, J., Song, A.W., Karni, A., Lalonde, F., Adams, M.M., & Ungerleider, L.G. (2002). Experience-dependent changes in cerebellar contributions to motor sequence learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*, 1017-1022.

Doyon, J., & Ungerleider, L.G. (2002). Functional anatomy of motor skill learning. In L.R. Squire, & D.L. Schacter (Eds.), *Neuropsychology of Memory* (3rd ed., pp. 225-238). New York: Guilford Press.

Drosopoulos, S., Wagher, U., Born, J. (2005). Sleep enhances explicit recollection in recognition memory. *Learning & Memory*, *12*, 44-51.

Dudai, Y. (2002). *Memory from A to Z. Keywords, Concepts, and Beyond*. Oxford: Oxford University Press.

Dudai, Y. (2004). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annual Review Psychology*, *55*, 51-86.

Dudai, Y., & Eisenberg, M. (2004). Rites of passage of the engram: reconsolidation and the lingering consolidation hypothesis. *Neuron*, 44, 93-100.

Eichenbaum, H., & Cohen, N.J. (2001). *From conditioning to conscious recollection: memory systems of the brain*. New York: Oxford University Press.

Ekstrand, B.R., Barrett, T.R., West, J.N., & Maier, W.G. (1977). The effects of sleep on human long-term memory. In R.R. Drucker, & J.L. McGaugh (Eds.), *Neurobiology of Sleep and Memory* (pp. 419-438). New-York: Academic Press.

Ellenbogen, J.M., Hulbert, J.C., Stickgold, R., Dinges, D.F., & Thompson-Schill, S.L. (2006). Interfering with theories of sleep and memory: sleep, declarative memory, and associative interference. *Current Biology*, 16, 1290-1294.

Eschenko, O., Mölle, M., Born, J., & Sara, S.J. (2006). Elevated sleep spindles density after learning or after retrieval in rats. *Journal of Neuroscience*, 26, 12914-12920.

Federmeier, K.D., Kleim, J.A., & Greenough, W.T. (2002). Learning-induced multiple synapse formation in rat cerebellar cortex. *Neuroscience Letter*, 332, 180-184.

Fernandez-Ruiz, J., Hall, C., Mischner, J., Vergara, P., Diaz, R., Ochoa, A., & Alonso, M.E. (1998). Prism adaptation and retention using ballistic movements in Huntington's disease. *Society for Neuroscience abstracts*, 24, 1023.

Fischer, S., Drosopoulos, S., Tsen, J., & Born, J. (2006). Implicit learning-explicit knowing: a role for sleep in memory system interaction. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18, 311-319.

Fischer, S., Hallschmid, M., Elsner, A.L., & Born, J. (2002). Sleep forms memory for finger skills. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99, 11987-11991.

Fischer, S., Nitschke, M., Melchert, U.H., Erdmann, C., & Born, J. (2005). Motor memory consolidation in sleep shapes more effective neuronal representations. *Journal of Neuroscience*, 25, 11248-11255.

Floyer-Lea, A., & Matthews, P.M. (2005). Distinguishable brain activation networks for short- and long-term motor skill learning. *Journal of Neurophysiology*, 94, 512-518.

Fogel, S.M., & Smith, C.T. (2006). Learning-dependent changes in sleep spindles and stage 2 sleep. *Journal of Sleep Research*, 15, 250-255.

Frank, M.G., & Benington, J.H. (2006). The role of sleep in memory consolidation and brain plasticity: dream or reality? *The Neuroscientist*, 12, 477-488.

Frankland, P.W., & Bontempi, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 119-130.

Frey, U., Krug, M., Reymann, K.G., & Matthies, H. (1988). Anisomycin, an inhibitor of protein synthesis, blocks late phases of LTP phenomena in the hippocampal CA region in vitro. *Brain Research*, 452, 57-65.

Fu, J., Li, P., Ouyang, X., Gu, C., Song, Z., Gao, J., Han, L., Feng, S., Tian, S., & Hu, B. (2007). Rapid eye movement sleep deprivation selectively impairs recall of fear extinction in hippocampus-independent tasks in rats. *Neuroscience*, 144, 11186-11892.

Gaab, N., Paetzold, M., Becker, M., Walker, M.P., & Schlaug, G. (2004). The influence of sleep on auditory learning: a behavioral study. *Neuroreport*, 15, 731-734.

Gabrieli, J.D., Stebbins, G.T., Singh, J., Willingham, D.B., & Goetz, C.G. (1997). Intact mirror-tracing and impaired rotary-pursuit skill learning in patients with Huntington's disease: evidence for dissociable memory systems in skill learning. *Neuropsychology*, 11, 272-281.

- Gaillard JM, & Blois R. (1981). Spindle density in sleep of normal subjects. *Sleep*, 4, 385-391.
- Gais, S., & Born, J. (2004a). Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. *Learning & Memory*, 11, 679-685.
- Gais, S., & Born, J. (2004b). Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 2140-2144.
- Gais, S., Lucas, B., Born, J. (2006). Sleep after learning aids memory recall. *Learning & Memory*, 13, 259-262.
- Gais, S., Molle, M., Helms, K., & Born, J. (2002). Learning-dependent increases in sleep spindle density. *Journal of Neuroscience*, 22, 6830-6834.
- Gais, S., Plihal, W., Wagner, U., & Born, J. (2000). Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nature Neuroscience*, 3, 1335-1339.
- Gaudreau, H., Carrier, J., & Montplaisir, J. (2001). Age-related modifications of NREM sleep EEG : from childhood to middle age. *Journal of Sleep Research*, 10, 165-172.
- Goedert, K.M., & Willingham, D.B. (2002). Patterns of interference in sequence learning and prim adaptation inconsistent with the consolidation hypothesis. *Learning & Memory*, 9, 279-292.
- Gordon, A.M., Lee, J.H., Flament, D., Ugurbil, K., & Ebner, T.J. (1998). Functional magnetic resonance imaging of motor, sensory, and posterior parietal cortical areas during performance of sequential typing movements. *Experimental Brain Research*, 121, 153-166.

