

Université de Montréal

Investigation de l'effet du polymorphisme Val66Met du gène BDNF sur les mécanismes neurophysiologiques qui sous-tendent les apprentissages moteurs procéduraux et sensorimoteurs, de même que sur le transfert intermanuel des apprentissages.

par Olivier Morin-Moncet

Département de psychologie
Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée
en vue de l'obtention du grade de doctorat (Ph.D.)
en neuropsychologie clinique
option recherche et intervention

Décembre 2017

© Olivier Morin-Moncet, 2017

Résumé

Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*; BDNF), synthétisé en grande partie dans les neurones glutamatergiques en réponse à l'activité neuronale, est impliqué dans la plasticité synaptique et la croissance dendritique, en plus de jouer un rôle central dans le développement, le fonctionnement et la survie des neurones du système nerveux central. Le gène BDNF se retrouve le plus fréquemment sur sa forme Valine à Valine au codon 66 (Val66Val). Le polymorphisme à nucléotide unique Val66Met du gène BDNF, présent chez environ un tiers de la population américaine, interfère avec la recapture du BDNF par les granules de sécrétion et réduit la disponibilité du BDNF dans l'espace synaptique et les dendrites. De ce fait, le polymorphisme Val66Met est associé aux altérations de la neurotransmission excitatrice glutamatergique et inhibitrice GABA-ergique, de la synaptogénèse, ainsi qu'à des différences structurelles et fonctionnelles de plusieurs régions cérébrales comparativement aux porteurs de la variante Val66Val, par exemple au niveau de l'hippocampe. Dans le cortex moteur primaire (M1), le polymorphisme Val66Met du gène BDNF est lié à une altération de la plasticité synaptique dépendante de l'activité se répercutant entre autres dans une modulation anormale des cartes corticomotrices, de l'excitabilité corticospinale et de l'homéoplasticité synaptique. Sur le plan comportemental, les individus porteurs du polymorphisme Val66Met montrent un déficit d'apprentissage et de rétention d'habiletés visuomotrices complexes. Or, les effets potentiels du polymorphisme Val66Met sur la plasticité synaptique intracorticale impliquée dans l'apprentissage moteur et sur le transfert intermanuel de l'apprentissage, sous-tendu en grande partie par les interactions interhémisphériques, demeurent à ce jour inconnu.

Dans le cadre du présent ouvrage, nous avons comparé les performances en apprentissage, en rétention et en transfert intermanuel d'habiletés motrices procédurales, par le biais de la *Serial Reaction Time Task* (SRTT), et en apprentissage d'habiletés sensorimotrices de base, soient la vitesse de contraction motrice, la précision de force de préhension et la dextérité manuelle fine, entre des sujets Val66Met et Val66Val droitiers, âgés de 18 à 35 ans. À l'aide de la stimulation magnétique transcrânienne, nous avons également comparé la

modulation de divers mécanismes neurophysiologiques en M1 en lien avec ces phénomènes, notamment l'excitabilité corticospinale, l'inhibition intracorticale de courte latence et l'inhibition interhémisphérique. Les résultats des deux études suggèrent l'absence de différence entre les sujets Val66Val et Val66Met sur l'apprentissage de composantes sensorimotrices avec la main droite dominante et la main gauche non dominante, ainsi que sur l'apprentissage procédural d'une séquence motrice. Cependant, les résultats de l'étude 1 ont indiqué une altération du transfert intermanuel de la séquence apprise avec la main dominante vers la main non dominante non entraînée chez les sujets Val66Met, suggérant une atteinte probable des interactions interhémisphériques. De plus, les résultats de l'étude 2 ont montré une absence de modulation de l'inhibition intracorticale à courte latence en M1 bilatéral suivant la pratique sensorimotrice. Les implications potentielles de ces résultats dans l'apprentissage moteur, le transfert intermanuel et les mécanismes neurophysiologiques qui les sous-tendent sont discutées. En somme, ces résultats permettent une perspective plus précise du lien entre le polymorphisme Val66Met et ces phénomènes, en plus de suggérer des hypothèses spécifiques à étudier.

Mots-clés : Facteur neurotrophique dérivé du cerveau, polymorphisme Val66Met, apprentissage moteur, transfert intermanuel, cortex moteur primaire, stimulation magnétique transcrânienne, excitabilité corticospinale, inhibition intracorticale à courte latence, inhibition interhémisphérique.

Abstract

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), which is largely synthesized in glutamatergic neurons in response to stimulation, is involved in synaptic plasticity and dendritic growth, and plays a key role in development, function, and survival of neurons in the central nervous system. The BDNF gene is most commonly found in its Valine to Valine form at codon 66 (Val66Val). The single nucleotide Val66Met polymorphism, found in approximately one third of the American population, interferes with BDNF recapture in the secretory vesicles, thus altering BDNF availability in the synaptic cleft and dendrites. Thus, the Val66Met polymorphism is associated with altered excitatory glutamatergic and inhibitory GABA-ergic neurotransmission, synaptogenesis, and functional and structural alterations of several brain structures compared to Val66Val carriers, for instance, at the level of the hippocampus. In the primary motor cortex, the Val66Met polymorphism is linked to altered activity-dependent synaptic plasticity, which may be expressed in impaired regulation of motor cortical maps, corticospinal excitability, and synaptic homeoplasticity. At the behavioral level, Val66Met carriers display impaired learning and retention of complex visuomotor skills. However, to this day, little is known regarding the effects of the Val66Met polymorphism on intracortical plasticity mechanisms involved in motor learning, and intermanual transfer of a motor skill, which relies in part on interhemispheric interactions.

In the present work, we compared learning, retention and intermanual transfer of procedural motor skills on the Serial Reaction Time Task (SRTT), and learning of basic sensorimotor components, namely muscle contraction speed, precision grip strength, and fine manual dexterity, between Val66Val and Val66Met right-handed participants aged between 18 and 35 years old. Transcranial magnetic stimulation was used to compare the underlying neurophysiological mechanisms in M1, corticospinal excitability, short intracortical inhibition, and interhemispheric inhibition. Results of the two studies suggested the absence of difference in basic sensorimotor skill learning with the right dominant hand and the left non-dominant hand, and in procedural motor learning between Val66Val and Val66Met carriers. Further, the results in study 1 indicated an impaired intermanual transfer of procedural skills from the

dominant learning hand to the non-dominant untrained hand in the Val66Met group, which likely suggests altered interhemispheric interactions. Moreover, the results in study 2 showed an absence of short-intracortical inhibition in bilateral M1 among Val66Met carriers following sensorimotor learning. Potential implications of these results in the interaction between the Val66Met polymorphism, motor learning, and the underlying neurophysiological mechanisms are discussed. In sum, these results provide a more in-depth perspective of the relationship between the Val66Met polymorphism and these processes, and specific hypotheses for future studies.

Keywords : Brain-derived neurotrophic factor, Val66Met polymorphism, motor learning, intermanual transfer, primary motor cortex, transcranial magnetic stimulation, corticospinal excitability, short intracortical inhibition, interhemispheric inhibition.

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures	viii
Liste des abréviations.....	ix
Remerciements.....	xi
Chapitre 1 - Introduction.....	1
1.1 Les facteur neurotrophiques – BDNF	1
1.2 Le polymorphisme Val66Met du gène BDNF	4
1.3 L'apprentissage moteur et le cortex moteur primaire (M1).....	6
1.4 L'impact du polymorphisme Val66Met sur l'apprentissage moteur	10
1.5 Les mécanismes du transfert interhémisphérique de l'apprentissage en M1	13
1.6 Objectifs et hypothèses	17
1.6.1 Objectifs et hypothèses : article 1	18
1.6.2 Objectifs et hypothèses : article 2	19
Chapitre 2 - Article 1	21
2.1 Abstract.....	22
2.2 Introduction.....	23
2.3 Material and methods.....	26
2.4 Results.....	29
2.5 Discussion.....	31
2.6 References.....	37
2.7 Figures and legends.....	45
Chapitre 3 - Article 2	50
3.1 Abstract.....	51
3.2 Introduction.....	53

3.3 Material and methods.....	55
3.4 Results.....	61
3.5 Discussion.....	64
3.6 References.....	70
3.7 Tables.....	80
3.8 Figures and legends.....	83
Chapitre 4 - Discussion.....	86
4.1 Polymorphisme Val66Met et mécanismes neurophysiologiques en M1	88
4.1.1 Excitabilité corticospinale.....	88
4.1.2 SICI.....	94
4.1.3 IHI.....	99
4.2 Polymorphisme Val66Met et apprentissage moteur.....	101
4.3 Polymorphisme Val66Met et transfert intermanuel.....	105
4.4 Implications théoriques.....	110
4.5 Limites	114
Bibliographie.....	i
Annexe 1.....	i

Liste des tableaux

Article 2

Table 1. Val66Val and Val66Met motor performances (right hand).....	80
Table 2. Val66Val and Val66Met motor performances (left hand).....	80
Table 3. Val66Val and Val66Met TMS measures.....	81
Table 4. CR group TMS measures.....	82

Liste des figures

Article 1

Figure 1	45
Figure 2	46
Figure 3	47
Figure 4	48
Figure 5	49

Article 2

Fig 1. Experiment 1.....	83
Fig 2. Experiment 2.....	83
Fig 3. Motor performances on the Rapid Tapping (RT), Pinch Grip Strength (PGS), and the Grooved Pegboard (GPB).....	84
Figure 4. MEP-rc, SICI, and IHI measures.....	85

Liste des abréviations

AMPA : Acide A-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique

BCM : Théorie de Bienenstocke, Cooper et Munro

BDNF : facteur neurotrophique dérivé du cerveau (*Brain-derived neurotrophic factor*)

cAMP : Adénosine monophosphate cyclique

CC : Corps calleux

DLT : Dépression à long terme

GABA : Acide gamma-Aminobutyrique

GABA-A : Récepteur à Acide gamma-Aminobutyrique de type A

GABA-B : Récepteur à Acide gamma-Aminobutyrique de type B

FDI : Muscle premier dorsal interosseux (*First Dorsal Interosseus*)

IHI : Inhibition interhémisphérique

IRM : Imagerie par résonance magnétique

M1 : Cortex moteur primaire

NMDA : N-Méthyl-D-aspartate

PEM : Potentiel évoqué moteur

PI3K : Phosphatidylinositol-3-kinase

PLC- γ : Phospholipase C- γ

PLT : Potentiation à long terme

PLT-i : Phase initiale de la potentiation à long terme

PLT-t : Phase tardive de la potentiation à long terme

SETcd : Stimulation électrique transcrânienne par courant direct

SICI : Inhibition intracorticale à intervalle court

SMT : Stimulation magnétique transcrânienne

SMT_r : Stimulation magnétique transcrânienne répétitive

SNP : Polymorphisme à nucléotide unique

SRTT : Tâche de temps de réaction sériels (*Serial reaction time task*)

TrkB : Tropomyosine kinases B

Val66Val : Substitution Valine à Valine au codon 66

Val66Met : Substitution Valine à Méthionine au codon 66

Cet ouvrage est dédié à ma fiancée, ma famille et mon entourage, qui m'ont soutenu tout au long de ce parcours, et à Gaston, à Jacques et à Bob qui me procurent du bonheur au quotidien.

Remerciements

Je remercie mon directeur de thèse qui a su stimuler mon autonomie et la rigueur par son soutien infaillible, sa disponibilité, son efficacité et ses vastes connaissances.

Un remerciement spécial à ma fiancée, sage, dévouée, douce et attentionnée, qui remplit ma vie de jours heureux. Nous débutons un nouveau chapitre de notre parcours et les plus beaux moments de nos vies sont à nos portes.

Un remerciement à la famille, ma mère, mon père et mon beau père, qui m'ont enseigné la bonté, la responsabilité et la persévérance, et qui ont démontré un enthousiasme hors pair durant mes études. À ma sœur et mon frère, Marianne et Étienne, pour m'avoir fait rire dans les moments plus difficiles et les meilleurs.

Finalement, un grand merci à Djo, avec qui j'ai entrepris mes études en psychologie suivant une longue période d'incertitude sur le plan de la carrière.

Chapitre 1 - Introduction

1.1 Les facteurs neurotrophiques – BDNF

Les facteurs neurotrophiques désignent les différents peptides et protéines qui occupent un rôle central dans le développement, le maintien et le fonctionnement des neurones du système nerveux central. Parmi ceux-ci, le *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) est associé à la modulation de la plasticité synaptique, de la croissance et de la morphologie dendritique en plus de préserver les fonctions de base inhérentes aux facteurs neurotrophiques (Carvalho, Caldeira, Santos, & Duarte, 2008; H. Park & Poo, 2013; Xiong et al., 2002). Le facteur BDNF est synthétisé et sécrété en grande partie dans les neurones glutamatergiques qui sont distribués globalement dans le SNC en réponse à l'activation ou à la stimulation neuronale (Lessmann, Gottmann, & Malcangio, 2003; H. Park & Poo, 2013; Poo, 2001; Zhou et al., 2004). Les effets neurotrophiques du BDNF sont exprimés par l'entremise des récepteurs pré- et post-synaptiques TrKB de la famille des tropomyosines kinases (Nagappan & Lu, 2005; H. Park & Poo, 2013). La liaison du BDNF aux récepteurs TrKB déclenche une variété de cascades de seconds messagers comprenant généralement une ou plusieurs de trois voies distinctes. La première, la voie de la Map-Erk, influence la transcription de facteurs reliés entre-autres à l'activation de l'adénosine monophosphate cyclique (cAMP), un second messager impliqué dans la modulation à court et à long terme de la transmission synaptique (Duman & Nestler, 1999). Les deux autres voies, la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) et la phospholipase C- γ (PLC- γ), sont impliquées dans la survie cellulaire selon différents procédés (Almeida et al., 2005; Brunet, Datta, & Greenberg, 2001; Jia, Zhou, Tai, & Wang, 2007; Manadas, Melo, Gomes, & Duarte, 2007).

Les étapes reliant l'activation de ces trois voies aux modifications des mécanismes synaptiques excitateurs glutamatergiques et inhibiteurs à acide gamma-Aminobutyrique (GABA) sont peu connues. Au niveau pré-synaptique, la liaison du BDNF aux récepteurs TrKB participe à la libération du glutamate dans la synapse, entre autres par le biais de la voie MAP-ERK (Carvalho et al., 2008; Jovanovic, Czernik, Fienberg, Greengard, & Sihra, 2000; H. Park & Poo, 2013). Au niveau post-synaptique, le BDNF engendre des modifications structurelles et

fonctionnelles aux récepteurs glutamatergiques α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique acid (AMPA) et N-Méthyl-D-aspartate (NMDA) par l'entremise de l'activation des récepteurs TrKB. Plus particulièrement, l'activation de la voie PI3K pourrait être impliquée dans la translocation membranaire des récepteurs AMPA, de même que participer à la synthèse des sous-unités GluR1, GluR2 et GluR3 de ce type de récepteur dans les régions du néocortex et de l'hippocampe chez le rat (Caldeira et al., 2007; Narisawa-Saito, Carnahan, Araki, Yamaguchi, & Nawa, 1999; Schratt, Nigh, Chen, Hu, & Greenberg, 2004). En ce qui concerne les récepteurs NMDA, le BDNF accroît la synthèse des sous-unités NR1, NR2A et NR2B de ce type de récepteur au niveau de la membrane plasmique des neurones hippocampiques (Caldeira et al., 2007). De plus, l'activation des récepteurs TrKB pourrait accroître le potentiel de réponse des récepteurs NMDA en régulant certaines de leurs propriétés biophysiques (Sandoval et al., 2007). Quant aux processus GABA-ergiques, la liaison du BDNF aux récepteurs TrKB modulerait l'expression membranaire des sous-unités β des récepteurs GABA de type A (GABA-A) dans des cultures de neurones hippocampiques, ce qui aurait pour effet d'atténuer l'activité inhibitrice GABA-ergique (Jovanovic, Thomas, Kittler, Smart, & Moss, 2004; Kuczewski et al., 2011; Wardle & Poo, 2003). En outre, l'activité GABA-ergique pré-synaptique serait régulée par le précurseur du BDNF (proBDNF) en fonction de l'activation des récepteurs NMDA, soit pour inhiber l'activité GABA-ergique pré-synaptique lorsque les récepteurs NMDA sont actifs ou pour la potentialiser le cas échéant (Langlois, Diabira, Ferrand, Porcher, & Gaiarsa, 2013). Un autre mécanisme concerne la synthèse du BDNF résultant de l'activité post-synaptique des récepteurs NMDA, le BDNF agissant ici à titre d'agent rétrograde en se liant aux récepteurs pré-synaptiques TrKB pour stimuler la libération du GABA (Inagaki et al., 2008).

Incidentement, il a été démontré que les processus primaires à la source de la plasticité synaptique et de la restructuration cellulaire qui sous-tendent les phénomènes d'apprentissage et de mémoire, la potentiation à long-terme (PLT) et la dépression à long-terme (DLT), impliquent l'activité glutamatergique et GABA-ergique (Bliss & Collingridge, 1993; Lau & Zukin, 2007; H. Park & Poo, 2013; Sanes & Donoghue, 2000). Dans la phase initiale de la PLT (PLT-i), les récepteurs AMPA sont responsables de la dépolarisation des cellules à neurotransmission glutamatergique grâce à leurs propriétés ioniques particulièrement adaptées

et à leur rapidité d'action exceptionnellement élevée (Carvalho et al., 2008; Jonas, 2000). Quant aux récepteurs NMDA, ils seraient plutôt responsables des modifications lentes d'excitabilité post-synaptique qui prennent effet sur des périodes de temps plus longues (Carvalho et al., 2008; P. E. Chen & Wyllie, 2006; Panja & Bramham, 2014). Parallèlement, la phase tardive de la PLT (PLT-t) est associée à la restructuration de la densité post-synaptique et de l'épaisseur dendritique, ainsi qu'à la formation de nouvelles synapses, ou la synaptogénèse (Bourne & Harris, 2008; Lisman & Raghavachari, 2006). Par ailleurs, la DLT serait occasionnée en condition de stimulation répétée et à basse fréquence des récepteurs NMDA, ou encore par l'endocytose des récepteurs AMPA suite à l'exposition prolongée aux ions positifs calcium issus de l'activité des récepteurs NMDA, diminuant de fait le potentiel excitateur synaptique et permettant le retour à l'activité synaptique de base (Lledo, Zhang, Sudhof, Malenka, & Nicoll, 1998; Luscher & Malenka, 2012; Luscher et al., 1999). Les interneurons GABA-ergiques influenceraient également la PLT et la DLT. L'activation des récepteurs GABA-A déclenche l'hyperpolarisation aux ions négatifs chlorure et maintient le blocage des récepteurs NMDA, ce qui préviendrait la PLT d'une part, et qui contiendrait la DLT induite par l'activité des récepteurs NMDA d'autre part (Chapman, Perez, & Lacaille, 1998; Collingridge, Herron, & Lester, 1988; Luscher & Malenka, 2012; Rohde, Tokay, Köhling, & Kirschstein, 2009; Wagner & Alger, 1995). Ainsi, compte tenu des interactions connues entre le BDNF et la neurotransmission glutamatergique et GABA-ergique, il n'est pas étonnant que le BDNF puisse jouer un rôle aussi important dans la plasticité synaptique.

Plusieurs chercheurs se sont justement attardés à établir des liens directs entre la plasticité synaptique et le BDNF. En premier lieu, le retrait du gène associé aux récepteurs TrkB chez des souris transgéniques a pour effet de diminuer significativement la densité des contacts synaptiques et d'altérer la structure des boutons pré-synaptiques comparativement à des groupes de souris transgéniques aléatoires (Martinez et al., 1998). En revanche, il a été démontré que l'effet délétère de l'introduction d'un agoniste du BDNF (TrkB-immunoglobuline G) dans les neurones hippocampiques peut être annulé par l'attribution de BDNF exogène (Figurov, Pozzo-Miller, Olafsson, Wang, & Lu, 1996; Pozzo-Miller et al., 1999). En second lieu, l'introduction du BDNF exogène dans les cellules glutamatergiques est associée à l'augmentation du nombre de synapses par neurone ainsi que du nombre de vésicules dans les zones actives des synapses

excitatrices (Tyler & Pozzo-Miller, 2001). Le BDNF participe également à la synaptogenèse et à la maturation des systèmes GABA-ergiques (Gianfranceschi et al., 2003; Z. J. Huang et al., 1999; Kuczewski et al., 2008; Langlois et al., 2013; Yamada et al., 2002). Par exemple, la suppression d'un transcripteur du gène BDNF entraîne la diminution de l'innervation GABA-ergique dans le cortex visuel chez le rat ainsi que de l'efficacité de l'inhibition synaptique (Abidin, Eysel, Lessmann, & Mittmann, 2008; Kaneko, Xie, An, Stryker, & Xu, 2012). De plus, la surexpression du BDNF prévient les délais de maturation des neurones GABA-ergiques en condition de privation sensorielle durant la période critique du développement du cortex visuel (Gianfranceschi et al., 2003), et l'exposition au BDNF est liée à l'élargissement des somas neuronaux GABA-ergiques de l'hippocampe (Yamada et al., 2002). Or, la maturation des neurones GABA-ergiques dépendrait de la potentiation prolongée des récepteurs GABA-A par l'entremise de la voie BDNF-TrKB en réponse à l'activité glutamatergique (Kuczewski et al., 2008). Sur le plan comportemental, des déficits significatifs d'apprentissage spatial et de mémoire ont pu être observés chez des populations de souris transgéniques similaires à celles des études précédentes de même que chez des souris recevant des anticorps de BDNF. Par opposition, ces mêmes performances étaient accrues chez des groupes de souris exprimant davantage de récepteurs TrKB que la normale (Heldt, Stanek, Chhatwal, & Ressler, 2007; Koponen et al., 2004; Mu, Li, Yao, & Zhou, 1999).