Gottselig, J.M., Hofer-Tinguely, G., Borbely, A.A., Regel, S.J., Landolt, H.P., Retey, J.V., & Achermann, P. (2004). Sleep and rest facilitate auditory learning. *Neuroscience*, *127*, 557-561.

Graf, P., & Schacter, D.L. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, *11*, 501-518.

Grafton, S.T., Woods, R.P., & Tyszka, J.M. (1994). Functional imaging of procedural motor learning: relating cerebral blood flow with individual subject performance. *Human Brain Mapping*, *1*, 221-234.

Graves, L.A., Heller, E.A., Pack, A.I., & Abel, T. (2003). Sleep deprivation selectively impairs memory consolidation for contextual fear conditioning. *Learning & Memory*, *10*, 168-176.

Graves, L.A., Pack, A., & Abel, T. (2001). Sleep and memory: a molecular perspective. *Trends in Neuroscience*, *24*, 237-243.

Graydon, F.X., Friston, K.J., Thomas, C.G., Brooks, V.B., & Menon, R.S. (2005). Learning-related fMRI activation associated with a rotational visuo-motor transformation. *Cognitive Brain Research*, *22*, 373-383.

Gross, D.W., & Gotman, J. (1999). Correlation of high-frequency oscillations with the sleep-wake cycle and cognitive activity in humans. *Neuroscience*, *94*, 1005-1008.

Guart-Masso, A., Nadal-Aleman, R., Coll-Andreu, M., Portell-Cortes, I., & Marti-Nicolovius, M. (1995). Effects of pretraining paradoxical sleep deprivation upon two-way active avoidance. *Behavioral Brain Research*, *72*, 181-183.

Hansel, C., Linden, D.J., & D'Angelo, E. (2001). Beyond parallel fiber LTD: the diversity of synaptic and non-synaptic plasticity in the cerebellum. *Nature Neuroscience*, *4*, 467-475.

Hatakeyama, D., Sadamoto, H., Watanabe, T., Wagatsuma, A., Kobayashi, S., Fujito, Y., Yamashita, M., Sakakibara, M., Kemenes, G., & Ito, E. (2006). Requirement of new protein synthesis of a transcription factor for memory consolidation: paradoxical changes in mRNA and protein levels of C/EBP. *Journal of Molecular Biology*, 356, 569-577.

Hauptmann, B., & Karni, A. (2002). From primed to learn: the saturation of repetition priming and the induction of long-term memory. *Brain Research Cognitive Brain Research*, 13, 313-322.

Hauptmann, B., Reinhart, E., Brant, S.A., & Karni, A. (2005). The predictive value of the levelling off of within-session performance for procedural memory consolidation. *Cognitive Brain Research*, 24, 181-189.

Hebb, D.O. (1949). *The Organization of Behaviour*. New York: Wiley.

Heuer, H., & Klein, W. (2003). One night of total sleep deprivation impairs implicit learning in the serial reaction task, but not the behavioral expression of knowledge. *Neuropsychology*, 17, 507-516.

Hess, G., Aizenman, C.D., & Donoghue, J.P. (1996). Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 75, 1765-1778.

Hikosaka, O., Nakamura, K., Sakai, K., & Nakahara, H. (2002a). Central mechanisms of motor skill learning. *Current opinion in Neurobiology*, 12, 217-222.

Hikosaka, O., Nakahara, H., Rand, M.K., Sakai, K., Lu, X., Nakamura, K., Miyachi, S., & Oya, K. (1999). Parallel neural networks for learning of sequential procedures. *Trends in Neuroscience*, 22, 464-471.

Hikosaka, O., Sakai, K., Miyauchi, S., Takino, R., Sasaki, Y., & Pütz, B. (1996). Activation of human presupplementary motor area in learning of sequential procedures: a functional MRI study. *Journal of Neurophysiology*, *76*, 617-621.

Hikosaka, O., Rand, M.K., Miyachi, S., & Miyashita, K. (1995). Learning of sequential movements in the monkey - process of learning and retention of memory. *Journal of Neurophysiology*, *74*, 1652-1661.

Hikosaka, O., Rand, M.K., Nakamura, K., Miyachi, S., Kitaguchi, K., Sakai, K., & Shimo, Y. (2002b). Long-term retention of motor skill in macaque monkeys and humans. *Experimental Brain Research*, *147*, 494-504.

Hnoblach, V., Martens, W., Wirz-Justice, A., Kräuchi, K., & Cajochen, C. (2003). Regional differences in the circadian modulation of human sleep spindles characteristics. *European Journal of Neuroscience*, *18*, 155-163.

Hodgson, R.A., Ji, Z., Standish, S., Boyd-Hodgson, T.E., Henderson, A.K., & Racine, R.J. (2005). Training-induced and electrically induced potentiation in the neocortex. *Neurobiology of Learning & Memory*, *83*, 22-32.

Hornung, O.P., Regen, F., Danker-Hopfe, H., Schredl, M., & Heuser, I. (2006). The relationship between REM sleep and memory consolidation in old age and effects of cholinergic medication. *Biological Psychiatry*, *61*, 750-757.

Hotermans, C., Peigneux, P., Maertens de Noordhout, A., Moonen, G., & Maquet, P. (2006). Early boost and slow consolidation in motor skill learning. *Learning & Memory*, *13*, 580-583.

Huber, R., Ghilardi, M.F., Massimini, M., & Tonini, G. (2004). *Local sleep and learning*. *Nature*, *430*, 78-81.

Hwang, E.J., Smith, M.A., & Shadmehr, R. (2006). Dissociable effects of the implicit and explicit memory systems on learning control of reaching. *Experimental Brain Research*, 173, 425-437.

Ito, M. (2000). Mechanisms of motor learning in the cerebellum. *Brain Research*, 886, 237-245.

Ito, M. (2002). Historical review of the significance of the cerebellum and the role of purkinje cells in motor learning. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 978, 273-288.

Jenkins, J.G., & Dallenbach, K.M. (1924). Obliviscence during sleep and waking. *American Journal of Psychology*, 35, 605-612.

Kandel, E.R. (2001). The molecular biology of memory storage: A dialogue between genes and synapses. *Science*, 294, 1030-1038.