1.2 Le polymorphisme Val66Met du gène BDNF

Le gène du BDNF se retrouve le plus fréquemment sous sa forme basique Valine à Valine au codon 66 (Val66Val). Le polymorphisme à nucléotide unique (traduit de l'anglais : *Single Nucleotide Polymorphism*; SNP) qui produit la substitution de la valine à la méthionine au codon 66 du gène BDNF (Val66Met) est relativement commun dans la population américaine caucasienne, pouvant se retrouver chez environ une personne sur trois (Shimizu, Hashimoto, & Iyo, 2004). Des études récentes ont permis d'observer les effets délétères du polymorphisme sur les fonctions associées au facteur BDNF. Notamment, des études *in vitro* ont démontré que la

substitution Met dans le prodomaine du gène BDNF pouvait engendrer la réduction significative de la distribution du BDNF dans les dendrites neuronales et de la capture du BDNF par les granules de sécrétion, et par conséquent entraîner l'altération de la sécrétion du BDNF dans l'espace synaptique (Z.-Y. Chen et al., 2004; Z. Y. Chen et al., 2005; Z. Y. Chen et al., 2006; Egan et al., 2003). Cette diminution de sécrétion du BDNF fut ensuite confirmée dans le cadre d'une étude *in vivo* portant sur des souris transgéniques conçues pour exprimer la variante génétique BDNF^{Met/Met}. Une diminution significative de la sécrétion dépendante de l'activité du BDNF endogène fut observée, altérant de fait la disponibilité du BDNF (Z. Y. Chen et al., 2006). D'autres études réalisées auprès de souris transgéniques BDNF^{Met/Met} ont relevé une diminution de la transmission glutamatergique au niveau des récepteurs NMDA affectant de fait la PLT et la DLT dans les neurones pyramidaux de l'aire CA1 hippocampique (Ninan et al., 2010), ainsi que l'altération de la transmission glutamatergique et GABA-ergique dans les neurones pyramidaux des couches II, III et V du cortex préfrontal médian infralimbique (Pattwell et al., 2012). De plus, l'effet dépresseur du BDNF exogène sur la transmission GABA-ergique identifié chez les souris de type génétique aléatoire n'était pas relevé chez les souris exprimant la variante BDNF^{Met/Met} tandis que le BDNF exogène pouvait renverser la diminution de l'activité liée aux récepteurs NMDA, ce qui suggère une sélectivité des mécanismes du polymorphisme sur la plasticité synaptique (Pattwell et al., 2012).

Les altérations décelées sur le plan de la plasticité et de la transmission synaptique semblent également avoir des répercussions structurelles et morphologiques au niveau des dendrites et des synapses. En effet, des souris transgéniques Val66Met et Met66Met présentent une atrophie constitutive des dendrites et des neurones pyramidaux de la couche V du cortex préfrontal accompagnée d'une densité et de diamètres dendritiques moindres (Liu et al., 2012). Chez l'humain, ces malformations peuvent être indicatrices d'une synaptogénèse altérée. L'étendue des impacts du polymorphisme sur la transmission synaptique et la synaptogénèse est concomitante avec des différences morphologiques significatives au niveau des structures corticales et sous-corticales entre les porteurs de la variante Val66Val du gène BDNF et ceux du polymorphisme Val66Met. Une des différences relevées de façon fiable entre ces deux groupes se retrouve dans l'hippocampe. En effet, les études de morphométrie par imagerie par

résonance magnétique (IRM) structurelle rapportent systématiquement des volumes hippocampiques plus faibles chez les sujets Val66Met comparativement aux sujets Val66Val (Bueller et al., 2006; Frodl et al., 2007; Pezawas et al., 2004; Szeszko et al., 2005). L'existence de différences morphologiques a également été démontrée au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral et des noyaux caudés des individus porteurs du polymorphisme (Pezawas et al., 2004). De plus, des volumes de matière grise plus petits ont été observés dans les régions temporales et occipitales des sujets Val66Met (Ho et al., 2006). D'autres études ont associé le polymorphisme Val66Met à une réduction de l'anisotropie fractionnelle de même qu'à des altérations aux microstructures des fibres du corps calleux (Carballedo et al., 2012; Kennedy, Rodrigue, Land, & Raz, 2009).

Les fonctions mnésiques déclaratives et épisodiques ont fait l'objet d'une attention particulière pour étudier les répercussions comportementales du polymorphisme Val66Met compte tenu des effets délétères structuraux et physiologiques hippocampiques associés à ce polymorphisme (Cathomas, Vogler, Euler-Sigmund, de Quervain, & Papassotiropoulos, 2010; Dempster et al., 2005; Egan et al., 2003; Goldberg et al., 2008; Gosselin et al., 2016; Hariri et al., 2003). Spécifiquement, les humains porteurs du polymorphisme Val66Met du gène BDNF montrent des performances significativement réduites comparativement aux individus porteurs du Val66Val en ce qui concerne l'encodage et la récupération en mémoire de scènes visuelles, cette atteinte étant concomitante à une sous-activation des hippocampes (Hariri et al., 2003). Des performances altérées ont aussi été observées en mémoire épisodique verbale, notamment en reconnaissance de mots de même qu'en rappel différé d'histoires logiques (Dempster et al., 2005; Egan et al., 2003; Goldberg et al., 2008). De surcroît, Gosselin et al. (2016) ont identifié une relation prédictive négative entre la consolidation du sommeil et l'apprentissage d'une histoire courte le lendemain, à l'inverse des individus porteurs du polymorphisme Val66Val.

1.3 L'apprentissage moteur et le cortex moteur primaire (M1)

L'apprentissage moteur peut être globalement défini comme étant les changements dans les comportements moteurs qui renvoient spécifiquement à l'usage accru de nouvelles séquences motrices reliées à des tâches spécifiques, qui résultent de la pratique et/ou de la répétition (R.J. Nudo, 2008). L'apprentissage moteur est coordonné par un vaste réseau de structures dans le SNC, incluant des régions frontales du cortex cérébral (M1, cortex prémoteur et aire motrice supplémentaire), les noyaux gris centraux et le cervelet (Doyon, Penhune, & Ungerleider, 2003; Jantzen, Steinberg, & Kelso, 2002; Ullen, Forssberg, & Ehrsson, 2003). Certaines propriétés de l'aire M1 peuvent lui conférer un intérêt particulier pour l'étude de l'apprentissage moteur. D'une part, la densité et la complexité de l'organisation des connexions intracorticales en provenance des structures sous-corticales et des aires motrices associatives vers l'aire M1 appuient l'hypothèse d'un rôle plus vaste que la simple exécution des mouvements (Sanes, 2003; Sanes & Donoghue, 2000; Wise, Boussaoud, Johnson, & Caminiti, 1997). D'autre part, il a maintes fois été démontré que l'aire M1 fait l'objet d'une plasticité considérable en lien avec les apprentissages moteurs (Pascual-Leone et al., 1995; Rioult-Pedotti, Friedman, Hess, & Donoghue, 1998; Sanes & Donoghue, 2000).

De nombreuses études ont mis en évidence l'existence d'une organisation corticale des représentations motrices associées aux muscles du corps en M1 (Asanuma & Ward, 1971; Penfield & Rasmussen, 1950). Des études plus récentes ont établi que l'organisation topographique des sous-régions du cortex M1 est plutôt de nature distribuée, multiple et superposée par opposition à des sous-régions d'ordre spécifique (Donoghue, Leibovic, & Sanes, 1992; R. J. Nudo, Jenkins, Merzenich, Prejean, & Grenda, 1992; M. C. Park, Belhaj-Saif, & Cheney, 2004). Le potentiel de plasticité de l'aire M1 se manifeste directement par la modification des représentations corticales motrices en M1 dans lesquelles il est possible d'observer des changements rapides qui peuvent perdurer à très long-terme. Ces changements dans l'organisation du cortex M1 peuvent être induits suite à la transection des membres chez les animaux (Donoghue, Suner, & Sanes, 1990; Sanes, Wang, & Donoghue, 1992), à l'amputation chez les humains (Cohen, Bandinelli, Findley, & Hallett, 1991; Hall, Flament, Fraser, & Lemon, 1990), à la pratique motrice (Pascual-Leone et al., 1995), ou encore à la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr) (Berardelli et al., 1998).

Un mécanisme qui sous-tend la plasticité de l'aire M1 réside dans la solidification des connexions horizontales qui sont prédominantes dans l'aire motrice primaire (Rioult-Pedotti et al., 1998). Les modifications aux connexions horizontales sembleraient dépendre de l'équilibre homéostatique entre les systèmes excitateurs glutamatergiques, par l'entremise des récepteurs NMDA, et inhibiteurs GABA-ergiques, qui régulent la force de l'excitation (Aroniadou & Keller, 1993; G. Hess & Donoghue, 1994; Jacobs & Donoghue, 1991; Murakami, Muller-Dahlhaus, Lu, & Ziemann, 2012; Stagg et al., 2011). Les fluctuations GABA-ergiques et glutamatergiques issues de l'activité neuronale, ou, en d'autres mots, qui sont dépendantes de l'activité, entraînent à long terme des changements sur le plan de l'excitabilité neuronale faisant référence à la PLT et à la DLT, deux mécanismes produisant des modifications synaptiques durables en lien avec la mémoire et l'apprentissage (Karabanov et al., 2015; Rioult-Pedotti et al., 1998; Sanes & Donoghue, 2000; Ziemann, Ilic, & Jung, 2006).

La stimulation magnétique transcrânienne (SMT), une méthode de stimulation cérébrale non invasive, permet de mesurer les variations d'excitabilité neuronale liées à la pratique motrice aux niveaux intracortical, isolée à l'intérieur même du cortex, et corticospinal, résultant de l'interaction des cellules corticales et des projections spinales (Pascual-Leone et al., 1995; Monica A. Perez, 2012; Reis et al., 2008; Ruddy & Carson, 2013; Ziemann et al., 2006). Parmi les phénomènes couramment étudiés avec la SMT, les potentiels évoqués moteurs (PEM), mesurés par l'enregistrement de l'activité électromyographique provoquée par une stimulation unique sur la représentation controlatérale du muscle en M1, représentent le résultat global de l'interaction entre les potentiels excitateurs des cellules corticales et des fibres spinales (Hallett, 2007; Karabanov & Siebner, 2012; Karabanov et al., 2015; Murakami et al., 2012; Ziemann et al., 2015). Par ailleurs, les mécanismes inhibiteurs GABA-ergiques intracorticaux, particulièrement ceux qui impliquent les récepteurs GABA-A, sont reflétés dans le phénomène d'inhibition intracorticale à intervalle court (traduit de l'anglais : *short interval intracortical inhibition* ; SICI) (Karabanov & Siebner, 2012; Karabanov et al., 2015; Kuczewski et al., 2008; Reis et al., 2008; Stagg et al., 2011; Ziemann, 2004; Ziemann et al., 2015). La SICI est mesurée par une méthode de stimulation pairée comprenant un stimulus de conditionnement à faible intensité suivi d'un stimulus test de 2 à 3 millisecondes plus tard sur la même localisation en M1. Dans ces conditions, le stimulus de conditionnement réduit l'amplitude du PEM provoqué

par le stimulus test, ce qui en soi consiste en l'inhibition (Coxon, Peat, & Byblow, 2014; Ilic et al., 2002; Kujirai et al., 1993; Reis et al., 2008; Stagg et al., 2011; Ziemann, Rothwell, & Ridding, 1996). Or, les PEM et la SICI occupent un rôle central dans l'apprentissage moteur considérant l'observation répétée d'une augmentation de l'amplitude des PEM et de la diminution du potentiel inhibiteur de la SICI dans le cortex moteur primaire controlatéral durant la PLT induite par la pratique manuelle motrice (Camus, Ragert, Vandermeeren, & Cohen, 2009; Cirillo, Todd, & Semmler, 2011; Coxon et al., 2014; M. A. Perez, Wise, Willingham, & Cohen, 2007). Notamment, la réduction de la SICI est associée à la PLT en condition d'apprentissage sensorimoteur, ce qui contraste avec l'absence de modulation de l'activité inhibitrice GABA-ergique lors de la pratique de séquences motrices aléatoires (Floyer-Lea, Wylezinska, Kincses, & Matthews, 2006).

La littérature permet de distinguer au moins deux types d'apprentissage moteur. Sur le plan strictement anatomique, l'apprentissage séquentiel peut être différencié de l'apprentissage sensorimoteur adaptatif sur les bases de l'implication des circuits cortico-striataux et cortico-cérébelleux d'une part, puis par l'implication de ces circuits dans les différentes phases de l'apprentissage (rapides ou lentes) de même que dans la récupération (Doyon & Benali, 2005; Doyon et al., 2003). En accord avec cette observation, Hardwick et al. (2013) ont effectué une méta-analyse auprès de 70 études d'apprentissage moteur. La moitié de ces études portaient sur les variantes d'une tâche d'apprentissage moteur séquentiel par temps de réaction (traduit de l'anglais : *Serial Reaction Time Task* ; SRTT) réputées pour induire l'apprentissage moteur séquentiel ou procédural. L'autre moitié portait sur des apprentissages dits sensorimoteurs, c'est-à-dire qui se concentrent sur des composantes cinétiques et dynamiques, telles que la vitesse, la force et l'accélération des contractions musculaires. Les auteurs ont employé une technique d'estimation de probabilité d'activation pour détecter les patrons d'activation typiques aux deux types d'apprentissages. Leurs analyses permirent de conclure qu'un ensemble de structures étaient activées de façon équivalente entre les deux types de tâches, mais que l'activité du cervelet et des ganglions de la base était significativement plus grande dans les tâches sensorimotrices, tandis que le thalamus et les structures corticales étaient significativement plus activées dans les variantes de la SRTT. Les différences observées au

niveau des différents types d'apprentissage portent à se questionner sur la généralisation de l'effet du polymorphisme du gène BDNF sur l'apprentissage moteur.

1.4 L'impact du polymorphisme Val66Met sur l'apprentissage moteur

Les altérations rapportées précédemment portant sur la plasticité synaptique, la synaptogenèse et la libération du BDNF associées au polymorphisme Val66Met du gène BDNF, de même que les impacts fonctionnels sur les plans de la mémoire et de l'apprentissage, ont mené des chercheurs à étudier l'impact du polymorphisme sur l'apprentissage moteur tant sur les plans comportementaux que neurophysiologiques. Une première étude réalisée à l'aide de la SMT a comparé les effets de la pratique motrice sur l'excitabilité corticospinale et la réorganisation des cartes cortico-motrices en M1 entre des sujets porteurs du polymorphisme Val66Met et des sujets porteurs de la version Val66Val du gène (Kleim et al., 2006). Les auteurs ont mesuré les PEM dans la représentation motrice controlatérale du muscle premier dorsal interosseux (*First Dorsal Interosseus*; FDI) en M1 dans le cadre de tâches de type sensorimoteur, soient les tâches de tapotement des doigts (traduit de l'anglais : *Finger Tapping*) pour la vitesse de contraction, de force de préhension et de dextérité manuelle fine (Pegboard Test). Dans l'ensemble, les sujets Val66Met présentaient des niveaux de plasticité synaptique et de réorganisation corticale significativement plus faibles que leur contrepartie Val66Val après la période d'entraînement, malgré l'absence de différence dans les niveaux de base de l'excitabilité corticospinale de chacun des groupes et des performances motrices similaires en ce qui a trait aux variables cinématiques et dynamiques des trois tâches. Toutefois, l'impact du polymorphisme Val66Met sur la plasticité synaptique dépendante de l'activité motrice en M1 pourrait interagir avec le degré de complexité de la tâche (Cirillo, Hughes, Ridding, Thomas, & Semmler, 2012). Spécifiquement, dans l'étude de Cirillo et al. (2012), les sujets Val66Met montraient une augmentation de l'amplitude des PEM comparable aux sujets Val66Val en condition d'entraînement digital balistique simple, ainsi que l'absence de modulation significative des PEM en condition d'entraînement à la poursuite visuomotrice. Or, cette dernière condition était considérée comme étant plus complexe que la première étant donné l'implication supplémentaire de processus attentionnels, de mémoire et de coordination visuomotrice. Par

ailleurs, les effets délétères du polymorphisme Val66Met sur la plasticité synaptique semblent pouvoir se résorber grâce à l'entraînement intensif aux tâches motrices. En effet, une différence significative pouvait être observée au niveau de la plasticité synaptique en M1 à court-terme entre les participants des deux groupes génétiques (Val66Met; Val66Val) à la suite d'un entraînement sensorimoteur au jour 1, mais cette différence était disparue suite à un entraînement d'une durée de 5 jours (McHughen, Pearson-Fuhrhop, Ngo, & Cramer, 2011).

L'impact du polymorphisme Val66Met du gène BDNF sur l'excitabilité corticale en M1 a été investigué par l'intermédiaire de protocoles pouvant induire la plasticité synaptique, soient de SMTr aux fréquences thêta continue et intermittente, ou de stimulation électrique transcrânienne à courant direct (SETcd). Ces protocoles répliquent les mécanismes de PLT et de DLT que l'on retrouve naturellement en réponse à l'activité motrice en augmentant ou en diminuant, respectivement, le potentiel d'efficacité synaptique tel que mesuré par l'amplitude des PEM en M1 après les périodes de stimulation (Karabanov et al., 2015). Ces protocoles permettent également d'altérer l'efficacité des circuits inhibiteurs GABA-ergiques et excitateurs glutamatergiques, dépendant en partie de l'activité des récepteurs NMDA et des ions positifs calcium, selon le phénomène de métaplasticité, ou la plasticité de la plasticité synaptique (Karabanov et al., 2015; Murakami et al., 2012). Or, les sujets porteurs du polymorphisme Val66Met présentent une absence d'effet modulateur de l'amplitude des PEM suite aux protocoles de SMTr facilitant ou inhibant l'excitabilité corticale en M1 contrairement aux sujets Val66Val qui montrent des réponses dans les directions attendues (Cheeran et al., 2008). Des effets similaires ont été observés avec la SETcd, bien que les différences entre les groupes génétiques indiquent plutôt une tendance. Ainsi, les auteurs ont suggéré que le polymorphisme Val66Met du gène BDNF altère les processus de plasticité synaptique et de métaplasticité en M1. Le polymorphisme Val66Met interfère en outre avec les circuits intracorticaux inhibiteurs GABA-ergiques en M1, tel que démontré par une augmentation significative de la SICI chez ces sujets suite à l'application de la SETcd comparativement aux sujets Val homozygotes (Strube et al., 2014).

La nature et la direction exacte de l'effet modulateur du polymorphisme Val66Met sur la plasticité synaptique en M1 demeure à ce jour controversée (Chaieb, Antal, Ambrus, &

Paulus, 2014). En effet, les paramètres de stimulation employés, tels que la fréquence, l'intensité et la durée de la stimulation, semblent influencer la présence et la direction de la modulation de la plasticité synaptique entre les types de polymorphisme. De fait, plusieurs auteurs confirment l'effet modulateur du polymorphisme Val66Met sur la plasticité synaptique en M1 (Antal et al., 2010; Cirillo et al., 2012; M. Lee et al., 2013; Witte et al., 2012) tandis que d'autres n'obtiennent pas de différence significative comparativement aux porteurs du polymorphisme Val66Val (Li Voti et al., 2011; Mastroeni et al., 2013). Malgré ces divergences, les données disponibles tendent à confirmer le lien entre le polymorphisme Val66Met et l'altération de la plasticité synaptique en M1 (Chaieb et al., 2014). Ce lien a d'ailleurs été corroboré par une étude en IRM fonctionnelle (IRMf) ayant mis en évidence d'une part un niveau d'activation de base réduit dans les régions corticales motrices ainsi qu'une diminution significative des volumes de flot sanguin dans ces régions durant l'entraînement du muscle FDI, par opposition à une activité accrue dans ces régions chez les participants Val66Val (McHughen et al., 2010).

Sur le plan comportemental, McHughen et al. (2010) ont démontré que le polymorphisme Val66Met du gène BDNF était associé à une performance d'apprentissage moteur altérée dans une tâche complexe d'apprentissage de coordination visuomotrice basée sur la conduite automobile. Dans leur expérience, les sujets Val66Met ont manifesté un taux d'erreurs significativement accru et un taux de rétention significativement moindre sur une période de quatre jours comparativement aux sujets Val66Val. En revanche, de façon similaire à l'étude de Kleim et al. (2006), les performances sensorimotrices de tapotement des doigts, de force maximale de préhension et de dextérité manuelle fine n'étaient pas affectées. L'absence de déficit en apprentissage sensorimoteur sur des variables cinétiques et dynamiques de base chez les sujets Val66Met a été confirmée en situation d'entraînement unimanuel du muscle FDI aux tâches de navigation de bille (McHughen et al., 2011), de poursuite visuomotrice (Cirillo et al., 2012) et d'abduction de l'index (Li Voti et al., 2011), de même qu'avec des abductions rapides du muscle du pouce (Cirillo et al., 2012). Les individus porteurs du polymorphisme Val66Met du gène BDNF montrent également des performances similaires en apprentissage moteur unimanuel procédural relativement aux individus ayant la variante Val66Val à l'épreuve de la SRTT (Freundlieb et al., 2012; Witte et al., 2012).

Pour conclure, il est possible d'affirmer que le polymorphisme Val66Met du gène BDNF puisse moduler l'apprentissage et la rétention en situation d'intégration visuomotrice complexe ainsi que la plasticité corticospinale dépendante de l'activité motrice. De plus, si les travaux qui utilisent les méthodes de stimulation induisant la plasticité synaptique ont montré un lien entre le polymorphisme Val66Met et des altérations des processus métaboliques et de la SICI en M1, l'influence du polymorphisme Val66Met sur ces mêmes mécanismes en situation d'apprentissage procédural et sensorimoteur demeurent à investiguer.

1.5 Les mécanismes du transfert interhémisphérique de l'apprentissage en M1

La notion de transfert interhémisphérique de l'information motrice ne date pas d'hier. En effet, Scripture et al. (1894) ont déterminé que l'entraînement de force musculaire unilatéral lors d'une tâche motrice spécifique augmentait significativement la performance du muscle homologue controlatéral non entraîné lors de l'exécution de cette même tâche. De façon similaire, Hellebrant (1951) a démontré que l'entraînement unimanuel à une tâche d'habileté mécanique de type papier-crayon augmentait significativement le niveau d'habileté de la main non entraînée. L'auteur suggéra donc que l'entraînement unimanuel pouvait induire la réorganisation des connexions corticales motrices de l'hémisphère contrôlant normalement les muscles homologues controlatéraux.

Sur le plan neurophysiologique, des patrons d'activation cérébrale (Kim et al., 1993; Rao et al., 1993) et des changements de l'excitabilité corticale (Ghacibeh et al., 2007; C. W. Hess, Mills, & Murray, 1986; Liang, Murakami, Funase, Narita, & Kasai, 2008; Muellbacher, Facchini, Boroojerdi, & Hallett, 2000; Uematsu et al., 2010; Ziemann & Hallett, 2001) ont été détectés dans l'aire M1 ipsilatérale au muscle entraîné lors de tâches motrices unilatérales. Plus particulièrement, la contraction des muscles de la main dominante ou non dominante facilite l'excitabilité corticospinale et diminue la SICI dans la représentation homotopique ipsilatérale du muscle en M1 au repos, davantage lorsque la main dominante est utilisée (Ghacibeh et al.,

2007; C. W. Hess et al., 1986; Liang et al., 2008; Muellbacher et al., 2000; Uematsu et al., 2010; Ziemann & Hallett, 2001). Ces effets facilitateurs seraient attribuables à des mécanismes spinaux et supra-spinaux liés en partie aux connexions transcalleuses ou sous-corticales entre les deux hémisphères (Liang et al., 2008; Muellbacher et al., 2000; Perez & Cohen, 2008; Uematsu et al., 2010). Par exemple, l'absence de modulation de l'excitabilité corticale dans la représentation du muscle homologue en M1 par le biais de la stimulation des motoneurons spinaux d'une part, et l'effet modulateur des processus neurophysiologiques intracorticaux d'autre part, supportent la facilitation interhémisphérique au niveau supra-spinal (Liang et al., 2008). L'interaction entre les M1 des deux hémisphères est également appuyée par des études basées sur la SMTr. Notamment, la suppression de l'excitabilité corticale en M1 induit la potentiation de l'amplitude des PEM et prévient la facilitation subséquente de l'excitabilité corticale par la SMTr dans le M1 controlatéral non stimulé (Kobayashi, Hutchinson, Theoret, Schlaug, & Pascual-Leone, 2004; Ragert, Camus, Vandermeeren, Dimyan, & Cohen, 2009; Schambra, Sawaki, & Cohen, 2003; N. Takeuchi, Tada, Matsuo, & Ikoma, 2012). Dans l'ensemble, ces études mettent en lumière les interactions interhémisphériques entre les deux M1 pendant l'activité motrice, y compris la régulation des processus homéoplastiques inhibiteurs et excitateurs entre les M1 des deux hémisphères.

Les interactions bidirectionnelles entre les représentations homologues des muscles des deux M1 sont sous-tendues en partie par les mécanismes d'inhibition interhémisphérique (IHI) par le biais des projections glutamatergiques transcalleuses, ou en d'autres termes qui traversent le corps calleux reliant les deux hémisphères, et des interneurons GABA-ergiques (Chen, 2004; Di Lazzaro et al., 1999; Ferbert et al., 1992; Meyer, Roricht, Graf von Einsiedel, Kruggel, & Weindl, 1995). L'IHI peut être modulée par l'activité motrice puisque les mesures d'IHI pendant les contractions motrices montrent une augmentation de l'IHI qui origine du M1 activé vers le M1 controlatéral au muscle en repos, particulièrement lors de contractions volontaires isométriques de force élevée et à un moindre niveau lors de contractions de faible intensité (Ferbart et al., 1992; M. R. Hinder, Schmidt, Garry, & Summers, 2010; M. A. Perez & Cohen, 2008; Talelli, Waddingham, Ewas, Rothwell, & Ward, 2008; Vercauteren, Pleysier, Van Belle, Swinnen, & Wenderoth, 2008). L'IHI aurait pour rôle principal de contenir l'activité superficielle émanant du M1 de l'hémisphère opposé lors de l'activité motrice unilatérale, telle

que les mouvements miroirs, ce qui suggère l'existence d'une rivalité entre les deux hémisphères (Beaule, Tremblay, & Theoret, 2012; Danek, Heye, & Schroedter, 1992; Kobayashi, 2010; Kobayashi et al., 2004; Leinsinger et al., 1997; Mayston, Harrison, & Stephens, 1999). Les mécanismes exacts qui sous-tendent l'influence de l'IHI sur l'hémisphère ciblé demeurent controversés (Monica A. Perez, 2012; Reis et al., 2008). Spécifiquement, l'amplitude de l'IHI ne corrèle pas avec les mesures d'excitabilité corticospinale dans le M1 ciblé (Perez & Cohen, 2008; Talelli et al., 2008). Par contre, des études ont démontré que l'IHI peut interagir avec la SICI dans l'hémisphère cible de façon dépendante de l'activité motrice, où la force de l'IHI est inversement corrélée à la force de la SICI dans le M1 ipsilatéral aux contractions motrices d'intensités variables (R. Chen, 2004; Daskalakis, Christensen, Fitzgerald, Roshan, & Chen, 2002; M. A. Perez & Cohen, 2008). À l'inverse, en accord avec l'hypothèse de rivalité interhémisphérique, la perturbation unilatérale de l'excitabilité corticale en M1 par la SMTr, qu'il s'agisse du M1 dominant ou non dominant, accroît l'amplitude des PEM et diminue la SICI dans le M1 controlatéral selon un procédé impliquant potentiellement la réduction de l'IHI provenant du M1 stimulé vers le M1 controlatéral (Kobayashi, 2010; Kobayashi et al., 2004; Neva, Singh, Vesia, & Staines, 2014; Ragert et al., 2009; Schambra et al., 2003). Ces résultats sont supportés par des déficits d'IHI provenant du M1 lésé et d'une SICI réduite dans le M1 controlatéral chez les patients ayant souffert d'un AVC (Butefisch, Wessling, Netz, Seitz, & Homberg, 2008; Liepert, Hamzei, & Weiller, 2000; T. Shimizu et al., 2002; Werhahn, Mortensen, Kaelin-Lang, Boroojerdi, & Cohen, 2002).

Les mécanismes de communication interhémisphérique au niveau cortical sont associés au phénomène de transfert intermanuel de l'apprentissage moteur d'un M1 à l'autre. Le transfert intermanuel consiste à l'entraînement unilatéral manuel dans lequel la pratique effectuée avec une main résulte en l'amélioration des performances avec la main controlatérale non entraînée (Camus et al., 2009; Grafton, Hazeltine, & Ivry, 2002; Japikse, Negash, Howard, & Howard, 2003; Perez, Tanaka, et al., 2007; Perez, Wise, et al., 2007; Rand, Hikosaka, Miyachi, Lu, & Miyashita, 1998). En ce qui concerne le transfert intermanuel de l'apprentissage moteur procédural, Perez, Wise et al. (2007) ont examiné les mécanismes neurophysiologiques sous-jacents en utilisant une version adaptée de la SRTT. Cette version de la SRTT impliquait entre autres que les sujets exécutent la majorité de la tâche avec leur main droite dominante et qu'ils

effectuent à la fin quelques essais avec la main controlatérale non dominante. Sur le plan comportemental, la pratique unilatérale manuelle a engendré la réduction significative des temps de réaction avec la main non entraînée à la séquence pratiquée. Sur le plan neurophysiologique, la pratique à la SRTT a résulté en une diminution significative de l'IHI de l'hémisphère controlatéral (gauche) à la main entraînée vers l'hémisphère ipsilatéral (droit), de même qu'en une réduction significative de la SICI dans l'hémisphère ipsilatéral à la main entraînée. Des résultats similaires furent obtenus par Camus et al. (2009) dans le cadre d'une tâche d'apprentissage moteur séquentielle de force de préhension. Cette étude a permis de constater une amélioration au niveau de la vitesse et de la précision avec la main non- entraînée et les effets neurophysiologiques déjà rapportés (SICI, IHI) en l'absence de modulation de l'excitabilité corticale et de la facilitation intracorticale dans l'hémisphère ipsilatéral à la main entraînée.

Le transfert intermanuel de l'apprentissage moteur est aussi observé en contexte de pratique sensorimotrice centrée sur des composantes cinétiques et dynamiques en absence de séquence, telles que la vitesse de contraction musculaire (*Rapid Tapping*), la précision de force de préhension et la dextérité manuelle fine sur des variantes du test du *Grooved Pegboard* (Carroll, Lee, Hsu, & Sayde, 2008; Chase & Seidler, 2008; Hortobagyi et al., 2011; Koeneke, Battista, Jancke, & Peters, 2009; Koeneke, Lutz, Herwig, Ziemann, & Jancke, 2006; Liang et al., 2007; Schulze, Luders, & Jancke, 2002). Comme dans le cas du transfert intermanuel procédural, le transfert intermanuel des composantes sensorimotrices dépend en partie des interactions interhémisphériques (Bonzano et al., 2011; Glickstein & Berlucchi, 2008; Gordon, Forssberg, & Iwasaki, 1994; Wahl & Ziemann, 2008). De fait, l'entraînement unimanuel en condition de contractions balistiques des muscles de l'index, du pouce ou du poignet peuvent engendrer une amélioration des performances avec la main non entraînée. Parallèlement, la pratique unimanuelle peut induire une augmentation de l'excitabilité corticospinale bilatérale, une diminution de l'IHI vers le M1 non entraîné et une réduction de la SICI dans ce M1 (Daskalakis et al., 2002; Hinder et al., 2010; Perez & Cohen, 2008). Quant à la précision de force de préhension, la pratique unimanuelle est associée à l'augmentation de l'amplitude des PEM dans les M1 bilatéraux (Liang et al., 2007). Bien que ces variations des PEM et de la SICI ne soient pas corrélées aux gains de performance avec la main non entraînée, l'ensemble de ces

observations supporte un rôle à tout le moins indirect de l'IHI, de la SICI et de la plasticité corticospinale dans le transfert des apprentissages sensorimoteurs cinétiques et dynamiques (Carroll et al., 2008; Hortobagyi et al., 2011; Monica A. Perez, 2012).

Ainsi, étant donné le rôle observé du BDNF dans la transmission synaptique glutamatergique et GABA-ergique, incluant la structure des connexions transcalleuses, et les effets délétères connus du polymorphisme Val66Met sur ces éléments, il est possible d'émettre l'hypothèse que le polymorphisme Val66Met du gène BDNF puisse interférer avec les composantes comportementales du transfert intermanuel de l'apprentissage moteur de types sensorimoteur et procédural, ainsi qu'avec les mécanismes neurophysiologiques qui le sous-tendent.

1.6 Objectifs et hypothèses

L'objectif principal du présent ouvrage est de déterminer l'impact du polymorphisme Val66Met du gène BDNF sur les types d'apprentissage sensorimoteur et procédural, sur le transfert intermanuel de ces apprentissages, et sur les mécanismes neurophysiologiques qui sous-tendent ces fonctions.

Tel qu'expliqué dans les sections précédentes, des études antérieures ont démontré un effet délétère du polymorphisme sur l'apprentissage et la rétention sur plusieurs séances d'habiletés visuomotrices complexes et au niveau de l'excitabilité corticospinale associée aux apprentissages sensorimoteurs (Kleim et al., 2006; McHughen et al., 2011; McHughen et al., 2010). Rappelons qu'il n'y a pas d'altération rapportée sur le plan des performances en apprentissage sensorimoteur cinétique et dynamique, d'une part, et procédural, d'autre part, chez les individus porteurs du polymorphisme Val66Met (Cirillo et al., 2012; Freundlieb et al., 2012; Li Voti et al., 2011; McHughen et al., 2011; Witte et al., 2012). Toutefois, les effets du polymorphisme Val66Met sur les mécanismes neurophysiologiques qui sous-tendent l'apprentissage moteur procédural, qui se distingue anatomiquement et fonctionnellement de

l'apprentissage sensorimoteur (Hardwick, Rottschy, Miall, & Eickhoff, 2013), et leurs variations temporelles potentielles, demeurent à ce jour inconnus.

Par ailleurs, les études utilisant les protocoles de SMTr et de SETcd ont permis de mettre en lumière une altération de la plasticité synaptique chez les individus porteurs du polymorphisme Val66Met, incluant les mécanismes intracorticaux inhibiteurs GABA-ergiques mesurés par la SICI (Antal et al., 2010; Cheeran et al., 2008; Cirillo et al., 2012; M. Lee et al., 2013; Witte et al., 2012). Or, les protocoles de stimulation transcrânienne sont connus pour induire des changements en plasticité synaptique qui simulent la PLT et la DLT retrouvées naturellement lors de l'activité motrice (Karabanov et al., 2015). Ainsi, les effets du polymorphisme Val66Met sur la plasticité synaptique qui sous-tend les apprentissages sensorimoteurs demeurent à déterminer en situation réelle d'apprentissage.

Finalement, la nature et le rôle du BDNF en tant que facteur neurotrophique agissant directement sur la neurotransmission glutamatergique et GABA-ergique qui sous-tend, en grande partie, les mécanismes neurophysiologiques impliqués dans le transfert interhémisphérique (PEM, SICI, IHI) grâce à des projections des neurones glutamatergiques et des interneurons GABA-ergiques au niveau des connexions transcallosales, lui confèrent un intérêt potentiel pour l'étude de l'interférence du polymorphisme Val66Met sur le transfert intermanuel sensorimoteur et procédural (Chen, 2004; Di Lazzaro et al., 1999; Ferbert et al., 1992; Meyer et al., 1995). Cet effet est d'autant plus probable qu'il a été démontré que des altérations au niveau de l'intégrité des fibres du corps calleux sont associées à la présence du polymorphisme Val66Met (Carballedo et al., 2012; Kennedy et al., 2009). Qui plus est, l'intégrité de ces circuits influence l'efficacité des habiletés bimanuelles (Caeyenberghs et al., 2011; Johansen-Berg, Della-Maggiore, Behrens, Smith, & Paus, 2007).

1.6.1 Objectifs et hypothèses : article 1

L'objectif du projet 1 est, dans un premier temps, de comprendre l'effet du polymorphisme Val66Met du gène BDNF sur l'apprentissage d'une séquence unimanuelle et sur la modulation

de l'excitabilité corticale en M1. Dans un second temps, nous tenterons de déterminer l'effet du polymorphisme sur le transfert intermanuel de la séquence apprise. Finalement, nous vérifierons si l'effet du polymorphisme sur l'apprentissage unimanuel séquentiel et le transfert intermanuel de la séquence apprise se maintient lors d'une seconde séance d'entraînement, 1 semaine après la pratique initiale.

Nous émettons les hypothèses suivantes :

- 1) Les sujets porteurs du polymorphisme Val66Met présenteront une performance d'apprentissage unimanuel séquentiel similaire aux participants porteurs de la forme Val66Val du gène BDNF. Cette équivalence au niveau de l'apprentissage sera caractérisée par des temps de réactions équivalents chez les sujets Val66Met avec la main d'apprentissage (droite).
- 2) Les sujets porteurs du polymorphisme Val66Met du gène BDNF présenteront une performance de transfert intermanuel de la séquence apprise moindre que celle de sujets porteurs du Val66Val. Cette altération au niveau de l'apprentissage sera caractérisée par des temps de réactions plus élevés chez les sujets Val66Met avec la main de transfert (gauche).
- 3) Les sujets porteurs de la variante Val66Val du gène BDNF présenteront une augmentation de l'excitabilité corticale au niveau du M1 controlatéral à la main entraînée plus importante que celle observée chez les porteurs du polymorphisme Val66Met.
- 4) Toute différence observée entre les sujets des groupes Val66Val et Val66Met lors de la séance de pratique initiale devrait se résorber suite à la seconde pratique, et ce après un délai d'une semaine.

1.6.2 Objectifs et hypothèses : article 2

L'objectif du second article est d'évaluer d'une part l'effet du polymorphisme Val66Met du gène BDNF sur l'apprentissage de tâches sensorimotrices, impliquant la vitesse d'exécution, la

précision de force et la dextérité fine, et sur le transfert intermanuel des apprentissages sensorimoteurs. D'autre part, nous tenterons de déterminer l'effet du polymorphisme sur l'excitabilité corticale de l'hémisphère d'apprentissage, puis de transfert, ainsi que sur les mécanismes neurophysiologiques qui sous-tendent l'apprentissage et le transfert intermanuel sensorimoteur, à savoir la SICI bi-hémisphérique et l'IHI.

Nous émettons les hypothèses suivantes :

- 1) Les sujets porteurs du polymorphisme Val66Met du gène BDNF présenteront une performance d'apprentissage sensorimoteur équivalente aux sujets porteurs du Val66Val.
- 2) Les sujets porteurs du polymorphisme Val66Met du gène BDNF présenteront une performance de transfert intermanuel moindre par rapport aux sujets porteurs du Val66Val.
- 3) Les sujets porteurs du Val66Val présenteront une augmentation de l'excitabilité corticale en M1 controlatéral à la main d'apprentissage plus grande que les porteurs du polymorphisme Val66Met.
- 4) Aucun sujet, Val66Met et Val66Val, ne présentera une augmentation de l'excitabilité corticale dans l'hémisphère de transfert (droit).
- 5) Les sujets porteurs du Val66Val présenteront une diminution plus prononcée de l'IHI de l'hémisphère gauche vers l'hémisphère droit ainsi que de la SICI dans les deux hémisphères comparativement aux sujets porteurs du polymorphisme Val66Met.

Chapitre 2 - Article 1

BDNF Val66 Met polymorphism is associated with abnormal interhemispheric transfer of a newly acquired motor skill.

Olivier Morin-Moncet ¹, Vincent Beaumont ¹, Louis de Beaumont ², Jean-Francois Lepage ¹, Hugo Théoret ^{1,3}

Université de Montréal, Montréal, Canada

² Université du Québec à Trois-Rivières, Montréal, Canada

³ Hôpital Sainte-Justine Research Center, Montréal, Canada

2.1 Abstract

Recent data suggest that the Val66Met polymorphism of the BDNF gene can alter cortical plasticity within the motor cortex of carriers, which exhibit abnormally low rates of cortical reorganization following repetitive motor tasks. To verify if long-term retention of a motor skill is also modulated by the presence of the polymorphism, 20 participants (10 Val66Val; 10 Val66Met) were tested twice at a one-week interval. During each visit, excitability of the motor cortex was measured by transcranial magnetic stimulations (TMS) before and after performing a procedural motor learning task (Serial Reaction Time Task) designed to study sequence-specific learning of the right hand and sequence-specific transfer from the right to the left hand. Behavioral results showed a motor learning effect that persisted for at least a week and task-related increased in corticospinal excitability identical for both sessions and without distinction for genetic group. Sequence-specific transfer of the motor skill from the right hand to the left hand was greater in session 2 than session 1 only in the Val66Met genetic group. Further analysis revealed that the sequence-specific transfer occurred equally at both sessions in the Val66Val genotype group. In the Val66Met genotype group, sequence-specific transfer did not occur at session 1, but did at session 2. These data suggest a limited impact of Val66Met polymorphism on the learning and retention of a complex motor skill and its associated changes in corticospinal excitability over time, and a possible modulation of the interhemispheric transfer of procedural learning.

2.2 Introduction

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is present in abundance throughout the brain and plays a key role in synaptic plasticity, dendritic spine growth and morphology, in addition to the inherent functions of the neurotrophin factors (Xiong et al., 2002; Carvalho et al., 2008). The BDNF factor is synthesized and liberated mainly in the glutamatergic neurons throughout the brain and is largely activity-dependent (Poo, 2001; Lessmann et al., 2003; Zhou et al., 2004). BDNF interacts at the pre and post synaptic levels with the TrkB type receptors to trigger the liberation of glutamate or to modify AMPA and NMDA receptor structures and functions (Narisawa-Saito et al., 1999; Schratt et al., 2004; Caldeira et al., 2007a; Caldeira et al., 2007b; Carvalho et al., 2008). It can also increase the NMDA receptor's response potential by regulating the receptor's biophysical properties (Sandoval et al., 2007). Furthermore, research has shown that the BDNF factor can modulate the activity-dependent synaptic plasticity of neurons by modulating NMDAR-dependent long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD; Figueroa 1996; McAllister et al., 1999; Theonen, 2000; Poo, 2001; Lu, 2003; Lessmann, 2003; Aicardi 2004; Woo 2005). Recent studies have shown that a common single nucleotide polymorphism of the BDNF gene at codon 66 – BDNF Val66Met – present in approximately one third of the American population (Shimizu et al., 2004) is associated with several alterations in BDNF function and differences in cortical morphology. For example, reduced activity-dependent BDNF release in response to neural stimulation, reduced NMDA and GABA receptor-mediated synaptic transmission (Ninan et al., 2010; Pattwell et al., 2012), altered white matter integrity in the corpus callosum (CC; Kennedy et al., 2009; Carballedo et al., 2012), and reduced hippocampal volumes (Pezawas, 2004) have been reported in Val66Met carriers. Val66Met polymorphism is also associated with altered short-term plasticity in the motor cortex and impaired short-term motor learning. A functional magnetic resonance imaging (fMRI) study has shown reduced baseline levels of brain activation among Val66Met carriers and activation volume decreases in several motor regions following repeated first dorsal interosseus (FDI) muscle abduction training compared to Val66Val carriers (McHughen, 2010). This difference in activation patterns between genetic groups confirmed previous data obtained with transcranial magnetic stimulation (TMS) where the combination of several FDI muscle training protocols involving speed, strength and precision resulted in differences in motor map

plasticity and corticospinal outputs (Kleim et al., 2006), as well as reduced responses to plasticity-inducing repetitive TMS protocols (Cheeran et al., 2008).