Karni, A. (1996). The acquisition of perceptual and motor skills: a memory system in the adult human cortex. *Brain Research Cognitive Brain Research*, 5, 39-48.

Karni, A., Meyer, G., Jezzard, P., Adams, M.M., Turner, R., & Ungerleider, L.G. (1995). Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*, 377, 155-158.

Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezzard, P., Adams, M.M., Turner, R., & Ungerleider, L.G. (1998). The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95, 861-868.

Karni, A., & Sagi, D. (1993). The time course of learning a visual skill. *Nature*, 365, 250-252.

Karni, A., Tanne, D., Rubenstein, B.S., Askenasy, J.J., & Sagi, D. (1994). Dependence on REM sleep of overnight of a perceptual skill. *Science*, *265*, 679-682.

Kim, E.Y., Mahmoud, G.H., & Grover, L.M. (2005). REM sleep deprivation inhibits LTP in vivo in area CA1 of rat hippocampus. *Neuroscience Letter*, *388*, 163-167.

Klassen, J., Tong, C., & Flanagan, J.R. (2005). Learning and recall of incremental kinematic and dynamic sensorimotor transformations. *Experimental Brain Research*, *164*, 250-259.

Kleim, J.A., Barbay, S., Cooper, N.R., Hogg, T.M., Reidel, C.N., Remple, M.S., & Nudo, R.J. (2002). Motor learning-dependent synaptogenesis is localized to functionally reorganized motor cortex. *Neurobiology of Learning and Memory*, *77*, 63-77.

Kleim, J.A., Barbay, S., & Nudo, R.J. (1998). Functional reorganization of the rat motor cortex following motor skill learning. *Journal of Neurophysiology*, *80*, 3321-3325.

Kleim, J.A., Hogg, T.M., VandenBerg, P.M., Cooper, N.R., Bruneau, R., & Remple, M. (2004). Cortical synaptogenesis and motor map reorganization occur during late, but not early, phase of motor skill learning. *Journal of Neuroscience*, *24*, 628-633.

Korman, M., Flash, T., & Karni, A. (2005). Resistance to interference and the emergence of delayed gains in newly acquired procedural memories: synaptic and system consolidation? *Behavioral and Brain Sciences*, *28*, 74-75.

Korman, M., Raz, N., Flash, T., & Karni, A. (2003). Multiple shifts in the representation of a motor sequence during the acquisition of skilled performance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*, 12492-12497.

Korman, M., Tamir, J., Doyon, J., Carrier, J., Dayan, Y., & Karni, A. (2006). A beneficial effect of a post-training nap: countering interference and the evolution of delayed gains in a motor sequence-learning task. *Journal of Sleep Research, 15, Supplement 1, P480.*

Krakauer, J.W., Ghez, C., & Ghilardi, F. (2005). Adaptation to visuomotor transformations: consolidation, interference, and forgetting. *Journal of Neuroscience, 25, 473-478.*

Krakauer, J.W., Ghilardi, F., Mentis, M., Barnes, A., Veytsman, M., Eidelberg, D., & Ghez, C. (2004). Differential cortical and subcortical activations in learning rotations and gains for reaching: a PET study. *Journal of Neurophysiology, 91, 924-933.*

Krakauer, J.W., Pine, Z.M., Ghilardi, M., & Ghez, C. (2000). Learning of visuomotor transformations for vectorial planning of reaching trajectories. *Journal of Neuroscience, 20, 8916-8924.*

Krakauer, J.W., & Shadmehr, R. (2006). Consolidation of motor memory. *Trends in Neurosciences, 29, 58-64.*

Krebs, H.I., Brashers-Krug, T., Rauch, S.L., Savage, C.R., Hogan, N., Rubin, R.H., Fischman, A.J., & Alpert, N.M. (1998). Robot-aided functional imaging: application to a motor learning study. *Human Brain Mapping, 6, 59-72.*

Kuriyama, K., Stickgold, R., & Walker, M.P. (2004). Sleep-dependent learning and motor-skill complexity. *Learning & Memory, 11, 705-713.*

Lamprecht, R., & Ledoux, J. (2004). Structural plasticity and memory. *Nature Reviews Neuroscience, 5, 45-54.*

Laureys, S., Peigneux, P., Phillips, C., Fuchs, S., Degueldre, C., Aerts, J., Del Fiore, G., Petiau, C., Luxen, A., Van Der Linden, M., Cleeremans, A., Smith, C., & Maquet, P. (2001).

Experience-dependent changes in cerebral functional connectivity during human rapid eye movement sleep. *Neuroscience*, 105, 521-525.

Luft, A.R., & Buitrago, M.M. (2005). Stages of motor skill learning. *Molecular Neurobiology*, 32, 205-216.

Luft, A.R., Buitrago, M.M., Ringer, T., Dichgans, J., & Schulz, J.B. (2004). Motor skill learning depends on protein synthesis in motor cortex after training. *The Journal of Neuroscience*, 24(29), 6515-6520.

Luscher, C., & Frerking, M. (2001). Restless AMPA receptors: implications for synaptic transmission and plasticity. *Trends in Neurosciences*, 24, 665-670.

Lydic, R., & Baghdoyan, H.A. (1988). Handbook and behavioral state control: cellular and molecular mechanisms. CRC Press.

Lynch, M.A. (2004). Long-term potentiation and memory. *Physiological Reviews*, 84, 87-136.

Lynch, G., Rex, C.S., & Gall, C.M. (2007). LTP consolidation: substrates, explanatory power, and functional significance. *Neuropharmacology*, 52, 12-23.

Malenka, R.C., & Bear, M.F. (2004). LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*, 44, 5-21.

Maquet, P., Laureys, S., Perrin, F., Ruby, P., Melchior, G., Boly, M., Vu, T.D., Desseilles, M., & Peigneux, P. (2003a). Festina lente: evidences for fast and slow learning processes and a role for sleep in human motor skill learning. *Learning & Memory*, 10, 237-239.

Maquet, P., Peigneux, P., Fuchs, S., Petiau, C., Phillips, C., Aerts, J., Del Fiore, G., Dehuedre, C., Meulemans, T., Luxen, A., Franck, G., VanDer, L.M., Smith, C., & Cleeremans, A.

(2000). Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nature Neuroscience*, 3, 831-836.

Maquet, P., Peigneux, P., Laureys, S., & Smith, C. (2002). Be caught napping: you're doing more than resting your eyes. *Nature Neuroscience*, 5, 618-619.

Maquet, P., Schwartz, S., Passingham, R., & Frith, C. (2003b). Sleep-related consolidation of a visuomotor skill: brain mechanisms as assessed by functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, 23, 1432-1440.

Marrosu, F., Portas, C., Casu, M.A., Fa, M., Giagheddu, M., Imperato, A., & Gessa, G.L. (1995). Microdialysis measurement of cortical and hippocampal acetylcholine release during sleep-wake cycle in freely moving cats. *Brain Research*, 671, 329-332.

Marshall, L., Helgadottir, H., Mölle, M., & Born, J. (2006). Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, 444, 610-3.

Marshall, L., Mölle, M., Hallschmid, M., & Born, J. (2004). Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory. *Journal of Neuroscience*, 24, 9985-9992.

Martin, S.J., Grimwood, P.D., & Morris, R.G.M. (2000). Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annual Review of neuroscience*, 23, 649-711.

Martin, S.J., & Morris, R.G.M. (2002). New life in an old idea: the synaptic plasticity and memory hypothesis revisited. *Hippocampus*, 12, 609-636.

Martinez, J.L., & Derrick, B.E. (1996). Long-term potentiation and learning. *Annual Review of Psychology*, 47, 173-203.

Mason, M. (2004). The effects of naps and interference training on a sleep-dependent procedural motor skill learning task (honor's thesis). Cambridge, Massachusetts: Harvard University.

Matsumura, M., Sadato, N., Kochiyama, T., Nakamura, S., Naito, E., Matsunami, K., Kawashima, R., Fukuda, H., & Yonekura, Y. (2004). Role of cerebellum in implicit motor learning: a PET study. *Brain Research Bulletin*, 63, 471-483.

Mavanji, V., & Datta, S. (2003). Activation of the phasic pontine-wave generator enhances improvement of learning performance: a mechanism for sleep-dependent plasticity. *European Journal of Neuroscience*, 17, 359-370.

Mazzoni, P. & Krakauer, J.W. (2006). An implicit plan overrides an explicit strategy during visuomotor adaptation. *Journal of Neuroscience*, 26, 3642-3645.

McClelland, J.L., McNaughton, B.L., & O'Reilly, R.C. (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychological Review*, 102, 419-457.

McDermott, C.M., LaHoste, G.J., Chen, C., Musto, A., Bazan, N.G., & Magee, J.C. (2003). Sleep deprivation causes behavioural, synaptic, and membrane excitability alterations in hippocampal neurons. *Journal of Neuroscience*, 23, 9687-9695.

McGaugh, J.L. (2000). Memory-a century of consolidation. *Science*, 287, 248-251.

Mednick, S.C., Nakayama, K., Cantero, J.L., Atienza, M., Levin, A.A., Pathak, N., & Stickgold, R. (2002). The restorative effect of naps on perceptual deterioration. *Nature Neuroscience*, 5, 677-681.

Mednick, S., Nakayama, K., & Stickgold, R. (2003). Sleep-dependent learning: a nap is as good as a night. *Nature neuroscience*, 6, 697-698.

Miall, R.C., Jenkinson, N., & Kulkarni, K. (2004). Adaptation to rotated visual feedback: a re-examination of motor interference. *Experimental Brain Research*, 154, 201-210.

Miller S, & Mayford M. (1999). Cellular and molecular mechanisms of memory: the LTP connection. *Current Opinion in Genetics and Development*, 9, 333-337.

Milner, B., Corkin, S., & Teuber, H.L. (1968). Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14 year follow-up study. *Neuropsychologia*, 6, 215-234.

Milner, C.E., Fogel, S.M., & Cote, K.A. (2006). Habitual napping moderates motor performance improvements following a short daytime nap. *Biological Psychology*, 73, 141-56.

Miyamoto, E. (2006). Molecular mechanism of neuronal plasticity: Induction and maintenance of long-term potentiation in the hippocampus. *Journal of Pharmacological Sciences*, 100, 433-442.

Möller, M., Marshall, L., Gais, S., & Born, J. (2002). Grouping of spindle activity during slow oscillations in human non-rapid eye movement sleep. *Journal of Neuroscience*, 22, 10941-10947.

Möller, M., Marshall, L., Gais, S., & Born, J. (2004). Learning increases human electroencephalographic coherence during subsequent slow sleep oscillations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 13963-13968.

Monfils, M.H., & Teskey, G.C. (2004). Skilled-learning-induced potentiation in rat sensorimotor cortex: a transient form of behavioural long-term potentiation. *Neuroscience*, 125, 329-336.

Muellbacher, W., Ziemann, U., Boroojerdi, B., Cohen, L., & Hallett, M. (2001). Role of human primary motor cortex in rapid motor learning. *Experimental Brain Research*, 136, 431-438.

Muellbacher, W., Ziemann, U., Wissel, J., Dang, N., Kofler, M., Facchini, S., Boroojerdi, B., Poewe, W., & Hallett, M. (2002). Early consolidation in human primary motor cortex. *Nature*, 415, 640-644.

Müller, G.E., & Pilzecker, A. (1900). Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis. *Zeitschrift für Psychologie. Ergänzungsband*, 1, 1-300.

Nadel, L. (1992). Multiple memory systems: what and why. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4, 179-188.

Nader K. (2003). Memory traces unbound. *Trends in Neurosciences*, 26, 65-72

Nader, R., & Smith, C. (2003). A role for stage 2 sleep in memory processing. In P. Maquet, C. Smith, & R. Stickgold (Eds.), *Sleep and Brain Plasticity* (pp. 87-98). New York: Oxford University Press.

Nakamura, K., Sakai, K., & Hikosaka, O. (1998). Neuronal activity in medial frontal cortex during learning of sequential procedures. *Journal of Neurophysiology*, 80, 2671-2687.