Short-term motor learning also appears to be impaired in Val66Met carriers. After completing a driving-based motor learning task, both Val66Val and Val66Met carriers displayed better performance compared to their initial state, but participants carrying the Val66Met polymorphism showed poorer retention and greater errors over a period of four days (McHughen et al., 2010). Interestingly, the effects of the Val66Met polymorphism on short-term plasticity can be overcome by intense motor training. Indeed, a difference in short-term cortical motor map plasticity was noted between genetic groups after executing a motor task at day 1, but that difference disappeared after 5 days of training, where both groups manifested equivalent short-term plasticity (McHughen et al., 2011). These data suggest that the Val66Met polymorphism has an impact on cortical plasticity and short-term motor skill learning in tasks involving simple novel kinematics and dynamics training of the FDI muscle. As a matter of fact, in a meta-analysis on motor learning paradigms, Hardwick et al. (2010) reported differences in brain activation patterns among tasks that could be defined as sensorimotor, which focus on learning novel kinematics and dynamics, and tasks that focus on procedural motor learning, as is the case in the multiple serial reaction time task (SRTT) variants. If the effects of the BDNF polymorphism on cortical plasticity and motor learning seem well established in sensorimotor tasks, it remains unclear, however, how the BDNF polymorphism affects learning and retention of a procedural motor skill.

It is well-known that the primary motor cortex (M1) contralateral to the trained muscle exhibits considerable plasticity (Karni et al., 1995; Pascual-Leone et al., 1995; Sanes and Donoghue, 2000) and functional activity patterns (Ghilardi et al., 2000; Halsband et al., 2006) associated with motor learning. Brain activation patterns (Kim et al., 1993; Rao et al., 1993) and changes in cortical excitability (Muellbacher et al., 2000; Hortobagyi et al., 2003) have also been detected in the hemisphere ipsilateral to the trained muscle during unilateral motor tasks. The exact contribution of the ipsilateral M1 to motor learning remains controversial. However, research has shown that voluntary contractions of the homologous muscle contralateral to the trained muscle could facilitate cortical excitability in the M1 contralateral to the trained muscle

(Hess et al., 1986; Ghacibeh et al., 2007; Liang et al., 2008). In addition, Muellbacher et al. (2000) demonstrated that motor practice with one hand could result in the facilitation of non-specific cortical excitability in the ipsilateral M1 and argued that at least some of the facilitation occurred at the cortical level between the two hemispheres possibly via subcortical network connections.

Interhemispheric communication at the cortical level also supports evidence for the intermanual transfer of motor learning following unilateral skill training, in which practice with the learning hand results in improved performance with the untrained hand (Rand et al., 1998; Grafton et al 2002; Japikse et al., 2003; Perez et al., 2007a and 2007b; Mickael et al., 2009). In their experiment, Perez et al. (2007) examined the neurophysiological mechanisms underlying the intermanual transfer of a procedural skill. SRTT practice with the learning hand resulted in a significant decrease in short-interval intracortical inhibition (SICI) within the ipsilateral hemisphere, and a decrease in interhemispheric inhibition (IHI) from the learning hemisphere to the transfer hemisphere, a process largely attributed to the interhemispheric pathways mediated by transcallosal interactions (Ferber et al., 1992; Di Lazzaro et al., 1999). Moreover, both of these processes (IHI, SICI) have been associated with glutamatergic and GABAergic synaptic transmission (Chen et al., 2004). The possible effects of the BDNF Val66Met polymorphism on white matter integrity in the CC and the known alterations in NMDA and GABA receptor-mediated synaptic transmission provide grounds for a potential effect of the BDNF polymorphism on intermanual transfer of procedural motor skill. In addition, the behavioral gains in procedural skill learning can be maintained over time up to one year following the initial practice (Nissen et al., 1989; Knopman, 1991; Romano et al., 2010). In the present study, the effects of the BDNF polymorphism on procedural motor skill learning, corticospinal excitability and transfer were assessed using the SRTT. To this end, motor learning with the right hand and transfer of the learned skill to the left hand were tested twice, at a one-week interval. Corticospinal excitability was assessed before and after the SRTT at each time point.

2.3 Material and methods

Participants. Twenty right-handed subjects (15 women; mean age 21.85 ± 1.98 years) were recruited prospectively according to their genotype and split into two groups (10 Val66Val : 2 men – 8 women; 10 Val66Met : 3 men – 7 women). All of the participants reported being healthy, without a history of psychiatric or neurological disorders, and presented no contraindication to the safe use of TMS (Rossi et al., 2009). All participants gave written informed consent to undergo experimental procedures approved by the Comité d'Éthique de la Recherche des Sciences de la Santé (CÉRSS) and were compliant with the 1964 Declaration of Helsinki.

Genotyping. Genomic DNA extraction from saliva was performed using Oragene OG-250s kits (DNA Genotek, Ottawa, Canada). Genotype profiling of BDNF rs6265 (val66met) polymorphism was performed with PCR followed by pyrosequencing. Amplification was performed using a PCR approach, with the following primer pairs: forward biotine 5'-GGACTCTGGAGAGCGTGAAT-3' and reverse 5'-CCGAACTTTCTGGTCCTCATC- 3'. Genomic DNA (250-500 ng) was amplified with 10 pM/ of each primer, 1X PCR buffer (Quiagen kit), 0.4 mM dNTP, 1.0 mM MgCl₂, and 0.01U of Quiagen Taq polymerase. Amplification was carried out on a Biometra Tprofessional Basic thermocycler (Biometra, Göttingen, Germany) with the following conditions for 35 cycles: 30 sec. at 95°C, 30 sec. at 61.2°C and 1 min. at 72°C. These 35 amplification cycles were preceded by a 2-minute hot start at 95°C and followed by a final 4-minute extension to the last cycle at 72°C. PCR products were visualized on a 1.2% agarose gel. The val66met polymorphism was subsequently determined via an established pyrosequencing protocol (Petersen et al., 2005) with oligo sequencing 5'-GCTGACACTTTCGAACA- 3'. The sequence to analyze was: CA/GTGATAGAAGAG.

Serial Reaction Time Task. Participants were tested twice with a one-week interval. Each participant completed the two sessions at the same time of day, either during the morning or the early afternoon, to control for the known effects of time variations on TMS protocols (Ridding & Ziemann, 2010). During both encounters, participants performed a modified version of the SRTT (Perez et al., 2007; see Fig. 1 for the design schematics) running on Superlab (version

4.0; Cedrus, San Pedro, CA). Subjects were seated in an upright position with the elbows flexed at a 90° angle. The GO signal appeared on a computer screen and consisted in the presentation of 3 dots and an asterisk displayed horizontally with even spaces in alternating positions according to the trial. Participants were instructed to press on the key corresponding to the location of the asterisk as fast and accurately as possible by using the appropriate finger (Index finger for key 1, middle finger for key 2, ring finger for key 3 and little finger for key 4). A correct key press was required to allow the following trial to appear. The subject's response time (RT) was calculated as the time interval between the presentation of the GO signal and the correct key press. In the first segment of the task, the participants performed a total of 14 blocks with their dominant right hand. After each block was completed, the participants were instructed to press any key of the keyboard in order to initiate the subsequent block. Each block was composed of 10 repetitions of the same 12-item sequence for a total of 120 key presses per block. The initial 2 blocks (R1 and R2) were random ordered sequence blocks, distinct from the predetermined repeating sequence. R1 was used to familiarize each subject with the task while R2 served as an indicator to measure each subject's initial performance at the task. For both sessions, blocks 3-7 and 9-13 consisted of training blocks during which a 12-item repeating sequence was presented (Sequence: 4-2-3-1-1-3-2-1-3-4-2-4). Each training block (A1-A10) was labeled according to its position in the order of presentation preceded by the letter A.

After the completion of the first segment of the task involving the right hand, participants were asked to perform 3 additional blocks with their left hand. The subjects executed 2 initial random blocks, R1 and R2 left (R1L; R2L), to familiarize them with the task (R1L) and to assess initial performance with the left hand (R2L), followed by a training block with the sequence A (A1L). The 12-item repeating sequence in the A1 left condition was identical to that of the sequence presented in the previous training blocks (A1-A10) in terms of asterisk display and key press positions (sequence A: 4-2-3-1-1-3-2-1-3-4-2-4) with the exception that the asterisk was presented at a mirror image position when compared to the trials involving the right hand. For example, the asterisk presented at position 4 would require a key press using the left little finger as it would have for the right hand. By the end of session 2, most subjects reported the existence of a repeating sequence.

Transcranial magnetic stimulation. TMS pulses were delivered using a 8 cm figure-of-eight coil connected to a Magstim 200 (Magstim company, Whitland, Wales, UK) over the left M1. The optimal stimulation site for the contralateral first dorsal interosseous (FDI) muscle was defined as the area on the scalp eliciting MEPs of maximal amplitude. The stimulation coil was applied flat on the scalp with the handle pointing backwards at a 45° angle from the midline. A brainsight neuronavigating system (Rogue Research, Montréal, Canada) was used to ensure stable positioning throughout the experiment. MEPs were recorded using surface electrodes positioned over the right FDI muscle. The electromyographic signal was amplified using a Powerlab 4/30 system (ADInstruments, Colorado Springs, USA), filtered with a band-pass 20–1000 Hz and digitized at a sampling rate of 4 kHz. MEPs were recorded using Scope v4.0 software (ADInstruments, Colorado Springs, USA) and stored offline for analysis. During both sessions (S1; S2), the participants' resting motor threshold (RMT) was determined prior to the experiment, defined as the minimal intensity level of TMS required to elicit MEPs of 50 μ v in at least 5 trials out of 10 (Rossini et al., 1994). Cortical excitability was measured immediately before (Pre) and immediately after (Post) the SRTT. Ten TMS pulses were delivered at each intensity level based on each participant's RMT (100%; 110%; 120%; 130%; 140%; 150%) in a semi-randomized order, with an interstimulus interval of 6-7 seconds, for a total of 60 MEPs. Peak-to-Peak amplitudes of the collected MEPs were measured and averaged for each intensity level Pre- and Post- SRTT at S1 and S2.

Data analysis. The raw data RT of the SRTT was filtered for aberrant trials under 300 ms and over 1000 ms. For the right hand, the presence of short-term sequence-specific procedural learning was determined by measuring RT difference scores between the last random block R4 and the last repeating sequence block A10 (Willingham et al., 2000; Perez et al., 2007) in session 1 and session 2 using a mixed ANOVA with *Session* (R4-A10_{S1}; R4-A10_{S2}) as the within-subject factor and the *Genotype* (Val66Met; Val66Val) as the between subject factor. Long-term retention of sequence-specific learning was measured by comparing the participants' raw data RT on the last sequence repeating block A10 in session 1 and the first repeating sequence block A1 in session 2. A mixed ANOVA with *Session* (A10_{S1}; A1_{S2}) as the within-subject factor and *Genotype* (Val66Met; Val66Val) as the between-subject factor was computed.

For the left hand, the presence of sequence-specific transfer of procedural learning during the experiment, the participants' RT difference scores between the last random block R2L and the repeating sequence block A1L were assessed (Perez et al., 2007) across sessions using a mixed ANOVA with *Session* (R2L-A1L_{S1}; R2L-A1L_{S2}) as the within-subject factor and *Genotype* (Val66Met; Val66Val) as the between subject factor. Post-Hoc analysis was conducted using paired samples T-tests on the RT difference scores across sessions.

Long-term retention of the sequence-specific transfer was computed using a mixed ANOVA with the first repeating sequence blocks A1L at both sessions as the within-subject factor and *Genotype* (Val66Met; Val66Val) as the between-subject factor.

Finally, the effects of long-term training (session 1 and 2), time (before and after the SRTT) and stimulus intensity on MEP amplitudes were tested with a mixed ANOVA with *Session* (S1; S2), *Time* (Pre-SRTT; Post-SRTT), *Stimulus intensity* (RMT; 110%; 120%; 130%; 140%; 150%) as within-subject factors and *Genotype* (Val66Met; Val66Val) as the between-subject factor.

2.4 Results

SRTT. For the right hand, the presence of sequence-specific learning was assessed by comparing each participant's RT difference score between the last random block R4 and the last repeating sequence block A10 in session 1 and 2 using a mixed ANOVA with *Session* (R4-A10_{S1}; R4-A10_{S2}) as the within-subject factor and *Genotype* (Val66Val; Val66Met) as the between-subject factor (Fig. 2). The results showed a significant main effect of Session ($M_{S1} = 88.911$ ms, $SD = 69.694$; $M_{S2} = 126.814$ ms, $SD = 68.38$; $F = 13.858$; $p = 0.002$) without distinction for genetic group ($F = 0.002$; $p = 0.969$). In order to verify whether the sequence-specific learning occurred during the SRTT training during each session, two one-sample T-tests were conducted using the RT difference scores between R4 and A10 in session 1 and session 2 (R4-A10_{S1}; R4-A10_{S2}). The results indicated a significant RT difference score in session 1 ($t = 5.683$; $p < 0.001$) and session 2 ($t = 8.294$; $p < 0.001$). Taken together, these results suggest that sequence-specific learning occurred during both sessions of the SRTT practice without distinction for the genetic

group, and that the sequence-specific learning effect was significantly greater in session 2 compared to session 1 (Fig.3).

The presence of long-term retention of the sequence-specific learning was assessed by comparing the participants' performance as expressed by raw data RT on the last sequence training block A10 of the first session ($A10_{S1}$) to the performance of the first sequence training block A1 of the second session ($A1_{S2}$). A mixed ANOVA with *Session* ($A10_{S1}$; $A1_{S2}$) as the within-subject factor and *Genotype* (Val66Met; Val66Val) as the between-subject factor showed a significant decrease in raw RT from session 1 to session 2 ($M_{A10S1} = 449.22$ ms, $SD = 116.541$; $M_{A1S2} = 425.382$ ms, $SD = 87.897$; $F = 7.808$; $p = 0.012$) without a significant *Session X Genotype* interaction ($F = 1.077$; $p = 0.313$). These results indicate that the sequence-specific motor learning was retained over a period of 1 week in the absence of training, and that the participants' performance increased during the off-line period (Fig. 3).

For the left hand, sequence-specific transfer of motor learning was measured by comparing each participant's RT difference score between the second random block R2L and the first repeating sequence block A1L at both sessions ($S1$; $S2$). A significant RT difference score between those two blocks would indicate a greater performance at a sequence of key presses with the right hand in the absence of left hand practice compared to a random, unlearned sequence. A mixed ANOVA with *Session* ($R2L-A1L_{S1}$; $R2L-A1L_{S2}$) as the within-subject factor and *Genotype* (Val66Met; Val66Val) as the between subject factor was computed (Fig. 2). The results indicated a significant *Session X Genotype* interaction ($F = 4.461$; $p = 0.049$).

Post-Hoc analysis using paired samples T-test revealed a significant increase in RT difference scores between R2L and A1L from session 1 to session 2 ($M_{S1} = 39.02 \pm 64.55$ ms; $M_{S2} = 66.03 \pm 75.89$ ms; $t = -2.409$; $p = 0.039$) in the Val66Met genotype group, but no significant difference among the Val66Val genotype group between both sessions ($M_{S1} = 29.96 \pm 25.10$ ms; $M_{S2} = 29.28 \pm 27.91$ ms; $t = 0.101$; $p = 0.922$). Interestingly, further examination using one-sample T-tests on the RT difference scores between R2L and A1L for each genotype and at each session revealed that while the participants of the Val66Val genotype group showed significant RT difference scores at both sessions ($t_{S1} = 3.77$; $p = 0.004$; $t_{S2} = 3.31$; $p = 0.009$), the participants

of the Val66Met genotype group showed no significant difference in RT at session 1 ($t_{S1} = 1.91$; $p = 0.088$), but did so at session 2 ($t_{S2} = 2.75$; $p = 0.022$; Fig. 4).

Finally, a significant effect of long-term retention of sequence-specific transfer was measured using a mixed ANOVA with *Session* (A1L_{S1}; A1L_{S2}) as the within-subject factor and *Genotype* (Val66Met; Val66Val) as the between-subject factor (Fig. 4). The results indicated a significant reduction in raw data RT from session 1 to session 2 ($MS1 = 507 \pm 82$ ms; $MS2 = 461 \pm 86$ ms; $F = 30,28$; $p < 0.001$) but no significant *Session* x *Genotype* interaction ($F = 4,11$; $p = 0.058$).

TMS. A mixed ANOVA *Session* (S1; S2) x *Time* (Pre-SRTT; Post-SRTT) x *Stimulus intensity* (RMT; 110%; 120%; 130%; 140%; 150%) x *Genotype* (Val66Met; Val66Val) was used to assess MEP amplitude differences and variations across the experiment. Two significant main effects were obtained out of all the possible combinations. First, the results indicated a significant *Intensity* effect as the MEP amplitude increased at each level of intensity of stimulation ($M_{RMT} = 0.154 \pm 0.11$ mV; $M_{110} = 0.618 \pm 0.41$ mV; $M_{120} = 1.073 \pm 0.51$ mV; $M_{130} = 1.676 \pm 0.68$ mV; $M_{140} = 1.934 \pm 0.75$ mV; $M_{150} = 2.306 \pm 0.80$ mV; $F = 93.24$; $p < 0.001$). Second, a significant effect of *Time* (Pre-SRTT; Post-SRTT) was observed across both sessions. MEP amplitude increased significantly after the SRTT ($M_{Pre-SRTT} = 1.105 \pm 0.64$ mV; $M_{Post-SRTT} = 1.481 \pm 0.71$ mV; $F = 5.111$; $p = 0.036$), however there were no effect of *Session* ($F = 0.036$; $p = 0.852$), no *Time* X *Genotype* ($F = 0.149$; $p = 0.704$) interaction, no *Session* X *Genotype* ($F = 3.462$; $p = 0.079$) interaction and *Session* X *Time* X *Genotype* ($F = 3.764$; $p = 0.068$) interaction (Fig. 5).

2.5 Discussion

The present results replicate those of previous studies where short-term behavioral gains in procedural motor learning, including the interhemispheric transfer of the skill, are obtained following practice, and are associated with the modulation of excitability of the cortical representation of the solicited muscles in M1 (Pascuale-Leone et al., 1999; Perez et al., 2007). Subsequent testing at session 2 revealed that long-term retention of procedural motor skills may occur without continued practice over a period of one week, and that the behavioral gains in

procedural motor skills acquired during the first session facilitate the performance during the second trial. However, cortical excitability changes characterized by variations in MEP amplitude do not carry over time along with the behavioral gains from one testing session to the other. Contrary to other studies on the effect of the BDNF polymorphism Val66Met on sensorimotor learning (Kleim et al., 2006; McHughen et al., 2010), the results indicate no significant influence of the polymorphism on procedural motor skill acquisition or cortical excitability, although it is shown here to modulate interhemispheric transfer of a procedural motor skill.

SRTT is well known for inducing procedural motor learning, referred to as sequence-specific learning in this particular instance. The standard procedure for measuring sequence-specific learning involves the comparison of the RT scores between the last repeating sequence block A10, where the subjects are believed to have learned the sequence of key presses in the task thus improving the RT needed for each key press, and the last random block R4 where no procedural learning is believed to take place (Willingham et al., 2000; Perez et al., 2007). The significant difference in RT between A10 and R4 observed in this study confirms the presence of short-term procedural motor learning with the right hand rapidly occurring during the task in both sessions. Further comparisons between RT scores in the last repeating sequence block A10 of session 1 and the first repeating sequence blocks A1 of session 2 showed that the procedural motor skills acquired during the first session were retained over a period of one week. Due to the absence of SRTT training during that time, it can be concluded that the long-term retention of the procedural motor skill occurred without continued practice. These results are in line with previous studies in which sequence-specific motor skill retention could occur up to one year following the first trials without additional training (Feeney, 2000; Knopman, 1991; Nissen et al., 1989; Romano et al., 2010). The present data also indicated an increase in RT performance in session 2 relative to session 1, which suggests a facilitating effect of the initial gains in procedural skill on the subsequent performance. This process reflects the consolidation of the newly acquired motor skills that occurs in the absence of continued practice and is in part sleep-dependent (Walker et al., 2002; Robertson et al., 2005; Censor et al., 2012).

The neurophysiological mechanisms underlying the short-term behavioral gains in motor learning is believed to involve fast changes in cortical excitability that originates at the synaptic level via long-term potentiation and long-term depression processes measured by TMS (Pascual-Leone et al, 1995, 1999). In this study, the rapid increase in cortical excitability in the contralateral M1 resulting from the motor practice during the SRTT demonstrates that motor learning occurred at a neurophysiological level during both sessions. These results are consistent with well-established principles in neurophysiological SRTT studies, including the cortical map reorganization of the contralateral representations of the solicited muscles (Pascual-Leone et al, 1999) and the MEP amplitude increase in M1 (Perez et al., 2007). While the behavioral gains in procedural skill observed in this study persisted in time, the cortical excitability changes did not carry over to the second session. This result was to be expected since motor learning relies on complex neurophysiological mechanisms, including cortical motor map reorganization and strengthening of horizontal connections, that are initiated by changes in cortical excitability that do not persist over time (Pascuale-Leone et al., 1995; Classen et al., 1998; Rioult-Pedotti et al., 1998).