Nezafat, R., Shadmehr, R., & Holcomb, H.H. (2001). Long-term adaptation to dynamics of reaching movements : a PET study. *Experimental Brain Research*, 140, 66-76.

Nicolas, A., Petit, D., Rompré, S., & Montplaisir, J. (2001). Sleep spindles characteristics in healthy subjects of different age groups. *Clinical Neurophysiology*, 112, 521-527.

Nikonenko, I., Jourdain, P., Alberi, S., Toni, N., & Muller, D. (2002). Activity-induced changes of spine morphology. *Hippocampus*, 12, 585-591.

Nissen, M.J., & Bullemer, P. (1987). Attentional requirements of learning: evidence from performance measures. *Cognitive Psychology*, *19*, 1-32.

Nissen, C., Power, A.E., Nofzinger, E.A., Feige, B., Voderholzer, U., Kloepfer, C., Waldheim, B., Radosa, M., Berger, M., & Reidemann, D. (2006). M1 muscarinic acetylcholine receptor agonism alters sleep without affecting memory consolidation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *18*, 1799-1807.

Orban, P., Rauchs, G., Balteau, E., Degueldre, C., Luxen, A., Maquet P., & Peigneux, P. (2006). Sleep after spatial learning promotes covert reorganization of brain activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*, 7124-7129.

Paller K.A., & Voss, J.L. (2004). Memory reactivation and consolidation during sleep. *Learning & Memory*, *11*, 664-670.

Pavrides, C., & Ribeiro, S. (2003). Recent evidences of memory processing in sleep. In P. Maquet, C. Smith, & R. Stickgold (Eds.), *Sleep and Brain Plasticity* (pp. 327-362). New York: Oxford University Press.

Peigneux, P., Laureys, S., Cleeremans, A., & Maquet, P. (2003a). Cerebral correlates of memory consolidation during human sleep : contribution of functional neuroimaging. In P. Maquet, C. Smith, & R. Stickgold (Eds.), *Sleep and Brain Plasticity* (pp. 209-224). New York: Oxford University Press.

Peigneux, P., Laureys, S., Delbeuck, X., & Maquet, P. (2001). Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. *Neuroreport*, *12*, A111-A124.

Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Collette, F., Perrin, F., Reggers, J., Phillips, C., Degueldre, C., Del Fiore, G., Aerts, J., Luxen, A., & Maquet, P. (2004). Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron*, *44*, 535-545.

Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Destrebecqz, A., Collette, F., Delbeuck, X., Phillips, C., Aerts, J., Del Fiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., Cleeremans, A., & Maquet, P. (2003b). Learned material content and acquisition level modulate cerebral reactivation during posttraining rapid-eye-movements sleep. *NeuroImage*, *20*, 125-134.

Penhune, V.B., & Doyon, J. (2002). Dynamic cortical and subcortical networks in learning and delayed recall of timed motor sequences. *Journal of Neuroscience*, *22*, 1397-1406.

Penhune, V.B., & Doyon, J. (2005). Cerebellum and M1 interaction during early learning of timed motor sequences. *Neuroimage*, *26*, 801-812.

Pita-Almenar JD, Sol Collado, M., Colbert, C.M., & Eskin, A. (2006). Different mechanisms exist for the plasticity of glutamate reuptake during early long-term potentiation (LTP) and late LTP. *Journal of Neuroscience*, *26*, 10461-10471.

Pittenger, C., & Kandel, E.R. (2003). In search of general mechanisms for long-lasting plasticity: Aplysia and the hippocampus. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *358*, 757-763.

Plihal, W., & Born, J. (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *9*, 534-547.

Plihal, W., & Born, J. (1999). Memory consolidation in human sleep depends on inhibition of glucocorticoid release. *Neuroreport*, *10*, 2741-2747.

Poldrack, R.A., Sabb, F.W., Foerde, K., Tom, S.M., Asarnow, R.F., Bookheimer, S.Y., & Knowlton, B.J. (2005). The neural correlates of motor skill automaticity. *Journal of Neuroscience*, *25*, 5356-5364.

Power, A.E. (2004). Slow-wave sleep, acetylcholine, and memory consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 1795-1796.

Press, D.Z., Casement, M.D., Pascual-Leone, A., & Robertson, E.M. (2005). The time course of off-line motor sequence learning. *Brain Research Cognitive Brain Research*, 25, 375-378.

Pulvermuller, F., Lutzenberger, W., Preissl, H., & Birbamer, N. (1995). Spectral responses in the gamma-band: physiological signs of higher cognitive processes? *Neuroreport*, 6, 2059-2064.

Puttemans, V., Wenderoth, N., & Swinnenm S.P. (2005). Changes in brain activation during the acquisition of a multifrequency bimanual coordination task: from the cognitive stage to advanced levels of automaticity. *Journal of Neuroscience*, 25, 4270-4278.

Rauchs, G., Bertran, F., Guillery-Girard, B., Desgranges, B., Kerrouche, N., Denise, P., Foret, J., & Eustache, F. (2004). Consolidation of strictly episodic memories mainly requires rapid eye movement sleep. *Sleep*, 27(3), 395-401.

Rauchs, G., Desgranges, B., Foret, J., & Eustache, F. (2005). The relationship between memory systems and sleep stages. *Journal of Sleep Research*, 14, 123-140.

Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles, CA: UCLA Brain Information Service.

Rhodes, B.J., Bullock, D., Verwey, W.B., Averbek, B.B., & Page, M.P.A. (2004). Learning and production of movement sequences: behavioral, neurophysiological, and modeling perspectives. *Human Movement Science*, 23, 699-746.

Ribeiro, S., & Nicoletis, M.A.L. (2004). Reverberation, storage, and postsynaptic propagation of memories during sleep. *Learning & Memory*, *11*, 686-696.

Ribot, T.A. (1882). *Diseases of memory*. New-York: Appleton-Century-Crofts.