The effects of the BDNF polymorphism Val66Met on motor skill acquisition and their neurophysiological underpinnings are controversial. Several studies have shown a negative impact of the polymorphism on cortical plasticity using a variety of TMS protocols such as theta burst stimulation (Lee et al., 2013), repetitive TMS (Cheeran et al., 2008) and paired associative stimulation (Cirillo et al., 2012; Witte et al., 2012), while others have not (Li Voti et al., 2012; Mastroeni et al., 2013). In addition, participants with the BDNF variant have been shown to exhibit poorer motor learning compared to their Val66Val counterparts in simple motor tasks associated with novel movement kinematics and dynamics. For example, participants carrying the Val66Met polymorphism showed smaller blood-activation volumes during a finger tapping task (McHughen et al., 2010) and decreased levels of cortical map reorganization and MEP amplitudes following finger tapping, nine-hole peg board, and pinch grip strength tasks (Kleim et al., 2006). The results in the present study do not allow for the generalization of these trends onto procedural motor learning. In fact, we found no significant associations between the Val66Met polymorphism and the behavioral component of the sequence-specific motor learning of the SRTT. A recent study found similar results exploring the impact of the BDNF

polymorphism on the differences in RT reduction induced by training on the SRTT between the Val66Met and Val66Val carriers (Freundlieb et al., 2012). In addition, cortical excitability induced by procedural motor learning was not modulated by the BDNF genotype. A trend could be observed pointing towards an attenuation of the cortical excitability increase among the Val66Met participants at session 1 compared to session 2 while the MEP amplitudes appeared to remain stable across both sessions among the Val66Val group (Fig. 5). However, none of these associations were significant. The functional differences in the nature of the tasks used to elicit motor learning could support the differences between the results previously obtained (Kleim et al., 2006; McHuggen et al., 2010) and the ones reported here. In their meta-analysis, Hardwick et al. (2013) compiled the data from 70 motor learning experiments to highlight differences in activation patterns resulting from sensorimotor tasks, which involve novel movement kinematics, and the SRTT, which differs from the former due to the addition of the procedural motor learning component. Their results indicated significantly greater activation volumes in the basal ganglia and the cerebellum in sensorimotor tasks in comparison to the greater activation volumes in cortical structures and the thalamus in SRTT protocols. The intrinsic functional differences underlined between both types of motor learning combined with the reported data on the BDNF polymorphism effects on motor learning raise the question of whether the BDNF polymorphism could interact with both systems in a different manner.

An important aspect of the present experiment is the study of the interhemispheric transfer of procedural motor skill in relation to the BDNF Val66Met polymorphism. Within each session, data analysis suggests that the sequence-specific learning with the right hand produced increased performance with the left hand during both sessions for the Val66Val genetic group. This finding is consistent with previous experiments suggesting the presence of interhemispheric transfer mechanisms associated with motor practice (Parlow and Kinsbourne, 1989; Howard and Howard, 1997; Rand et al., 1998, 2000; Grafton et al., 2002; Japikse et al., 2003; Perez et al., 2006) that are shown to rely, at least in part, on a decrease of interhemispheric inhibition from the learning hemisphere to the other and the decrease of SICI in the transfer hemisphere (Perez et al., 2006; Perez et al., 2007; Mickael et al., 2009), and other transcallosal interactions mediated via glutamatergic projections acting through GABA-ergic interneurons (Ferber et al., 1992; Di Lazzaro et al., 1999; Meyer et al., 1995; Chen, 2004). In this instance, the comparison

of the RT in the repeating sequence at both sessions is moderated by the additional transfer occurring during session 2 but does seem to indicate that a portion of the transferred knowledge was retained over time without continued practice. These results confirm the presence of off-line consolidation mechanisms that apply to the non-learning hemisphere (Walker et al., 2002; Robertson et al., 2005; Censor et al., 2012). Interestingly, the Val66Met carriers' performance with the transfer hand increased significantly from the first session to the second while the Val66Val's performance remained stable. Further data examination using individual analysis of each group's performance at both time points revealed that the sequence-specific transfer was not significant during the first session and only became significant during the second session among the Met allele carrier group. Moreover, the data obtained in this experiment indicated a clear trend towards an effect of the Val66Met polymorphism on long-term retention of a newly acquired transferred procedural motor skill. One possible explanation relates to the apparent increase in procedural motor skill transfer from session 1 to session 2 in the Val66Met group opposed to a more stable performance among the Val66Val group from session 1 to session 2 (Fig. 3). Even though the interaction measured is not significant, it could provide additional support to the differences observed in procedural motor skill transfer between both genotype groups. In line with this observation, Smolders et al. (2012) reported an interaction between the Val66Met polymorphism and the altered performance at a bimanual coordination task, depending on transcallosal mechanisms similar to those involved in interhemispheric transfer (Preilowski, 1972; Gerloff and Andres 2002; Bonzano et al. 2008). Furthermore, McHughen et al. (2011) demonstrated that the effects of practice could overcome the cortical excitability impairments associated with the Met allele. Taken together, those studies provide grounds for a possible influence of the Val66Met polymorphism on the mechanisms underlying the transfer of procedural motor skills that appears to be overcome by repeated practice. One possible explanation for this phenomenon relates to the dominant role of the corpus callosum (CC) in the interhemispheric communication underlying bimanual coordination and interhemispheric transfer processes (Preilowski, 1972; Gerloff and Andres, 2002; Perez et al., 2006; Bonzano et al., 2008; Sisti et al., 2012; Gooijers et al., 2013). White matter integrity alterations of the CC were associated with deficient bimanual coordination skills (Johansen-Berg et al., 2007; Caeyenberghs et al., 2011). Several studies have established a possible relationship between the Val66Met polymorphism, reduced fractional anisotropy and microstructure alterations in the

CC (Kennedy et al., 2009; Carballedo et al., 2012). Even though this relationship is not agreed upon unanimously (Montag et al., 2010; Chiang et al., 2011), it could support the genotype-related differences in sequence-specific transfer reported in this experiment. Moreover, the interhemispheric transfer of a procedural skill involves mechanisms (IHI, SICI) that are largely dependent on glutamatergic synaptic transmission (Chen et al., 2004). The association between the Val66Met polymorphism and the reduced NMDA and GABA receptor-mediated synaptic transmission previously reported (Ninan et al., 2010; Pattwell et al., 2012) could also explain the difference observed between the Val66Val and Val66Met genotype groups. The effects of the BDNF polymorphism on transcallosal mechanisms, including interhemispheric inhibition and short intracortical inhibition, should also be taken into consideration in order to clarify the link between the BDNF polymorphism and the interhemispheric transfer deficits observed.

Several possible limitations to the present study need to be presented. For instance, recent studies have shown that gender differences could modulate the effects of the Val66Met polymorphism on functional connectivity and resting state cerebral blood-flow, and could interact with the polymorphism to influence motor coordination (Wei et al., 2012; Smolders et al., 2012). In this study, however, the limited amount of males in each group renders gender comparisons difficult. Age was also found to moderate the effects of the Val66Met polymorphism. McHuggen et al. (2013) reported that the BDNF polymorphism effect on motor function and short-term cortical plasticity did not apply to elderly subjects (McHuggen et al., 2013). Therefore, the results obtained here could possibly not generalize to different age groups, particularly among the elderly. Also, the COMT genetic factor can interact with the polymorphism to alter its influence on PAS-induced cortical plasticity (Witte et al., 2012). Finally, it remains to be seen whether Val66Met polymorphism also impacts non-specific learning and transfer (Perez et al., 2007), as this was not assessed in the current study. Additional research is required to better comprehend the role of these different factors on the association between the Val66Met polymorphism and intermanual skill transfer.

2.6 References

1. **Aicardi G, Argilli E, Cappello S, Santi S, Riccio M, Thoenen H et al.** Induction of long-term potentiation and depression is reflected by corresponding changes in secretion of endogenous brain-derived neurotrophic factor. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101:15788–15792, 2004.
2. **Bonzano L, Tacchino A, Roccatagliata L, Abbruzzese G, Mancardi GL, Bove M.** Callosal contributions to simultaneous bimanual finger movements. *J. Neurosci.* 28:3227–3233, 2008.
3. **Caeyenberghs K, Leemans A, Coxon J, Leunissen I, Drijkoningen D, Geurts M, Gooijers J, Michiels K, Sunaert S, Swinnen SP.** Bimanual coordination and corpus callosum microstructure in young adults with traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *J. Neurotrauma.* 28(6):897-913, 2011.
4. **Caldeira MV, Melo CV, Pereira DB, Carvalho R, Correia SS, Backos DS et al.** Brain-derived neurotrophic factor regulates the expression and synaptic delivery of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor subunits in hippocampal neurons. *J. Biol. Chem.* 282:12619–12628, 2007a.
5. **Caldeira MV, Melo CV, Pereira DB, Carvalho RF, Carvalho AL, Duarte CB.** BDNF regulates the expression and traffic of NMDA receptors in cultured hippocampal neurons. *Mol. Cell. Neurosci.* 35:208–219, 2007b.
6. **Carballedo A, Amico F, Ugwu I, Fagan AJ, Fahey C, Morris D, Meaney JF, Leemans A, Frodl T.** Reduced fractional anisotropy in the uncinate fasciculus in patients with major depression carrying the met-allele of the Val66Met brain-derived neurotrophic factor genotype. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 159B(5):537-48, 2012.
7. **Carvalho AL, Caldeira MV, Santos SD, Duarte CB.** Role of the brain-derived neurotrophic factor at glutamatergic synapses. *British Journal of Pharmacology.* 153:S310–S324, 2008.
8. **Censor N, Sagi D, Cohen LG.** Common mechanisms of human perceptual and motor learning. *Nature.* 13:658-664, 2012.
9. **Chen R.** Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Exp. Brain Res.* 154:1–10, 2004.

10. **Chiang MC, Barysheva M, Toga AW, Medland SE, Hansell NK, James MR, McMahon KL, de Zubicaray GI, Martin NG, Wright MJ, Thompson PM.** BDNF gene effects on brain circuitry replicated in 455 twins. *Neuroimage*. 55(2):448–454, 2011.
11. **Cirillo J, Hughes J, Ridding M, Thomas PQ, Semmler JG.** Differential modulation of motor cortex excitability in BDNF Met allele carriers following experimentally induced and use-dependent plasticity. *Eur. J. Neurosci*. 36(5):2640-9, 2012.
12. **Classen, J., Liepert, J., Wise, S.P., Hallett, M., Cohen LG.** Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *Journal of Neurophysiology*. 79:1117–1123, 1998.
13. **Cheeran B, Talelli P, Mori F, Koch G, Suppa A, Edwards M, Houlden H, Bhatia K, Greenwood R, Rothwell J.** A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *J Physiol*. 586.23:5717-5725, 2008.
14. **Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC.** Direct demonstration of interhemispheric inhibition of the human motor cortex produced by transcranial magnetic stimulation. *Exp. Brain. Res*. 124:520–524, 1999.
15. **Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR.** The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 112:257–269, 2003.
16. **Feeney JJ.** Implicit learning and retention of serial patterns in middle aged adults: A dissertation. Washington, DC: The Catholic University of America, 2000.
17. **Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD.** Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J. Physiol*. 453:525–546, 1992.
18. **Figurov A, Pozzo-Miller LD, Olafsson P, Wang T, Lu B.** Regulation of synaptic responses to high-frequency stimulation and LTP by neurotrophins in the hippocampus. *Nature*. 381:706–709, 1996.
19. **Freundlieb N, Philipp S, Schneider SA, Brüggemann N, Klein C, Gerloff C, Hummel FC.** No Association of the BDNF Val66met Polymorphism with Implicit Associative Vocabulary and Motor Learning. *Plos One*. 7(11):1-6, 2012.

20. **Gerloff C, Andres FG.** Bimanual coordination and interhemispheric interaction. *Acta Psychol.* 110:161-186, 2002.
21. **Ghacibeh GA, Mirpuri R, Drago V, Jeong Y, Heilman KM, Triggs WJ.** Ipsilateral motor activation during unimanual and bimanual motor tasks. *Clinical Neurophysiology.* 118:325–332, 2007.
22. **Ghilaridi M, Ghez C, et al.** Patterns of regional brain activation associated with different forms of motor learning. *Brain. Res.* 871(1):127–145, 2000.
23. **Gooijers J, Caeyenberghs K, Sisti HM, Geurts M, Heitger MH, Leemans A, Swinnen SP.** Diffusion tensor imaging metrics of the corpus callosum in relation to bimanual coordination: effect of task complexity and sensory feedback. *Hum. Brain Mapp.* 34(1):241-52, 2013.
24. **Grafton ST, Hazeltine E, Ivry RB.** Motor sequence learning with the nondominant left hand. A PET functional imaging study. *Exp. Brain. Res.* 146:369–378, 2002.
25. **Halsband U, Lange RK.** Motor learning in man: a review of functional and clinical studies. *J. Physiol.* 9(4–6):414–424, 2006.
26. **Hardwick RM, Rottschy C, Miall RC, Eickhoff SB.** A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain. *NeuroImage.* 67:283–297, 2013.
27. **Hess CW, Mills KR, Murray NM.** Magnetic stimulation of the human brain: facilitation of motor responses by voluntary contraction of ipsilateral and contralateral muscles with additional observations on an amputee. *Neurosci. Lett.* 71:235-240, 1986.
28. **Hortobagyi T, Taylor JL, Petersen NT, Russell G, Gandevia SC.** Changes in segmental and motor cortical output with contralateral muscle contractions and altered sensory inputs in humans. *J. Neurophysiol.* 90:2451–2459, 2003.
29. **Howard Jr JH, Howard DV.** Age differences in implicit learning of higher order dependencies in serial patterns. *Psychol. Aging.* 12:634–656, 1997.
30. **Japikse KC, Negash S, Howard Jr JH, Howard DV.** Intermanual transfer of procedural learning after extended practice of probabilistic sequences. *Exp. Brain. Res.* 148:38–49, 2003.
31. **Johansen-Berg H, Della-Maggiore V, Behrens TE, Smith SM, Paus T.** Integrity of white matter in the corpus callosum correlates with bimanual co-ordination skills. *Neuroimage.* 36:16-21, 2007.

32. **Karni A, Meyer G, Jezard P, Adams MM, Turner R, and Ungerleider LG.** Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*. 377:155–158, 1995.
33. **Kennedy KM, Rodrigue KM, Land SJ, Raz N.** BDNF Val66Met polymorphism influences age differences in microstructure of the Corpus Callosum. *Front. Hum. Neurosci.* 3:19, 2009.
34. **Kim SG, Ashe J, Hendrich K, Ellermann JM, Merkle H, Ugurbil K, et al.** Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness. *Science*. 261:615–7, 1993.
35. **Kleim JA, Chan S, Pringle E, Schallert K, Procaccio V, Jimenez R, Cramer S.** BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex. *Nature Neuroscience*. 9(6):735-7, 2006.
36. **Knopman D.** Long-term retention of implicitly acquired learning in patients with alzheimer’s disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 13(6), 880-894, 1991.
37. **Lee M, Kim SE, Kim WS, Lee J, Yoo HK, Park KD, Choi KG, Jeong SY, Kim BG, Lee HW.** Interaction of Motor Training and Intermittent Theta Burst Stimulation in Modulating Motor Cortical Plasticity: Influence of BDNF Val66Met Polymorphism. *Plos One*. 8(2):1-12, 2013.
38. **Lessmann V, Gottmann K, Malcangio M.** Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Prog. Neurobiol.* 69(5):341-74, 2003.
39. **Liang N, Murakami T, Funase K, Narita T, Kasai T.** Further evidence for excitability changes in human primary motor cortex during ipsilateral voluntary contractions. *Neurosci. Lett.* 433:135–140, 2008.
40. **Li Voti P, Conte A, Suppa A, Iezzi E, Bologna M, Aniello MS, Defazio G, Rothwell JC, Berardelli A.** Correlation between cortical plasticity, motor learning and BDNF genotype in healthy subjects. *Exp. Brain. Res.* 212:91–99, 2011.
41. **Lu B.** BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learn. Mem.* 10(2):86-98, 2003.
42. **Mastroeni C, Bergmann TO, Rizzo V, Ritter C, Klein C, Pohlmann I, Brueggemann N, Quartarone A, Siebner HR.** Brain-Derived Neurotrophic Factor – A Major Player in

- Stimulation-Induced Homeostatic Metaplasticity of Human Motor Cortex? Plos One. 8(2):1-11, 2013.
43. **McAllister AK, Katz LC, Lo DC.** Neurotrophins and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci.* 22:295-318, 1999.
 44. **McHughen SA, Rodriguez PF, Kleim JA, Kleim ED, Crespo LM, Procaccio V, Cramer S.** BDNF Val66Met Polymorphism Influences Motor System Function in the Human Brain. *Cerebral.* 20:1254-1262, 2010.
 45. **McHughen SA, Pearson-Fuhrhop K, Ngo VK, Cramer SC.** Intense training overcomes effects of the val66met BDNF polymorphism on short-term plasticity. *Exp. brain. Res.* 213:415-422, 2011.
 46. **McHughen SA, Cramer SC.** The BDNF val(66)met polymorphism is not related to motor function or short-term cortical plasticity in elderly subjects. *Brain. Res.* 1495:1-10, 2013.
 47. **Meyer BU, Roricht S, Graf von Einsiedel H, Kruggel F, Weindl A.** Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain.* 118:429–440, 1995.
 48. **Mickael C, Patrick R, Vandermeeren Y, Cohen LG.** Mechanisms controlling motor output to a transfer hand after learning a sequential pinch force skill with the opposite hand. *Clin. Neurophysiol.* 120(10):1859–1865, 2009.
 49. **Montag C, Schoene-Bake JC, Faber J, Reuter M, Weber B.** Genetic variation on the BDNF gene is not associated with differences in white matter tracts in healthy humans measured by tract-based spatial statistics. *Genes Brain. Behav.* 9:886–891, 2010.
 50. **Muellbacher W, Facchini S, Boroojerdi B, Hallett M.** Changes in motor cortex excitability during ipsilateral hand muscle activation in humans. *Clin. Neurophysiol.* 111:344–349, 2000.
 51. **Narisawa-Saito M, Silva AJ, Yamaguchi T, Hayashi T, Yamamoto T, Nawa H.** Growth factor-mediated Fyn signaling regulates alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptor expression in rodent neocortical neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 96:2461–2466, 1999.

52. **Ninan I, Bath KG, Dagar K, Perez-Castro R, Plummer MR, Lee FS, Chao MV.** The BDNF Val66Met polymorphism impairs NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in the hippocampus. *J. Neurosci.* 30:8866–8870, 2010.
53. **Nissen MJ, Bullemer PT.** Attentional requirements for learning: evidence from performance measures *Cogn. Psychol.* 19:1–32, 1987.
54. **Nissen MJ, Willingham D, Hartman M.** Explicit and implicit remembering: When is learning preserved in amnesia? *Neuropsychologia.* 27(3):341-352, 1989.
55. **Parlow SE, Kinsbourne M.** Asymmetrical transfer of training between hands: implications for interhemispheric communication in normal brain. *Brain. Cogn.* 11:98–113, 1989.
56. **Pascual-Leone A, Nguyet D, Cohen LG, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Hallett M.** Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J. Neurophysiol.* 74:1037–1045, 1995.
57. **Pascuale-Leone A, Tarazona F, Keenan J, Tormos JM, Hamilton R, Catala MD.** *Neuropsychologia.* 37:207-217, 1999.
58. **Pattwell SS, Bath K, Perez-Castro R, Lee FS, Chao MV, Ninan I.** The BDNF Val66Met Polymorphism Impairs Synaptic transmission and Plasticity in the Infralimbic Medial Prefrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience.* 32(7):2410–2421, 2012.
59. **Perez MA, Wise SP, Willingham DT, Cohen LG.** Neurophysiological Mechanisms Involved in Transfer of Procedural Knowledge. *The Journal of Neuroscience.* 27(5):1045–1053, 2007a.
60. **Perez MA, Tanaka S, Wise SP, Sadato N, Tanabe DT, Willingham DT, Cohen LG.** Neural Substrates of intermanual transfer of a newly acquired motor skill. *Current Biology.* 17:1896–1902, 2007b.
61. **Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, Galasko D, Jin S, Kaye J, Levey A, et al.** Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 352:2379—2388, 2005.
62. **Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS, Callicott JH, Kolachana BS, Straub RE, Egan MF, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR.** The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *J Neurosci.* 10;24(45):10099-102, 2004.

63. **Poo MM.** Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat. Rev. Neurosci.* 2:24–32, 2001.
64. **Preilowski BF.** Possible contribution of the anterior forebrain commissures to bilateral motor coordination. *Neuropsychologia.* 10:267-277, 1972.
65. **Rand MK, Hikosaka O, Miyachi S, Lu X, Miyashita K.** Characteristics of a long-term procedural skill in the monkey. *Exp. Brain. Res.* 118:293–297, 1998.
66. **Rand MK, Hikosaka O, Miyachi S, Lu X, Nakamura K, Kitaguchi K, Shimo.** Characteristics of sequential movements during early learning period in monkeys. *Exp. Brain. Res.* 131:293–304, 2000.
67. **Rao SM, Binder JR, Bandettini PA, Hammeke TA, Yetkin FZ, Jesmanowicz A, et al.** Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. *Neurology.*43:2311–8, 1993.
68. **Ridding MC, Ziemann U.** Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. *J. Physiol.* 588:2291-2304, 2010.
69. **Riout-Pedotti MS, Friedman D, Hess G, & Donoghue JP.** Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. *Nature Neuroscience.* 1:230–234, 1998.
70. **Robertson EM, Press DZ, Pascual-Leone A.** Off-line learning and the primary motor cortex. *J. Neurosci.* 25:6372– 6378, 2005.
71. **Romano JC, Howard Jr JH, Howard DV.** One-year retention of general and sequence-specific skills in a probabilistic, serial reaction time task. *Memory.*18 (4):427-441, 2010.
72. **Rossi S, Hallett M, Rossini P, Pascual-Leone A.** The Safety of TMS Consensus Group. *Clinical Neurophysiology;* 120:2008–2039, 2009.
73. **Sandoval M, Sandoval R, Thomas U, Spilker C, Smalla KH, Falcon R et al.** Antagonistic effects of TrkB and p75 NTR on NMDA receptor currents in post-synaptic densities transplanted into *Xenopus* oocytes. *J. Neurochem.* 101:1672–1684, 2007.
74. **Sanes JN and Donoghue JP.** Plasticity and primary motor cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 23:393–415, 2000.
75. **Schratt GM, Nigh EA, Chen WG, Hu L, Greenberg ME.** BDNF regulates the translation of a select group of mRNAs by a mammalian target of rapamycin-phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway during neuronal development. *J. Neurosci.* 24:7366–7377, 2004.

76. **Shimizu E, Hashimoto K, Iyo M.** Ethnic difference of the BDNF 196G/A (val66met) polymorphism frequencies: the possibility to explain ethnic mental traits. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 126:122-123, 2004.
77. **Sisti HM, Geurts M, Gooijers J, Heitger MH, Caeyenberghs K, Beets IA, Serbruyns L, Leemans A, Swinnen SP.** Microstructural organization of corpus callosum projections to prefrontal cortex predicts bimanual motor learning. *Learn. Mem.* 19(8):351-357, 2012.
78. **Smolders R, Rijpkema M, Franke B, Fernandez G.** BDNF Val66Met polymorphism interacts with sex to influence bimanual motor control in healthy humans. *Brain and Behavior.* 2(6): 726–731, 2012.
79. **Thoenen H.** Neurotrophins and activity-dependent plasticity. *Prog Brain Res.* 128:183-191, 2000.
80. **Walker MP, Brakefield T, Morgan A, Hobson JA, Stickgold R.** Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron.* 35, 205–211, 2002.
81. **Wei SM, Eisenberg DP, Kohn PD, Kippenhan JS, Kolachana BS, Weinberger DR, Berman KF.** Brain-derived neurotrophic factor Val⁶⁶Met polymorphism affects resting regional cerebral blood flow and functional connectivity differentially in women versus men. *J Neurosci.* 32(20):7074-81, 2012.
82. **Willingham DB, Wells LA, Farrell JM, Stemwedel ME.** Implicit motor sequence learning is represented in response locations. *Mem. Cognit.* 28:366–375, 2000.
83. **Witte VA, Kürten J, Jansen S, Schirmacher A, Brand E, Sommer J, Floël A.** Interaction of BDNF and COMT Polymorphisms on Paired-Associative Stimulation-Induced Cortical Plasticity. *The Journal of Neuroscience.* 32(13):4553–4561, 2012.
84. **Woo NH, Teng HK, Siao CJ, Chiaruttini C, Pang PT, Milner TA et al.** Activation of p75NTR by proBDNF facilitates hippocampal long-term depression. *Nat. Neurosci.* 8 : 1069–1077, 2005.
85. **Xiong H., Futamura T., Jourdi H., Zhou H., Takei N., Diverse-Pierluissi M., Plevy S., Nawa H.** Neurotrophins induce BDNF expression through the glutamate receptor pathway in neocortical neurons. *Neuropharmacology.* 42:903–912, 2002.
86. **Zhou XF, Song XY, Zhong JH, Barati S, Zhou FH, Johnson SM.** Distribution and localization of pro-brain-derived neurotrophic factor-like immunoreactivity in the peripheral and central nervous system of the adult rat. *J. Neurochem.* 91:704–715, 2004.

2.7 Figures and legends

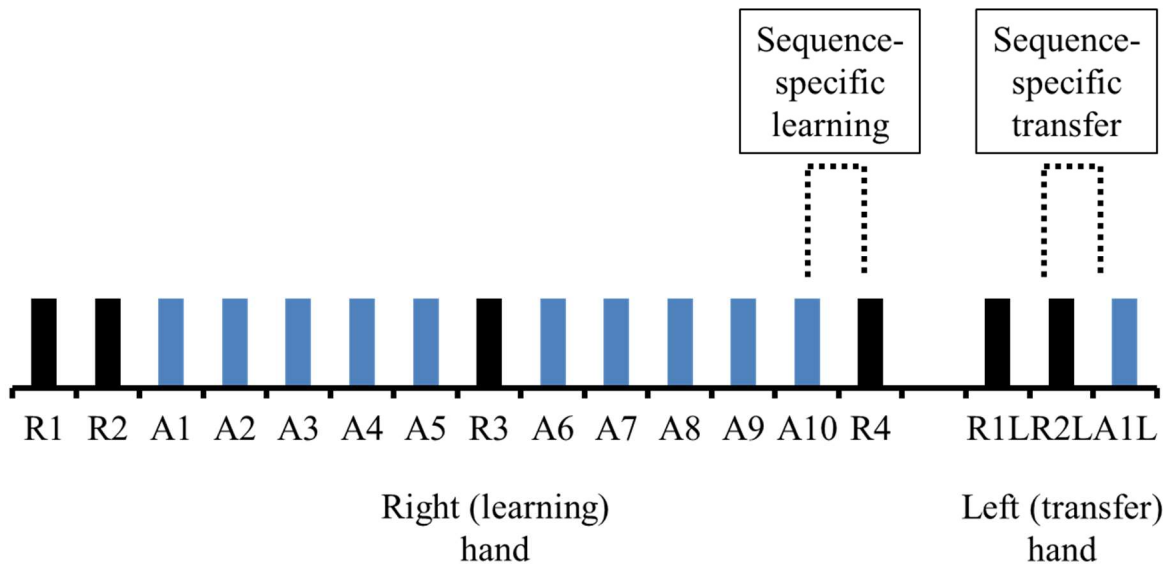


Figure 1. Experimental design schematics of the SRTT. The numbered R blocks represent the random trials. The numbered A blocks represent the repeating sequence trials. For the right hand, the sequence-specific learning is computed as the difference in RT scores between the last random block R4 and the last repeating sequence block A10. For the left hand, the sequence-specific transfer is calculated as the difference in RT scores between the last random block R2L and the repeating sequence block A1L (Perez et al., 2007).

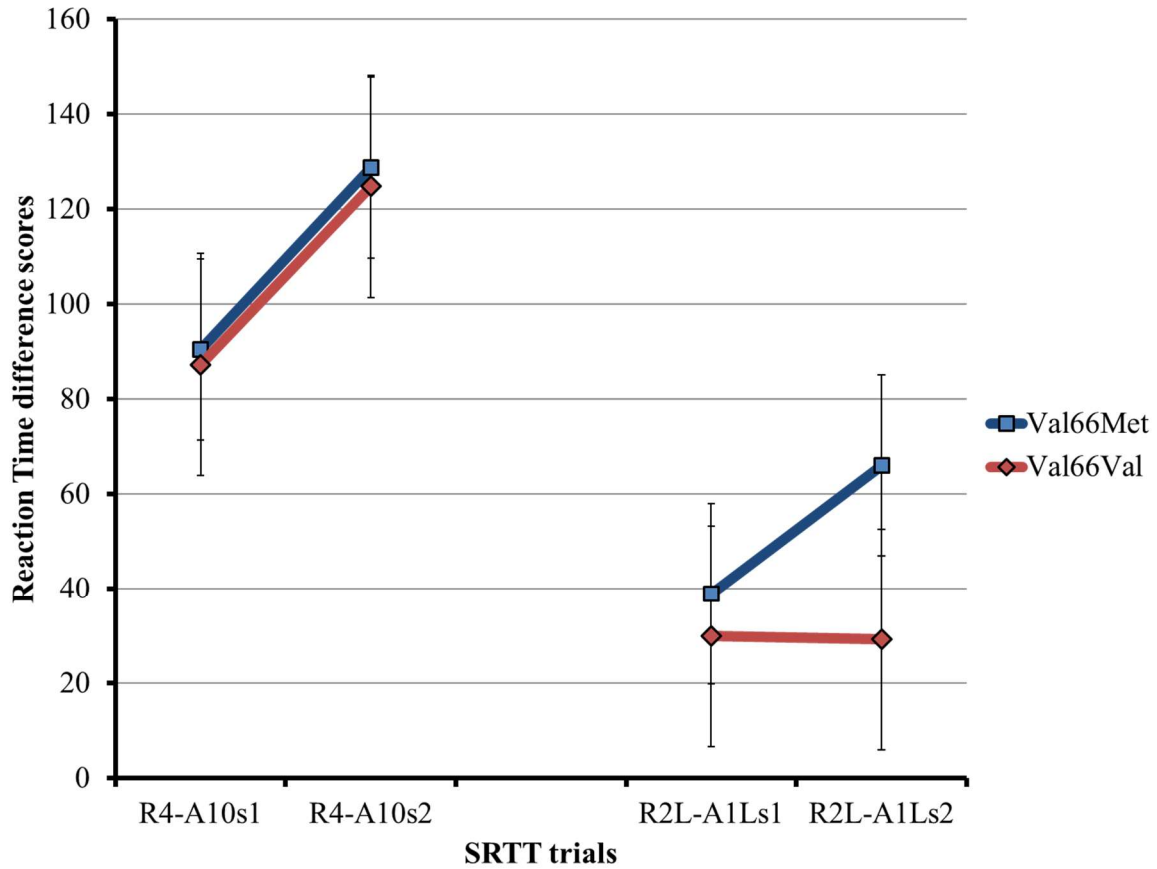


Figure 2. For the right hand, the comparison of the RT difference scores between R4 and A10 in both sessions shows a significant increase in sequence-specific learning from session 1 to session 2 ($F = 13.858$; $p = 0.002$) but no *Session X Genotype* interaction ($F = 0.002$; $p = 0.969$). For the left hand, a significant *Session X Genotype* interaction ($F = 4.461$; $p = 0.049$) using the RT differences scores between R2L and A1L indicates a different effect of the SRTT on the sequence-specific transfer of the procedural motor skill between both genetic groups.

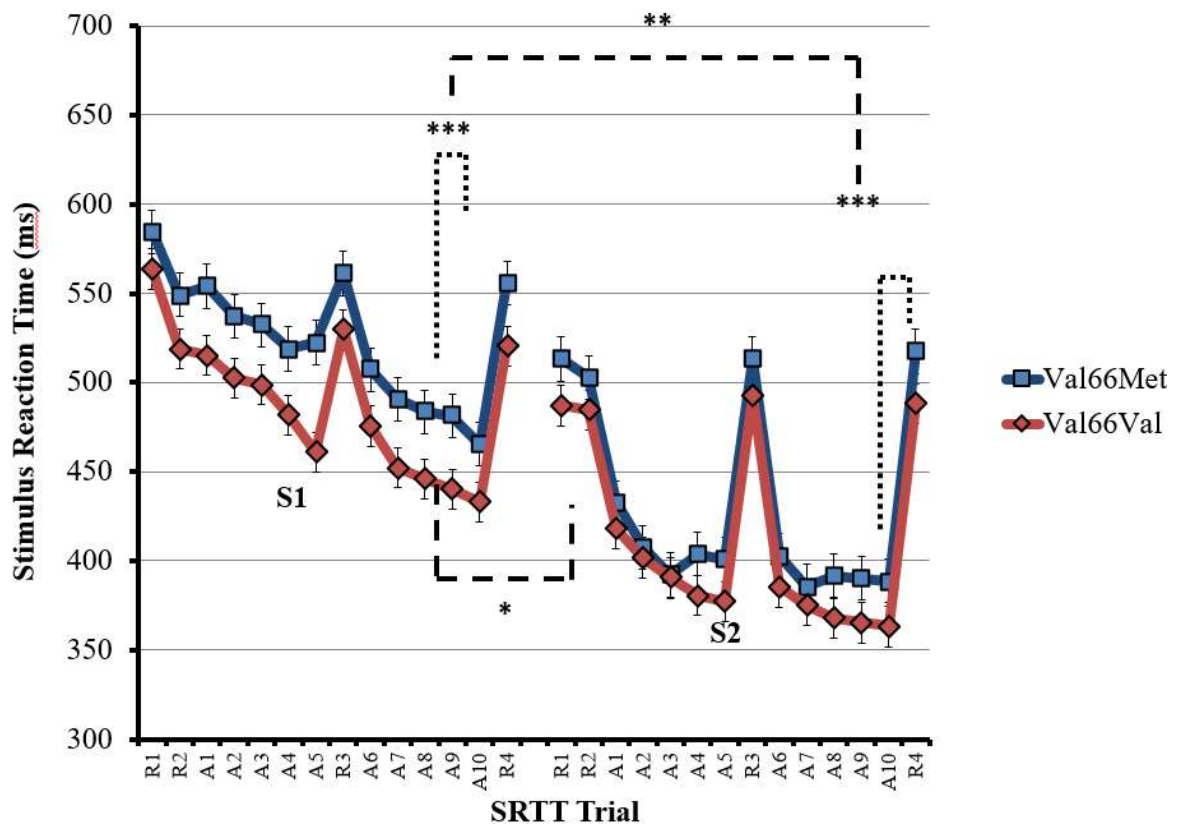


Figure 3. For the right hand, the averaged RT scores for each SRTT trial among both genetic groups are reported. The analysis of the RT difference scores between R4 and A10 indicates a significant increase in sequence-specific learning from session 1 to session 2 ($F = 13.858$; $p = 0.002$) without distinction for genetic group ($F = 0.002$; $p = 0.969$), and a significant effect of sequence-specific learning in session 1 ($t = 5.683$; $p < 0.001$) as well as session 2 ($t = 8.294$; $p < 0.001$). A significant effect of long-term retention of the sequence-specific learning was obtained by comparing the participants' RT scores in A10 of the first session to A1 of the second session ($F = 7.808$; $p = 0.012$), without a significant effect of the genotype ($F = (1.077$; $p = 0.313)$). * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

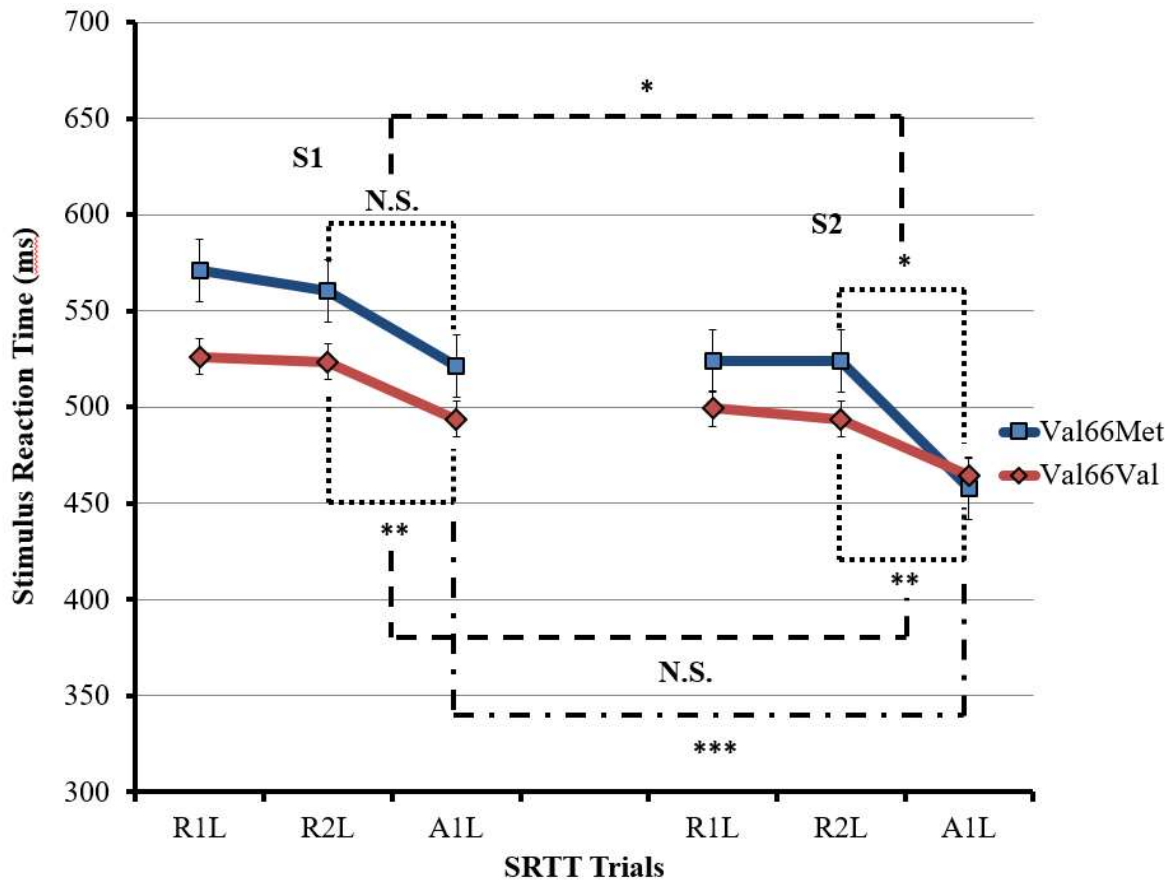


Figure 4. For the left hand, the averaged RT scores for each SRTT trials are reported. The comparison of the RT difference scores between R2L and A1L show that sequence-specific transfer was significant during both sessions for the Val66Val genetic group ($t_{S1} = 3.77$; $p = 0.004$; $t_{S2} = 3.31$; $p = 0.009$), but remained stable over time ($t = 0.101$; $p = 0.922$). However, for the Val66Met genotype group, sequence-specific transfer did not occur at session 1 ($t_{S1} = 1.91$; $p = 0.088$) but did at session 2 ($t_{S2} = 2.75$; $p = 0.022$). Accordingly, the sequence-specific transfer was greater in session 2 compared to session 1 in the Val66Met group ($t = 2.409$; $p = 0.039$). A significant effect of the long-term retention of sequence-specific transfer was observed by comparing A1L at both sessions ($F = 30,28$; $p < 0,001$) without distinction for the genetic group ($F = 4,11$; $p = 0,058$). N.S. = Not Significant; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

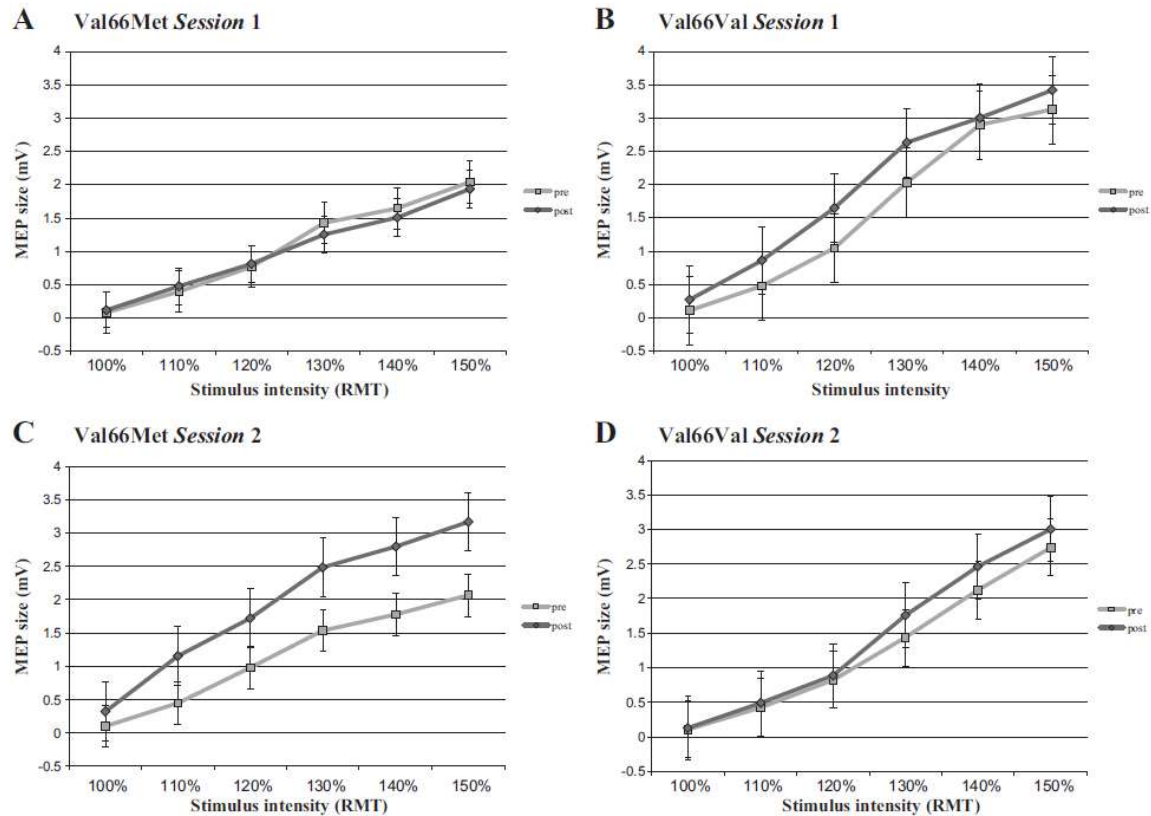


Figure 5. Measures of cortical excitability in the motor cortical representation of the right FDI muscle Pre and Post SRTT at session 1 and session 2 revealed a significant intensity effect ($F = 93.24$; $p < 0.001$) and a significant *Time* (Pre-Post SRTT) effect ($F = 5.111$; $p = 0.036$) but no significant *Session* ($F = 0.036$; $p = 0.852$) effect, nor *Time X Genotype* ($F = 0.149$; $p = 0.704$), *Session X Genotype* ($F = 3.462$; $p = 0.079$), *Session X Time X Genotype* ($F = 3.764$; $p = 0.068$) interactions.

Chapitre 3 - Article 2

BDNF Val66Met polymorphism is associated with altered activity-dependent modulation of short intracortical inhibition in the bilateral M1

Olivier Morin-Moncet ^{1*}, Alexandre Latulipe-Loiselle ¹, Jean-Marc Therrien-Blanchet ¹, Hugo Théoret ^{1,2}

¹Université de Montréal, Montréal, Canada

²Hôpital Sainte-Justine Research Center, Montréal, Canada

Soumis au journal Plos One

3.1 Abstract

The BDNF Val66Met polymorphism is associated with impaired short-term plasticity in the motor cortex, short-term motor learning, and intermanual transfer of a procedural motor skill. Here, we investigated the impact of the Val66Met polymorphism on the modulation of cortical excitability and interhemispheric inhibition through sensorimotor practice of simple dynamic skills with the right and left first dorsal interosseous (FDI) muscles. To that end, we compared motor evoked potentials (MEP) amplitudes and short-intracortical-inhibition (SICI) in the bilateral representations of the FDI muscle in the primary motor cortex (M1), and interhemispheric inhibition (IHI) from the left to right M1, before and after right and left FDI muscle training in an alternated sequence. Val66Met participants did not differ from their Val66Val counterparts on motor performance at baseline and following motor training, or on measures of MEP amplitude and IHI. However, while the Val66Val group displayed significant SICI reduction in the bilateral M1 in response to motor training, SICI remained unchanged in the Val66Met group. The potential interaction between left and right M1 activity during bimanual training and the implications of altered activity-dependent cortical excitability on short-term motor learning in Val66Met carriers are discussed.