Richardson, A.G., Overduin, S.A., Valero-Cabré, A., Padoa-Schioppa, C., Pascual-Leone, A., Bizzi, E., & Press, D.Z. (2006). Disruption of primary motor cortex before learning impairs memory of movement dynamics. *Journal of Neuroscience*, *26*, 12466-12470.

Riout-Pedotti, M.S., Friedman, D., & Donoghue, J.P. (2000). Learning-induced LTP in neocortex. *Science*, *290*, 533-536.

Riout-Pedotti, M.S., Friedman, D., Hess, G., & Donoghue, J.P. (1998). Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. *Nature Neuroscience*, *1*, 230-234.

Robertson, E.M., & Cohen, D.A. (2006). Understanding consolidation through the architecture of memories. *The Neuroscientist*, *12*, 261-271.

Robertson, E.M., & Pascual-Leone, A. (2003). Prefrontal cortex: procedural sequence learning and awareness. *Current Biology*, *13*, R65-R67.

Robertson, E.M., Pascual-Leone, A., & Miall, R.C. (2004). Current concepts in procedural consolidation. *Nature Reviews*, *14*, R1061-R1063.

Robertson, E.M., Pascual-Leone, A., & Press, D.Z. (2004). Awareness modifies the skill-learning benefits of sleep. *Current Biology*, *14*, 208-212.

Robertson, E.M., Press, D.Z., & Pascual-Leone, A. (2005). Off-line learning and the primary motor cortex. *Journal of Neuroscience*, *25*, 6372-6378.

Rosanova, M., & Ulrich, D. (2005). Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. *Journal of Neuroscience*, *25*, 9398-9405.

Roth, D.A., Kishon-Rabin, L., Hildesheimer, M., & Karni, A. (2005). A latent consolidation phase in auditory identification learning: time in the awake state is sufficient. *Learning & Memory*, *12*, 159-164.

Sacchetti, B., Scelfo, B., Tempia, F., & Strata, P. (2004). Long-term synaptic changes induced in the cerebellar cortex by fear conditioning. *Neuron*, *42*, 973-982.

Sakai, K., Hikosaka, O., Miyauchi, S., Sasaki, Y., Fujimaki, N., & Putz, B. (1999). Presupplementary motor area activation during sequence learning reflects visuo-motor association. *Journal of Neuroscience*, *19*, 1-6.

Sakai, K., Hikosaka, O., Miyauchi, S., Takino, R., Sasaki, Y., & Putz, B. (1998). Transition of brain activation from frontal to parietal areas in visuomotor sequence learning. *Journal of Neuroscience*, *18*, 1827-1840.

Sakai, K., Kitaguchi, K., Hikosaka, O. (2003). Chunking during human visuomotor sequence learning. *Experimental Brain Research*, *52*, 229-242.

Sanes, J.N. & Donoghue, J.P. (2000). Plasticity and primary motor cortex. *Annual Review of Neurosciences*, *23*, 393-415.

Savion-Lemieux, T., & Penhune, V.B. (2005). The effects of practice and delay on motor skill learning and retention. *Experimental Brain Research*, *161*, 423-431.

Schabus, M., Hodlmoser, K., Gruber, G., Sauter, C., Anderer, P., Klosch, G., Parapatics, S., Saletu, B., Klimesch, W., & Zeitlhofer, J. (2006). Sleep-spindle-related activity in the human EEG and its relation to general cognitive and learning abilities. *European Journal of Neuroscience*, *23*, 1738-1746.

Schacter, D.L. (1987). Implicit memory: history and current status. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory and Cognition*, 13, 501-518.

Schacter, D.L. (1992). Implicit knowledge: New perspectives on unconscious processes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89, 11113-11117.

Schacter, D.L., & Graf, P. (1986). Preserved learning in amnesic patient: perspectives from research on direct priming. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 8, 727-743.

Schacter, D.L., & Tulving, E. (1994). *Memory systems*. Cambridge, MA: MIT Press.

Schmidt, C., Peigneux, P., Muto, V., Schenkel, M., Knoblauch, V., Munch, M., de Quervain, D.J.F., Wirz-Justice, A., & Cajochen, C. (2006). Encoding difficulty promotes postlearning changes in sleep spindle activity during napping. *Journal of Neuroscience*, 26, 8976-8982.

Scoville, W.B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 20, 11-21.

Seidler, R.D. (2004). Multiple motor learning experiences enhance motor adaptability. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16, 65-73.

Seitz, R.J., Canavan, A.G., Yaguez, L., Herzog, H., Tellmann, L., Knorr, U., Huang, Y., & Homberg, V. (1994). Successive roles of the cerebellum and premotor cortices in trajectory learning. *Neuroreport*, 5, 2541-2544.

Sekiyama, K., Miyauchi, S., Imaruoka, T., Egusa, H., & Tashiro, T. (2000). Body image as a visuomotor transformation device revealed in adaptation to reversed vision. *Nature*, 407, 374-377.

Sekiyama, K., Miyauchi, S., Imaruoka, T., Egusa, H., & Tashiro, T. (2005). Body image as a visuomotor transformation device revealed in adaptation to reversed vision. *Nature*, *407*, 374-377.

Sejnowski, T.J., & Destexhe, A. (2000). Why do we sleep? *Brain Research Interactive*, *886*, 208-223.

Shadmehr, R., & Brashers-Krug, T. (1997). Functional stages in the formation of human long-term motor memory. *Journal of Neuroscience*, *17*, 409-419.

Shadmehr, R., & Holcomb, H.H. (1997). Neural correlates of motor memory consolidation. *Science*, *277*, 821-825.

Shadmehr, R., & Holcomb, H.H. (1999). Inhibitory control of competing motor memories. *Experimental Brain Research*, *126*, 235-251.

Shadmehr, R., & Moussavi, Z.M.K. (2000). Spatial generalization from learning dynamics of reaching movements. *Journal of Neuroscience*, *20*, 7807-7815.

Shadmehr, R., & Mussa-Ivaldi, F.A. (1994). Adaptive representation of dynamics during learning of a motor task. *Journal of Neuroscience*, *14*, 3208-3224.

Siegel, J.M. (2001). The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science*, *294*, 1058-1063.

Siegel, J.M. (2005). Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature*, *437*, 1264-1271.