New and noteworthy

The relationship between the Val66Met polymorphism, cortical excitability, and motor skill learning is poorly understood. Here, we show for the first time that Val66Met participants display impaired activity-dependent modulation of short-intracortical-inhibition in the bilateral M1 following motor practice compared to the Val66Val group. Our results provide new leads to examine the relationship between the Val66Met polymorphism, neurophysiological alterations, impaired motor skill learning and intermanual transfer.

Keywords: brain-derived neurotrophic factor, Val66Met polymorphism, transcranial magnetic stimulation, short interval intracortical inhibition, sensorimotor learning.

3.2 Introduction

The primary motor cortex (M1) exhibits considerable plasticity during motor learning [1-3]. This plasticity is expressed through the reorganization of motor cortical maps, dendritic growth, and the strengthening of horizontal connections [3, 4]. At the synaptic level, these plastic changes are regulated by the homeostatic balance between glutamate-mediated excitatory and GABA-mediated inhibitory mechanisms [5-9] via the long-term potentiation (LTP) and depression (LTD) of synaptic activity [3, 4, 10, 11]. Transcranial magnetic stimulation (TMS), a non-invasive brain stimulation technique, is widely used to assess changes in intracortical and corticospinal excitability [2, 11-15]. Motor Evoked Potentials (MEP), measured with the electromyographic recordings of muscle-nerve activity elicited by single pulse stimulation of the cortical muscle representation in the contralateral M1, reflect the global changes in cortical excitability via the direct and indirect stimulation of corticospinal fibers as well as spinal cells [9, 10, 16, 17]. In addition, GABA-mediated intracortical inhibition mechanisms can be assessed with paired pulse stimulation techniques using short latency (2-3 milliseconds) and sub-threshold pre-conditioning in M1, in a process known as short-interval intracortical inhibition (SICI) [8, 13, 18-21]. Both processes are particularly relevant to manual motor learning as studies have repeatedly shown increases in MEP amplitudes and decreases in SICI in the M1 contralateral to the trained hand following motor practice [18, 22-24].

Unilateral hand movements with the dominant or the non-dominant hand may also activate bilateral M1 and alter cortical excitability (MEP; SICI) in the homotopic muscle representations in the ipsilateral M1, more so when the non-dominant hand is activated [25-33]. These observations highlight the interhemispheric interactions that occur during motor practice, including the regulation of homeostatic mechanisms, where the hemisphere contralateral to the trained hand inhibits superfluous activity originating from the opposite hemisphere [29, 34-38]. This interhemispheric inhibition (IHI) is mediated in part by glutamatergic transcallosal projections acting through GABA-ergic interneurons between homologous muscle representations in the bilateral M1 [34, 39-41]. Recent studies have suggested IHI involvement in the intermanual transfer of procedural motor learning [22, 24]. In these experiments, the unimanual practice of sequential motor tasks was associated with increased performance with the untrained hand, reduced IHI from the M1 contralateral to the trained hand to the ipsilateral

M1, and reduced SICI in the M1 ipsilateral to the trained hand. Likewise, intermanual transfer of motor learning was evidenced with sensorimotor tasks that involve adaptations of kinematics and dynamics, such as rapid tapping, precision grip strength, and variants of the grooved pegboard test [42-46]. At the neurophysiological level, unimanual practice on a precision grip strength task was associated with increased cortical excitability in the bilateral M1 [45]. The intermanual transfer of sensorimotor information relies in part on interhemispheric communication [47-50]. The repeated execution of unilateral forceful hand movements modulates IHI originating from the M1 contralateral to the active hand and SICI in the opposite M1, which indicates a possible contribution of those mechanisms to the intermanual transfer of dynamic motor skills [32, 51, 52].

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is abundant throughout the brain [53, 54]. BDNF is largely synthesized through the activation of glutamatergic neurons and modulates pre- and post-synaptic plasticity by regulating glutamatergic and GABA-ergic transmission [53-61]. Given the role of BDNF in excitatory and inhibitory synaptic plasticity, it is not surprising that BDNF expression is related to long-term potentiation (LTP) and depression (LTD) in the hippocampus and the visual cortex, two mechanisms of cortical plasticity that are associated with learning and memory [58, 60, 62-68]. While the most frequent variant of the BDNF gene is Val66Val, recent studies have found that a single nucleotide polymorphism of the BDNF gene at codon 66 (Val66Met), found in approximately one third of the American population [69], relates to reduced BDNF activity-dependent expression, altered glutamatergic and GABA-ergic synaptic transmission, and altered white matter integrity in the corpus callosum [70-73]. Val66Met carriers exhibit impaired M1 plasticity, short-term motor learning, and retention of a motor skill [74-76]. For example, cortical excitability in the M1 was reduced in Val66Met carriers compared to Val66Val participants following right first dorsal interosseous (FDI) muscle training on tasks of maximum finger tapping rate, the nine-hole pegboard, and pinch-grip strength [74]. On procedural motor learning paradigms, short-term motor learning and corticospinal excitability in the M1 contralateral to the trained hand do not differ according to genotype, although Val66Met participants display slower performance with their untrained hand after a single training session [77, 78]. Considering the known differences between sensorimotor and procedural motor learning [79], it is unclear whether the Val66Met polymorphism is

associated with impaired learning and intermanual transfer of sensorimotor skills and whether neurophysiological mechanisms, such as SICI and IHI, underlie their expression.

The first objective of the present study was to assess motor learning of low-force sensorimotor skills with the right hand, and their intermanual transfer from the right hand to the left hand, in Val66Val and Val66Met participants. Rapid Tapping (RT), Precision Grip Strength (PGS), and Grooved Pegboard (GPB) tasks were used, as intermanual transfer of these skills has been shown in previous experiments [42-46]. Given the absence of reported differences in motor learning on similar tasks involving sensorimotor adaptations between Val66Val and Val66Met individuals [74-76], it was hypothesized that motor learning with the right, dominant hand would not differ between groups. However, in light of recent data showing reduced intermanual transfer of a procedural motor skill after a single session of motor training in individuals with the Val66Met genotype (Morin-Moncet et al., 2014) it was hypothesized that participants with the Val66Met polymorphism would show impaired intermanual transfer of sensorimotor skills from the right, dominant to the left, non-dominant hand.

The second objective of the present study was to compare neurophysiological mechanisms that underlie motor learning and the intermanual transfer of sensorimotor skills, namely corticospinal excitability and SICI in bilateral M1, and IHI from the left to right M1. It was hypothesized that participants with the Val66Met polymorphism would display reduced modulation of MEP and SICI in the bilateral M1, and IHI from the left to right M1, compared to Val66Val participants.

3.3 Material and methods

Participants

Experiment 1. Fifty-six right-handed participants aged 18 to 35 years old were recruited for genotyping. Out of the fifty-six participants, thirteen presented the Val66Met polymorphism, three males and ten females. The three males and seven randomly selected females were assigned to the Val66Met group (21.90 ± 2.28 years, 7 women). Participants in the Val66Val group were matched on gender to control for known interactions between the Val66Met polymorphism and gender on motor control [80]. Thus, three males and seven females were randomly selected and assigned to the Val66Val group (21.90 ± 1.79 years, 7 women). In addition, ten right-handed participants were separately recruited and assigned to the Control-

Left group (CL; 23.10 ± 3.75 years, 7 women). The CL group was used to isolate the behavioral effects of motor practice with the left hand to determine the presence of intermanual transfer in the experimental groups who performed the motor tasks with both hands in an alternated sequence.

Experiment 2 (control). Ten right-handed participants were recruited in a separate experiment and assigned to the Control-Right group (CR; 24.60 ± 3.77 years, 7 women). This control experiment served two functions: i) show that the tasks used in Experiment 1 and executed with the right hand elicited motor learning; and ii) show that the tasks used in Experiment 1 and executed with the right hand induced modulation of MEP amplitudes and SICI in the left M1, and IHI from the left to right M1, in the expected directions.

All participants declared being healthy and reported no history of psychiatric or neurological condition, and none presented with contraindications to the safe use of TMS (Rossi, Hallett et al. 2009). They provided their written informed consent to undergo experimental procedures approved by the Comité d'Éthique de la Recherche des Sciences de la Santé (CÉRSS) and compliant with the 1964 Declaration of Helsinki.

Genotyping

The BDNF genotyping method was identical to the procedure described in Morin-Moncet et al. (2014). Briefly, DNA was extracted from the saliva with Oragene OG-250s kits (DNA Genotek, Ottawa, ON, Canada). PCR following an established pyrosequencing protocol (Petersen, Thomas et al. 2005) was performed to determine the profiling of the BDNF rs6265 (Val66Met) polymorphism.

Behavioral tasks

Participants were seated comfortably in an upright position facing a computer screen at approximately three feet with the elbows flexed at a 90° angle and the wrists resting on a table. The subjects were instructed to perform a series of three motor tasks in a fixed order: RT, PGS, and GPB (see Fig 1). Motor performance with the left hand was measured in two conditions, L1 and L2. L1 was used as a pre-training, baseline measurement of motor performance. L2 served

as a measurement of performance following right hand training (R1, R2). L1 and L2 were identical and consisted of three blocks of the RT and the PGS tasks, lasting 30 seconds each, followed by 90 seconds of continuous GPB, for a total of approximately 5 minutes per condition.

Motor training with the right hand comprised two identical conditions, R1 and R2, to assess motor learning. Both conditions consisted of ten blocks of the RT and PGS tasks, followed by five minutes of continuous GPB, for a combined R1 and R2 time of 30 minutes. For the three tasks, a green and red circle appeared in the middle of a computer screen, accompanied by a sound signal, to indicate the Go and Stop signals, respectively. The signal presentation and the duration of the blocks were monitored by Presentation software (Neurobehavioral Systems ®, California, USA).

To control for the learning effects resulting from practice with the left hand during L1 and L2, the CL group performed the L1 and the L2 conditions only, separated by a 30-minute period during which participants performed a computerized distractor task. In Experiment 2, the CR group executed R1 and R2 blocks with 5 minutes of the computerized distractor task before and after right-hand training (see Fig 2). The distractor task was run with Psycscope X software running on a 17-inch I-Mac computer (Apple, Cupertino, USA). It was designed to ensure sustained focus and limited motor activity. The task consisted in the presentation of two red dots symmetrically located across the center of the screen. The left dot was static while the right dot moved in a semi-circular, counter-clockwise 90° rotation, and back to its original position, at a frequency of 0.5 hertz. Participants were asked to silently count the number of rotations, which varied between 25 and 35 in each block.

Rapid Tapping (RT). Participants were instructed to alternate key presses of the 1 (index finger) and 3 (middle finger) keys on a numeric keypad as fast as possible. Reaction times were recorded using Presentation software (Neurobehavioral Systems ®, California, USA) and stored off-line for analysis. A single block was defined as 20 seconds of finger tapping followed by 10 seconds of rest for a total of 30 seconds. Reaction times were averaged for the total number of blocks for each condition (L1, R1, R2, L2).

Precision Grip Strength (PGS). Participants were instructed to apply and maintain, as precisely as possible, a pressure of 5lbs using their index and middle finger on a pinch gauge

dynamometer (JTech Commander ®, Utah, United States). A single block consisted of 20 seconds of pinch pressure followed by 10 seconds of rest, for a total of 30 seconds. The precision score was computed as the average of the absolute difference between the pressure score and the target score (5lbs) at each second (1 Hertz) for the total number of blocks on each condition (L1, R1, R2, L2).

Grooved Pegboard (GPB). Two original Grooved Pegboard Tests (Lafayette Instruments ®, Indiana, USA) were used for this task. Participants were instructed to fill up the rows from left to right and top to bottom, one peg at a time, as fast as possible, using their index finger and thumb. They were instructed to ignore dropped pegs and to proceed with the second GPB upon completion of the first. A block consisted of 90 seconds of continuous execution in the L1 and L2 conditions, and in five minutes of continuous execution on the R1 and R2 conditions. A dexterity score was computed as the average time in seconds taken to complete each row, per condition (L1, R1, R2, L2).

Transcranial magnetic stimulation

TMS pulses were delivered using two 8-cm figure-of-eight coil connected to a Magstim BiStim (Magstim company, Whitland, Wales, UK). The stimulation coils were held posterolaterally at a 45° angle from the midline and applied flat on the scalp. For the MEP recruitment curves (MEP-rc) and SICI, a brainsight neuronavigating system (Rogue Research, Montréal, Canada) was used to ensure stable positioning of the coil throughout the experiment. For IHI, the optimal stimulation site of the left FDI muscle over the right M1 was marked on the participants' scalp. MEPs were recorded using surface electrodes positioned over the left and right FDI muscles. The electromyographic signal was amplified using a Powerlab 4/30 system (ADInstruments, Colorado Springs, USA), filtered with a band-pass 20–1000 Hz, and digitized at a sampling rate of 4 kHz. MEPs were recorded using Scope v4.0 software (ADInstruments, Colorado Springs, USA) and stored offline for analysis. The optimal stimulation site for the bilateral first dorsal interosseous (FDI) muscle representation in M1 was defined as the area on the scalp eliciting MEPs of maximal amplitude in the left and right FDI muscles. Complete relaxation of the FDI muscle was controlled by monitoring the absence of EMG signal up to 100 ms before the TMS

pulse. The number of MEPs excluded was marginal (i.e. less than 1%). Resting motor threshold (RMT) was determined prior to both TMS sessions, before (Pre) and after (post) motor training. RMT was defined as the minimum intensity level of TMS required to elicit MEPs of 50 μ v in at least 5 trials out of 10 [83]. Further, the TMS intensity required to elicit MEP amplitudes of \approx 1 mV on average for ten stimulations at rest was determined before the SICI measurements in the left and right M1. MEP-rc and SICI were measured in sequence, pre- and post- motor training beginning with the left M1. IHI from the left to right M1 was measured last, Pre- and Post- motor practice (see Fig 1).

MEP-rc. Corticospinal excitability was measured first, pre- and immediately post- motor training. The MEP-rc consisted of ten TMS pulses delivered at 130, 140, and 150 percent of the participants' RMT in a semi-randomized order, with an interstimulus interval of 6-7 seconds, for a total of 30 MEPs. Peak-to-Peak MEP amplitudes were measured and averaged for each intensity level, pre- and post- motor training.

SICI and IHI. For SICI, paired pulse stimulation was delivered with a conditioning stimulus (CS) intensity of 70% of RMT and a test stimulus (TS) intensity at the level required to elicit MEP amplitudes of \approx 1 mV at rest, with a 3-millisecond interstimulus interval (ISI). IHI from the left to right M1 was assessed with paired CS and TS stimulus intensities set at the level required to elicit MEPs of \approx 1 mV at rest, over the left and right M1, with an ISI of 6 milliseconds. Ten TS were delivered first, followed by ten CS-TS paired-pulse stimulations. Peak-to-peak MEP amplitudes were averaged separately for the ten TS MEPs and the ten conditioned MEPs. SICI and IHI were defined as the percentage of the averaged conditioned MEP amplitudes relative to the averaged TS MEP amplitudes (i.e. $M_{\text{conditioned MEP}} / M_{\text{TS MEP}} \times 100$), pre- and post- motor training.

Data analysis

Experiment 1

Motor learning with the right hand in the Val66Val and the Val66Met groups was assessed with three mixed ANOVAs, one for each task (RT; PGS; GPB), with *condition* (R1; R2) as the within-subjects factor and *group* (Val66Val; Val66Met) as the between-subjects factor.

The presence of intermanual transfer from the right dominant hand to the left non-dominant hand was individually measured for each of the three tasks (RT; PGS; GPB) by comparing the performance in L1 and L2 between the Val66Val, Val66Met, and the CL groups. To that end, three mixed ANOVAs were computed, with *condition* (L1; L2) as the within-subjects factor and *group* (Val66Val; Val66Met; CL) as the between-subjects factor.

RMT and 1 mV stimulus intensities, expressed as a percentage of the device's maximal stimulation output, were compared pre- and post- motor practice using two mixed ANOVAs with *hemisphere* (Left M1; Right M1) and *time* (Pre; Post) as the within-subjects factors and *group* (Val66Val; Val66Met) as the between-subjects factor.

MEP-rc was compared pre- and post- motor training between the Val66Val and the Val66Met using mixed ANOVAs with *hemisphere* (Left M1; Right M1), *time* (Pre; Post), and *intensity* (MEP-rc 130; MEP-rc 140; MEP-rc 150) as the within-subjects factors and *group* (Val66Val; Val66Met) as the between-subjects factor. A mixed ANOVA was used to compare SICI with *hemisphere* (Left M1; Right M1) and *time* (Pre; Post) as the within-subjects factors and *group* (Val66Val; Val66Met) as the between-subjects factor. IHI from the left to right M1 was compared between the Val66Val and Val66Met participants before and after motor practice using a mixed ANOVA with *time* (Pre; Post) as the within-subjects factor and *group* (Val66Val; Val66Met) as the between-subjects factor.

Experiment 2

The presence of motor learning in the CR group was assessed by comparing performance on the RT, PGS, and GPB tasks on R1 and R2 conditions with separate paired-samples t-tests. RMT and 1 mV stimulus intensities were compared, before and after motor training in the left and right M1, with a mixed ANOVA with *hemisphere* (Left M1; Right M1) and *time* (Pre; Post) as the within-subjects factors. MEP-rc and SICI were compared Pre- and Post- motor training using

a mixed ANOVA with *hemisphere* (Left M1; Right M1), *time* (Pre; Post), and *intensity* (MEP-rc 130; MEP-rc 140; MEP-rc 150) as the within-subjects factors for the MEP-rc, and *hemisphere* (Left M1; Right M1) and *time* (Pre; Post) for SICI. IHI from the left to right M1 was compared before and after practice with a paired-samples t-test. Post-hoc analyses were conducted, as necessary, using contrasts with Bonferroni correction on the repeated measures models and with Tukey HSD for between-subjects comparisons.

3.4 Results

Experiment 1

Behavioral

Learning with the right hand (see Table 1 and Fig 3A). Mixed ANOVAs revealed a significant effect of *condition* on the RT ($F_{(1, 18)} = 10.244$; $p = 0.005$) and GPB tasks ($F_{(1, 18)} = 32.767$; $p < 0.001$), with no significant effects of *group* ($F_{RT(1,9)} = 0.282$; $p = 0.602$; $F_{GPB(1, 9)} = 0.598$; $p = 0.45$) or *condition x group* interaction ($F_{RT(1,9)} = 1.654$; $p = 0.215$; $F_{GPB(1, 9)} = 1.629$; $p = 0.219$). For the PGS task, the effects of *condition* ($F_{(1, 18)} = 0.448$; $p = 0.512$), *group* ($F_{(1, 18)} = 0.11$; $p = 0.744$), and the *condition x group* interaction ($F_{(1, 18)} = 0.567$; $p = 0.461$) were not significant.

Transfer to left hand (see Table 2 and Fig 3B). For the left-hand conditions, a participant in the Val66Met group was excluded from RT measurements due to technical difficulties during data acquisition. As a result, for the RT task, the CL, Val66Val and the Val66Met groups comprised 10, 10, and 9 participants, respectively. For the RT task, a mixed ANOVA revealed a significant effect of *condition* ($F_{(1, 26)} = 7.212$; $p = 0.012$) with no *group* ($F_{(2, 26)} = 1.237$; $p = 0.307$), or *condition x group* interaction ($F_{(2, 26)} = 2.499$; $p = 0.102$) effects. For the GPB task, there was a significant effect of *condition* ($F = 16.082$; $p < 0.001$) and *group* ($F = 4.399$; $p = 0.022$) while the *condition x group* interaction was not significant ($F_{(2, 27)} = 0.71$; $p = 0.499$). Post-hoc comparisons revealed slower responses in CL participants compared to Val66Met participants ($p = 0.031$), with no other difference between groups (all $p > 0.05$). For the the PGS task, the effects of *condition* ($F_{(1, 27)} = 3.516$; $p = 0.072$), *group* ($F_{(2, 27)} = 1.15$; $p = 0.332$), and the *condition x group* interaction ($F_{(2, 27)} = 0.219$; $p = 0.805$) were not significant.

In sum, all three groups exhibited improved performance with the left hand on L2 compared to L1 on the RT and the GPB tasks. Moreover, improvements on L2 in the Val66Val and Val66Met groups did not differ from that of the CL group, suggesting an absence of significant skill transfer from the right to the left hand.

TMS

RMT and 1 mV intensity (see Table 3 and Fig 4A). A mixed ANOVA was used to compare RMT intensities before and after motor practice between the Val66Val and Val66Met and revealed a significant effect of *hemisphere* ($F_{(1, 18)} = 5.934$; $p = 0.025$), while the effects of *time* ($F_{(1, 18)} = 0.488$; $p = 0.494$) and *group* ($F_{(1, 18)} = 0.018$; $p = 0.895$) were not significant. Stimulus intensities used to elicit MEPs at the RMT did not differ before and after motor practice, without distinction between genetic groups, and were generally lower in the left M1 compared to the right M1. For 1mV, stimulus intensities did not differ before and after motor practice ($F_{(1, 18)} = 2.592$; $p = 0.125$), between the left and right M1 ($F_{(1, 18)} = 2.029$; $p = 0.171$), or between groups ($F_{(1, 18)} = 0.031$; $p = 0.862$). None of the interactions for the RMT and 1mV measurements were significant ($0.04 \leq F \leq 1.893$; $0.186 \leq p \leq 0.844$).

MEP-rc (see Table 3 and Fig 4A). A mixed ANOVA showed a significant effect of *intensity* ($F_{(2, 36)} = 93.34$; $p < 0.001$). The effects of *time* ($F_{(1, 18)} = 0.3$; $p = 0.591$), *hemisphere* ($F_{(1, 18)} = 0.001$; $p = 0.971$), *group* ($F_{(1, 18)} = 1.584$; $p = 0.224$) or any of the interactions were not significant ($0.004 \leq F \leq 2.961$; $0.074 \leq p \leq 0.948$).