Silva, R.H., Chehin, A.B., Kameda, S.R., Takatsu-Coleman, A.L., Abilio, V.C., Tufik, S., & Frussa-Filho, R. (2004). Effects of pre- or post-training paradoxical sleep deprivation on two animal models of learning and memory in mice. *Neurobiology of Learning and Memory*, *82*, 90-98.

Silva, A.J., Kogan, J.H., Frankland, P.W. & Kida, S. (1998). CREB and memory. *Annual Review of Neuroscience*, 21, 127-148.

Simard, A. (2004). Caractérisation et optimisation des paramètres cognitifs et méthodologiques impliqués dans la consolidation d'apprentissage d'habiletés motrices. Dissertation doctorale. Canada: Université Laval.

Smith, C. (1995). Sleep states and memory processes. *Behavioral Brain Research*, 69, 137-145.

Smith, C. (2001). Sleep states and memory processes in humans: procedural versus declarative memory systems. *Sleep Medicine Review*, 5, 491-506.

Smith, C. (2003). The REM sleep window and memory processing. In P. Maquet, C. Smith, & R. Stickgold (Eds.), *Sleep and Brain Plasticity* (pp. 117-133). New York: Oxford University Press.

Smith, C.T., Aubrey, J.B., & Peters, K.R. (2004). Different roles for REM and stage 2 sleep in motor learning: a proposed model. *Psychologica Belgica*, 44, 79-102.

Smith, M.A., Ghazizadeh, A., & Shadmehr, R. (2006). Interacting adaptive processes with different timescales underlie short-term motor learning. *PLOS Biology*, 4, 1035-1043.

Smith, C., & MacNeill, C. (1994). Impaired motor memory for a pursuit rotor task following stage 2 sleep loss in college students. *Journal of Sleep Research*, 3, 206-213.

Smith, C.T., Nixon, M.R., & Nader, R.S. (2004). Posttraining increases in REM sleep intensity implicate REM sleep in memory processing and provide a biological marker of learning potential. *Learning & Memory*, 11, 714-719.

Smith, C., & Rose, G.M. (1996). Evidence for a paradoxical sleep window for place learning in the Morris water maze. *Physiology & Behavior*, 59, 93-97.

Smith, C., & Smith, D. (2003). Ingestion of ethanol just prior to sleep onset impairs memory for procedural but not declarative tasks. *Sleep*, 26, 185-191.

Soderling, T.R., & Derkach, V.A. (2000). Postsynaptic protein phosphorylation and LTP. *Trends in Neurosciences*, 23, 75-80.

Soulé, J., Messaoudi, E., & Bramham, C.R. (2006). Brain-derived neurotrophic factor and control of synaptic consolidation in the adult brain. *Biochemical Society Transactions*, 34, 600-604.

Squire, L.R. (1992). Declarative and nondeclarative memory: Multiple brain systems supporting learning and memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4, 232-243.

Squire, L.R. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82, 171-177.

Squire, L.R., & Knowlton, B.J. (1995). Memory, hippocampus and brain systems. In M.S. Gazzaniga (Ed.), *Cognitive Neurosciences* (pp. 825-837). London: MIT Press.

Squire, R. L., Knowlton, B. J., & Musen, G. (1993). The structure and organisation of memory. *Annual Review of Psychology*, 44, 453-495.

Squire, L.R., & Zola, S.M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Colloquium Paper*, 93, 13515-13522.

Steriade, M. (1993). Modulation of information processing in thalamocortical systems: chairman's introductory remarks. *Programm in Brain Research*, 98., 341-343.

Steriade, M. (1996). Awakening the brain. *Nature*, 383, 24-25.

Steriade, M. (2003). *Neural substrates of sleep and epilepsy*. Cambridge: Cambridge University Press.

Steriade, M. (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*, 137, 1087-1106.

Steriade, M., & Timofeev, I. (2003a). Neuronal plasticity in thalamocortical networks during sleep and waking oscillations. *Neuron*, 37, 563-576.

Steriade, M., & Timofeev, I. (2003b). Neuronal plasticity during sleep oscillation in corticothalamic systems. In P. Maquet, C. Smith, & R. Stickgold (Eds.), *Sleep and Brain Plasticity* (pp. 271-291). New York: Oxford University Press.

Stickgold, R. (2005). Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, 437(7063), 1272-1278.

Stickgold, R., James, L., & Hobson, J.A. (2000). Visual discrimination learning requires sleep after training. *Nature Neuroscience*, 3, 1237-1238.

Stickgold, R., & Walker, M.P. (2005). Memory consolidation and reconsolidation: what is the role of sleep? *Trends in Neurosciences*, 28, 408-15.

Stickgold, R., Whidbee, D., Schirmer, B., Patel, V., & Hobson, A. (2000). Visual discrimination task improvement: a multi-step process occurring during sleep. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 246-254.

Sun, R., Merrill, E., & Peterson, T. (2001). From implicit skills to explicit knowledge: a bottom-up model of skill learning. *Cognitive Science*, 25, 203-244.

Sun, R., Slusarz, P., & Terry, C. (2005). The interaction of the explicit and the implicit in skill learning: A dual-process approach. *Psychological Review*, 112, 159-192.

Takashima, A., Petersson, K.M., Rutters, F., Tendolkar, I., Jensen, O., Zwarts, M.J., McNaughton, B.L., & Fernandez, G. (2006). Declarative memory consolidation in humans: a prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103, 756-761.

Thach WT, Goodkin HP, & Keating JG. (1992). The cerebellum and the adaptive coordination of movement. *Annual Review of Neuroscience*, 15, 403-442.

Thoroughman, K.A., & Shadmehr, R. (2000). Learning of action through adaptive combination of motor primitives. *Nature*, 407, 742-747.

Tong, C., Wolpert, D.M., & Flanagan, J.R. (2002). Kinematics and dynamics are not represented independently in the motor working memory: evidence from an interference study. *Journal of Neuroscience*, 22, 1108-1113.

Toni, I., Krams, M., Turner, R., & Passingham, R.E. (1998). The time course of changes during motor sequence learning : a whole-brain fMRI study. *Neuroimage*, 8, 50-61.

Toni, I., Rowe, J., Stephan, K.E., Passingham, R.E. (2002). Changes of cortico-striatal effective connectivity during visuomotor learning. *Cerebral Cortex*, 12, 1040-1047.

Tononi, G., & Cirelli, C. (2001). Some Considerations on sleep and neural plasticity. *Archives Italiennes de Biologie*, 139, 221-241.

Tucker, M.A., Hirota, Y., Wamsley, E.J., Lau, H., Chaklader, A., & Fishbein, W. (2006). A daytime nap containing solely non-REM sleep enhances declarative but not procedural memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 86, 241-247.

Tulving, E. (1983). *Elements of episodic memory*. Cambridge: Oxford University Press.

Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annual Review of Psychology*, 53, 1-25.

Vertes, R.P. (2004). Memory consolidation in sleep: dream or reality. *Neuron*, 44, 135-148.

Vertes, R.P., & Eastman, K.E. (2000). The case against memory consolidation in REM sleep. *Behavioral Brain Science*, 23, 867-876.

Vertes, R.P., & Siegel, J.M. (2005). Time for the sleep community to take a critical look at the purported role of sleep in memory processing. *Sleep*, 28, 1228-1229.

Von Herten, L.S.J., & Giese, K.P. (2005). Memory reconsolidation engages only a subset of immediate-early genes induced during consolidation. *Journal of Neuroscience*, 25, 1935-1942.

Wagatsuma, A., Azami, S., Sakura, M., Hatakeyama, D., Aonuma, H., & Ito, E. (2006). De novo synthesis of CREB in a presynaptic neuron is required for synaptic enhancement involved in memory consolidation. *Journal of Neuroscience Research*, 84, 954-960.

Wagner, U., Fischer, S., & Born, J. (2002). Changes in emotional responses to aversive pictures across periods rich in slow-wave sleep versus rapid eye movement sleep. *Psychosomatic medicine*, 64, 627-634.

Wagner, U., Gais, S., Haider, H., Verleger, R., & Born, J. (2004). Sleep inspires insight. *Nature*, 427, 352-355.

Walker, M.P. (2005). A refined model of sleep and the time course of memory formation. *Behavioral & Brain Sciences*, 28, 51-104.

Walker, M.P., Brakefield, T., Hobson, A., & Stickgold, R. (2003a). Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*, 425, 616-620.

Walker, M.P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, A., & Stickgold, R. (2002). Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, 35, 205-211.

Walker, M.P., Brakefield, T., Seidman, J., Morgan, A., Hobson, A., & Stickgold, R. (2003b). Sleep and the time course of motor skill learning. *Learning & Memory*, 10, 275-284.

Walker M.P., & Stickgold R. (2004). Sleep-dependent learning and memory consolidation. *Neuron*, 44, 121-133.

Walker, M.P., & Stickgold, R. (2005). It's practice, with sleep, that makes perfect: implications of sleep-dependent learning and plasticity for skill performance. *Clinics in Sports Medicine*, 24, 301-317.

Walker M.P., & Stickgold R. (2006). Sleep, memory, and plasticity. *Annual Review of Psychology*, 57, 139-166.

Walker, M.P., Stickgold, R., Alsop, D., Gaab, N., & Schlaug, G. (2005a). Sleep-dependent motor memory plasticity in the human brain. *Neuroscience*, 133, 911-917.

Walker, M.P., Stickgold, R., Jolesz, F.A., & Yoo, S.S. (2005b). The functional anatomy of sleep-dependent visual skill learning. *Cerebral Cortex*, 15, 1666-1675.

Wang, T., Dordevic, G.S., & Shadmehr, R. (2001). Learning the dynamics of reaching movements results in the modification of arm impedance and long-latency perturbation responses. *Biological Cybernetics*, 85, 437-448.

Wang, H., Hu, Y., & Tsien, J.Z. (2006). Molecular and systems mechanisms of memory consolidation and storage. *Progress in Neurobiology*, 79, 123-135.

Wei, H.G., Riel, E., Czeisler, C.A., & Dijk, D.J. (1999). Attenuated amplitude of circadian and sleep-dependent modulation of electroencephalographic sleep spindles characteristics in elderly human subjects. *Neuroscience Letter*, 260, 29-32.

Willingham, D.B. (1998a). What differentiates declarative and procedural memories: reply to Cohen, Poldrack, and Eichenbaum (1997). *Memory*, 6, 689-699.

Willingham, D.B. (1998b). A neuropsychological theory of motor skill learning. *Psychological Review*, 105, 558-584.

Willingham, D.B. (2001). Becoming aware of motor skill. *Trends in Cognitive Sciences*, 5, 181-182.

Willingham, D.B., Salidis, J., & Gabrieli, J. (2002). Direct comparison of neural systems mediating conscious and unconscious skill learning. *Journal of Neurophysiology*, 88, 1451-1460.

Wiltgen, B.J., Brown, R.A.M., Talton, L.E., & Silva, A.J. (2004). New circuits for old memory: the role of the neocortex in consolidation. *Neuron*, 44, 101-108.

Whishaw, I.Q., & Pellis, S.M. (1990). The structure of skilled forelimb reaching in the rat: A proximally driven movement with a single distal rotary component. *Behavioral Brain Research*, 41, 49-59.

Wixted, J. (2004). The psychology and neuroscience of forgetting. *Annual Review of Psychology*, 55, 235-269.

Wolpert, D.M., Ghahramani, Z., & Flanagan, J.R. (2001). Perspectives and problems in motor learning. *Trends in Cognitive Sciences*, 5, 487-494.

Yoo, S-S., Gujar, N., Jolesz, F.A., & Walker, M.P. (2007). A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nature Neuroscience*, 10, 385-392

Yuste, R. & Bonhoeffer, T. (2001). Morphological changes in dendritic spines associated with long-term synaptic plasticity. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 1071-1089.

Ziemann, U., Illac, T.V., Pauli, C., Meintzschel, F., & Ruge, D. (2004). Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *Journal of Neuroscience*, 24, 1666-1672.