SICI (see Table 3 and Fig 4A). A mixed ANOVA revealed a non-significant effect of *hemisphere* ($F_{(1, 18)} = 1.377$; $p = 0.256$) and a significant *time x group* interaction ($F_{(1, 18)} = 5.073$; $p = 0.037$). Post-hoc contrasts performed on the estimated marginal means for the combined hemispheres with Bonferroni corrections indicated a significant effect of *time* for the Val66Val group ($M_{Pre} = 34.68 \pm 7.23$; $M_{Post} = 47.85 \pm 6.51$; $p = 0.006$) but not for the Val66Met group ($M_{Pre} = 46.11 \pm 7.23$; $M_{Post} = 45.9 \pm 6.51$; $p = 0.959$). Furthermore, between-subjects comparisons of SICI on time 1 and time 2 showed no significant difference in SICI between the Val66Val and the Val66Met Pre ($p = 0.278$) and Post ($p = 0.834$) motor practice.

IHI (see Table 3 and Fig 4A). A mixed ANOVA revealed non-significant effects of *time* ($F_{(1, 18)} = 0.017$; $p = 0.899$), *group* ($F_{(1, 18)} = 0.073$; $p = 0.791$), or *time* x *group* interaction ($F_{(1, 18)} = 1.108$; $p = 0.307$).

Experiment 2

Learning

In the CR group (Fig 3C), paired-samples t-tests revealed significant speed improvements between R1 and R2 on the RT ($M_{R1} = 216 \pm 74.74$; $M_{R2} = 172 \pm 60.6$; $t_{(9)} = 3.758$; $p = 0.004$) and the GPB tasks ($M_{R1} = 21 \pm 5.6$; $M_{R2} = 17 \pm 4.63$; $t_{(9)} = 4.5$; $p = 0.001$) but not for the PGS task ($M_{R1} = 0.73 \pm 0.24$; $M_{R2} = 0.74 \pm 0.26$; $t_{(9)} = -0.09$; $p = 0.93$).

TMS

RMT and 1 mV intensity (see Table 4 and Fig 4B). Two repeated-measures ANOVAs were used to compare RMT and 1mV intensities before and after motor practice in the CR group's left and right M1 revealed non-significant effects of *hemisphere* ($F_{RMT(1,9)} = 0.596$; $p = 0.46$; $F_{1mV(1,9)} = 0.319$; $p = 0.586$) and *time* ($F_{RMT(1,9)} = 0.396$; $p = 0.545$; $F_{1mV(1,9)} = 0.142$; $p = 0.715$). In addition, the *hemisphere* x *time* interaction was not significant ($F_{RMT(1,9)} = 1.227$; $p = 0.297$; $F_{1mV(1,9)} = 0.168$; $p = 0.691$).

MEP-rc (see Table 4 and Fig 4B). A repeated-measures ANOVA revealed a significant effect of *intensity* ($F_{(2, 18)} = 46.106$; $p < 0.001$) and of the *hemisphere* x *time* interaction ($F_{(1, 9)} = 9.361$; $p = 0.014$). Post-hoc contrasts conducted on the estimated marginal means of the combined intensity levels using Bonferroni corrections revealed a non-significant effect of *hemisphere* before ($M_{LeftM1} = 2.36 \pm 0.39$ mV; $M_{rightM1} = 2.42 \pm 0.35$ mV; $p = 0.918$) and after motor practice ($M_{LeftM1} = 3.16 \pm 0.49$ mV; $M_{rightM1} = 2.35 \pm 0.36$ mV; $p = 0.155$), which suggests that the MEP-rc amplitudes did not differ between the left and right M1. However, the within-subjects comparisons showed a significant increase in MEP-rc amplitudes in the left M1 following motor practice with the right hand ($p = 0.025$) while MEP-rc amplitudes in the right M1 did not differ before and after motor practice ($p = 0.541$).

SICI (see Table 4 and Fig 4B). A repeated measures ANOVA revealed a significant *time* x *hemisphere* interaction ($F_{(1, 9)} = 5.584$; $p = 0.042$). Post-hoc analysis showed a significant effect of *time* in the left M1 ($M_{Pre} = 23.05 \pm 4.4$; $M_{Post} = 52.74 \pm 11.13$; $p = 0.015$) but not in the right M1 ($M_{Pre} = 38.23 \pm 6.35$; $M_{Post} = 46.13 \pm 7.1$; $p = 0.351$). In addition, within-subjects comparisons showed a significant effect of *hemisphere* pre motor practice ($p = 0.009$), whereas *SICI* did not differ between hemispheres post motor practice ($p = 0.367$). These results suggest increased *SICI* before motor practice with the right hand in the left M1 compared to the right M1.

IHI (see Table 4 and Fig 4B). A paired-samples T-test was used to compare *IHI* from the left to right M1 and revealed a significant decrease following motor practice with the right hand ($t_{(9)} = -2.464$; $p = 0.036$).

3.5 Discussion

The present results show that Val66Val and Val66Met carriers do not differ on sensorimotor tasks involving speed, precision grip strength, and fine manual dexterity performed with the right or left hand. At the neurophysiological level, Val66Val and Val66Met carriers also did not differ on measures of corticospinal excitability and *IHI* from the left to right M1. Although *SICI* did not differ before and after motor practice in the Val66Val and Val66Met groups, Val66Val carriers exhibited a greater decrease in *SICI* in the bilateral M1 compared to Val66Met carriers following motor practice with both hands in an alternated sequence. Interestingly, neither groups showed significant modulation of MEP amplitude or *IHI* when motor practice with the right hand is immediately preceded and followed by short periods of motor practice with the left hand on the same tasks. These results contrast with the increased MEP amplitudes, decreased *SICI* in left M1, and reduced *IHI* from the left to right M1 observed in the CR group, which performed the motor tasks with the right hand only.

The first objective of the present study was to characterize differences in learning and intermanual transfer of sensorimotor skills in Val66Val and Val66Met carriers. At the behavioral level, speed and fine motor dexterity in the left hand improved from session 1 to session 2 when no right-hand practice was present between sessions (CL group). These improvements did not differ from those observed in the Val66Val and Val66Met groups. Therefore, improvements in motor speed and fine manual dexterity with the left hand in Val66Val and Val66Met carriers, who performed motor tasks with their right hand for 30 minutes between sessions 1 and 2, are likely attributable to baseline practice with the left hand rather than intermanual transfer from the right to the left hand. Likewise, performance on the PGS task with the left hand did not improve from condition 1 to condition 2, irrespective of group, which again suggests the absence of intermanual transfer from the right dominant hand to the left non-dominant hand. These results contrast with previous studies that reported significant intermanual transfer of precision grip strength, motor speed, and complex fine manual dexterity [42-46, 49]. At the same time, reduced efficacy in intermanual transfer has also been shown with numerous sensorimotor protocols [1, 84-87]. This variability suggests that intermanual transfer of sensorimotor information is a multidimensional mechanism sensitive to the nature of the task, availability of environmental feedback, and training schedule [84, 85, 88-91]. For example, intermanual transfer of sensorimotor information is more effective in tasks with increased reliance on higher-order perceptual and cognitive processes involved in motor planning and anticipation rather than simple dynamics such as force control [84, 85, 89]. Thus, the PGS task used in the present experiment, in the absence of object lifting, would not provide sufficient environmental feedback to foster sensorimotor memory formation, focusing instead on simple dynamic motor control. Indeed, intermanual transfer of simple dynamic motor skills, such as ballistic index finger abductions, relates to the level of effort during repetitive forceful contractions during a single session [25, 27, 32, 92, 93]. In comparison, rapid tapping tasks variants measure maximum contraction speed, which may be defined as inter-tap intervals, instead of maximal force contractions and acceleration [43, 44, 94]. Considering that intermanual transfer of motor speed was observed during intense training on rapid tapping tasks performed over multiple sessions [43, 44], it could be hypothesized that the intermanual transfer of non-forceful dynamic skills may be facilitated by consolidation and retention processes via repeated practice over several days [95]. A similar reasoning could be applied to the fine manual

dexterity skills required for the GPB task, as previous experiments demonstrating significant intermanual transfer of complex fine dexterity skills were conducted over multiple sessions spread over several days [46, 96, 97].

Importantly, Val66Met participants did not differ at baseline or following motor practice from their Val66Val counterparts on motor tasks involving fast adaptations of low-force simple dynamic skills. Although replication in future experiments is required, the current results add to the growing body of evidence suggesting that the BDNF Val66Met polymorphism does not interfere with the execution and short-term learning of simple sensorimotor skills with the dominant hand [74-76, 98, 99] while showing similar findings for the left, non-dominant hand. Rather, the BDNF Val66Met polymorphism has been associated with impaired short-term learning and retention of motor skills on more complex tasks such as driving [75, 80]. Hence, the impact of the Val66Met polymorphism on learning and retention of motor skills may be apparent when more complex visuomotor coordination is required, rather than unimanual movements restricted to simple dynamics and kinematics.

The second objective of the present study was to investigate the neurophysiological mechanisms that underlie sensorimotor learning and the intermanual transfer of sensorimotor information from the left to right M1 in Val66Val and Val66Met carriers. In the absence of significant intermanual transfer, motor improvements observed here likely result from practice with each hand separately, independently of practice with the other hand, although repeated practice over several sessions on similar tasks may lead to intermanual transfer [43, 44, 46, 96, 97]. The significant increase in left M1 corticospinal excitability following motor practice reported in Kleim et al. [77] was replicated in the present experiment in the CR group, which performed similar tasks with only their right hand. Consistent with previous studies, the CR group also exhibited reduced SICI in the left M1 and lower IHI from left to right M1 [22, 24, 32, 100]. However, neither Val66Val or Val66Met carriers displayed significant modulation of MEP amplitude in bilateral M1, or IHI from the left to right M1, after practicing with both hands in an alternated sequence. Furthermore, while alternated practice with both hands resulted in reduced SICI in the left and right and M1 of Val66Val carriers, practice with the right hand only did not elicit a decrease in SICI in the right M1. These results suggest that the decrease in SICI

in the right M1 of Val66Val carriers is likely associated with the interaction effects of motor practice with both hands.

The discrepancy between neurophysiological activity elicited by practice with the right hand only, and with both hands in an alternated sequence, underlines complex neurophysiological interactions between the two M1s. Indeed, unilateral practice induces transient changes in cortical and corticospinal excitability in the M1 contralateral to the trained hand, as well as in the ipsilateral M1 [26, 30, 32, 33, 101]. These bidirectional interactions between the two M1s are mediated in part by interhemispheric inhibitory mechanisms via transcallosal pathways [29, 34-38]. It has been shown that unimanual practice is associated with decreased IHI from the M1 contralateral to the trained hand to the opposite M1 in procedural skill learning [24], pinch grip tasks [22], and submaximal force contractions over multiple sessions [100]. Moreover, the decrease in IHI correlates with cross education of muscle contractions and non-specific transfer on a procedural motor task [24, 100]. Long-term alterations of IHI have also been associated with extensive bimanual practice, as IHI is significantly reduced in trained musicians compared to non-musicians [102]. Taken together, these observations support the presence of reduced IHI from the trained M1 to the contralateral, untrained M1 following right-hand training found in the CR group. In addition, decreased IHI is associated with reduced SICI in the target M1 following motor training in protocols assessing intermanual transfer [22, 24]. Thus, it could be hypothesized that priming of the right M1 with the left-hand practice before and after training with the right hand facilitates SICI modulation in the right M1 in the Val66Val group.

With regards to the absence of MEP amplitude modulation in Val66Val and Val66Met carriers, activation of the right M1 through left hand practice prior to, and after activation of the left M1 with right hand practice, may have interacted with corticospinal excitability levels in the left M1 and its ability to inhibit the opposite M1. For example, bimanual movements may suppress, or even decrease, MEP amplitudes in the M1 ipsilateral to the target hand [26, 103]. The presence of an inhibitory interaction is further supported by reports of increased MEP amplitudes in the M1 contralateral to the trained hand on similar tasks in Val66Val carriers [74, 75]. As for the absence of IHI modulation in participants who performed the tasks with both hands, the available data clearly supports communication between M1s during unilateral motor tasks, as unilateral practice reduces IHI in both directions with adjusted CS intensities while

either hand is active [36, 104, 105]. Likewise, rTMS to the left M1 reduces IHI in both directions, and IHI may be reduced or facilitated bidirectionally, or simultaneously enhanced in one direction and reduced in the other following transcranial direct current stimulation [105, 106]. Therefore, the execution of tasks with both hands in sequence could have triggered complex interactions in IHI resulting in the suppression of IHI from the left M1 to the right to M1.

Importantly, the present results show that the BDNF Val66Met polymorphism is associated with altered activity-dependent modulation of SICI in bilateral M1. It is also worth noting that the reported difference in SICI modulation between Val66Val and Val66Met carriers is not due to RMT or 1mV intensities because neither differed between groups, before or after motor training. These results are not surprising considering that BDNF regulates GABA-inhibitory synapse formation and maturation [68, 107-111]. For example, sensory deprivation leads to delayed GABA-ergic cell maturation in wild type mice, but not in BDNF over-expressing mice [107], and BDNF over-expression induces early maturation of GABA-ergic innervation and inhibition [108]. In the short-term, the BDNF and its precursor, pro-BDNF, modulate GABA-ergic synaptic plasticity, including presynaptic GABA release, and LTD presumably through NMDA-dependent transmission [61, 67, 68, 109, 110, 112, 113]. An underlying mechanism of fast changes in inhibitory transmission involves GABA-A receptor phosphorylation regulation associated with BDNF [57]. Moreover, sustained exposure to glutamatergic transmission and BDNF enhances long-lasting potentiation of GABA-A receptor related synaptic activity, which incidentally mediates SICI in the motor cortex [8, 109, 114, 115]. As such, the effects of the BDNF Val66Met polymorphism on cortical excitability have been extensively studied with TMS or tDCS plasticity-inducing protocols (see review by Chaied et al., 2014 [116]). Though the results have been inconsistent, the available data tend to confirm the association between altered cortical plasticity and the Val66Met polymorphism [116]. Specifically, GABA-A mediated SICI in the motor cortex was elevated at baseline, and following cathodal tDCS, in healthy Val66Met carriers compared to their Val66Val counterparts [117, 118]. Thus, the present results support the idea that BDNF Val66Met polymorphism is associated with altered short-term activity-dependent cortical excitability mechanisms in bilateral M1, despite the absence of differences in short-term motor learning of low force simple dynamic skills compared to Val66Val carriers. However, because SICI is associated with motor

learning and intermanual transfer of procedural skill [18, 22-24], the absence of activity-dependant modulation of SICI provides additional support for the short-term learning and retention problems on more complex tasks [75, 80], as well as impaired intermanual transfer of procedural skill reported in Val66Met carriers [78].

3.6 References

1. Karni, A., et al., Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*, 1995. 377(6545): p. 155-8.
2. Pascual-Leone, A., et al., Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J Neurophysiol*, 1995. 74(3): p. 1037-45.
3. Rioult-Pedotti, M.S., et al., Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. *Nat Neurosci*, 1998. 1(3): p. 230-4.
4. Sanes, J.N. and J.P. Donoghue, Plasticity and primary motor cortex. *Annu Rev Neurosci*, 2000. 23: p. 393-415.
5. Aroniadou, V.A. and A. Keller, The patterns and synaptic properties of horizontal intracortical connections in the rat motor cortex. *J Neurophysiol*, 1993. 70(4): p. 1553-69.
6. Hess, G. and J.P. Donoghue, Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. *J Neurophysiol*, 1994. 71(6): p. 2543-7.
7. Jacobs, K.M. and J.P. Donoghue, Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science*, 1991. 251(4996): p. 944-7.
8. Stagg, C.J., et al., Relationship between physiological measures of excitability and levels of glutamate and GABA in the human motor cortex. *J Physiol*, 2011. 589(Pt 23): p. 5845-55.
9. Murakami, T., et al., Homeostatic metaplasticity of corticospinal excitatory and intracortical inhibitory neural circuits in human motor cortex. *J Physiol*, 2012. 590(22): p. 5765-81.
10. Karabanov, A., et al., Consensus Paper: Probing Homeostatic Plasticity of Human Cortex With Non-invasive Transcranial Brain Stimulation. *Brain Stimul*, 2015. 8(5): p. 993-1006.
11. Ziemann, U., T.V. Ilic, and P. Jung, Long-term potentiation (LTP)-like plasticity and learning in human motor cortex--investigations with transcranial magnetic stimulation (TMS). *Suppl Clin Neurophysiol*, 2006. 59: p. 19-25.
12. Perez, M.A., The Functional Role of Interhemispheric Interactions in Human Motor Control, in *Cortical Connectivity: Brain Stimulation for Assessing and Modulating Cortical*

- Connectivity and Function, R. Chen and J.C. Rothwell, Editors. 2012, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 165-181.
13. Reis, J., et al., Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J Physiol*, 2008. 586(2): p. 325-51.
 14. Ruddy, K.L. and R.G. Carson, Neural pathways mediating cross education of motor function. *Front Hum Neurosci*, 2013. 7: p. 397.
 15. Morin-Moncet, O., et al., Action Video Game Playing Is Reflected In Enhanced Visuomotor Performance and Increased Corticospinal Excitability. *PLoS One*, 2016. 11(12): p. e0169013.
 16. Hallett, M., Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron*, 2007. 55(2): p. 187-199.
 17. Karabanov, A. and H.R. Siebner, Unravelling homeostatic interactions in inhibitory and excitatory networks in human motor cortex. *J Physiol*, 2012. 590(22): p. 5557-8.
 18. Coxon, J.P., N.M. Peat, and W.D. Byblow, Primary motor cortex disinhibition during motor skill learning. *J Neurophysiol*, 2014. 112(1): p. 156-64.
 19. Ilic, T.V., et al., Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. *J Physiol*, 2002. 545(Pt 1): p. 153-67.
 20. Kujirai, T., et al., Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*, 1993. 471: p. 501-19.
 21. Ziemann, U., J.C. Rothwell, and M.C. Ridding, Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol*, 1996. 496 (Pt 3): p. 873-81.
 22. Camus, M., et al., Mechanisms controlling motor output to a transfer hand after learning a sequential pinch force skill with the opposite hand. *Clin Neurophysiol*, 2009. 120(10): p. 1859-65.
 23. Cirillo, J., G. Todd, and J.G. Semmler, Corticomotor excitability and plasticity following complex visuomotor training in young and old adults. *Eur J Neurosci*, 2011. 34(11): p. 1847-56.
 24. Perez, M.A., et al., Neurophysiological mechanisms involved in transfer of procedural knowledge. *J Neurosci*, 2007. 27(5): p. 1045-53.
 25. Carroll, T.J., et al., Unilateral practice of a ballistic movement causes bilateral increases in performance and corticospinal excitability. *J Appl Physiol (1985)*, 2008. 104(6): p. 1656-64.

26. Ghacibeh, G.A., et al., Ipsilateral motor activation during unimanual and bimanual motor tasks. *Clin Neurophysiol*, 2007. 118(2): p. 325-32.
27. Hess, C.W., K.R. Mills, and N.M. Murray, Magnetic stimulation of the human brain: facilitation of motor responses by voluntary contraction of ipsilateral and contralateral muscles with additional observations on an amputee. *Neurosci Lett*, 1986. 71(2): p. 235-40.
28. Hortobagyi, T., et al., Changes in segmental and motor cortical output with contralateral muscle contractions and altered sensory inputs in humans. *J Neurophysiol*, 2003. 90(4): p. 2451-9.
29. Kobayashi, M., et al., Ipsilateral motor cortex activation on functional magnetic resonance imaging during unilateral hand movements is related to interhemispheric interactions. *Neuroimage*, 2003. 20(4): p. 2259-70.
30. Liang, N., et al., Further evidence for excitability changes in human primary motor cortex during ipsilateral voluntary contractions. *Neurosci Lett*, 2008. 433(2): p. 135-40.
31. Muellbacher, W., et al., Changes in motor cortex excitability during ipsilateral hand muscle activation in humans. *Clin Neurophysiol*, 2000. 111(2): p. 344-9.
32. Perez, M.A. and L.G. Cohen, Mechanisms underlying functional changes in the primary motor cortex ipsilateral to an active hand. *J Neurosci*, 2008. 28(22): p. 5631-40.
33. Ziemann, U. and M. Hallett, Hemispheric asymmetry of ipsilateral motor cortex activation during unimanual motor tasks: further evidence for motor dominance. *Clin Neurophysiol*, 2001. 112(1): p. 107-13.
34. Ferbert, A., et al., Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol*, 1992. 453: p. 525-46.
35. Kobayashi, M., et al., Repetitive TMS of the motor cortex improves ipsilateral sequential simple finger movements. *Neurology*, 2004. 62(1): p. 91-8.
36. Nelson, A.J., et al., Bi-directional interhemispheric inhibition during unimanual sustained contractions. *BMC Neurosci*, 2009. 10: p. 31.
37. Ni, Z., et al., Two phases of interhemispheric inhibition between motor related cortical areas and the primary motor cortex in human. *Cereb Cortex*, 2009. 19(7): p. 1654-65.
38. Ragert, P., et al., Modulation of effects of intermittent theta burst stimulation applied over primary motor cortex (M1) by conditioning stimulation of the opposite M1. *J Neurophysiol*, 2009. 102(2): p. 766-73.

39. Chen, R., Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res*, 2004. 154(1): p. 1-10.
40. Di Lazzaro, V., et al., Direct demonstration of interhemispheric inhibition of the human motor cortex produced by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*, 1999. 124(4): p. 520-4.
41. Meyer, B.U., et al., Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain*, 1995. 118 (Pt 2): p. 429-40.
42. Chase, C. and R. Seidler, Degree of handedness affects intermanual transfer of skill learning. *Exp Brain Res*, 2008. 190(3): p. 317-28.
43. Koeneke, S., et al., Extensive training of elementary finger tapping movements changes the pattern of motor cortex excitability. *Exp Brain Res*, 2006. 174(2): p. 199-209.
44. Koeneke, S., et al., Transfer effects of practice for simple alternating movements. *J Mot Behav*, 2009. 41(4): p. 347-55.
45. Liang, N., et al., Effects of intermanual transfer induced by repetitive precision grip on input-output properties of untrained contralateral limb muscles. *Exp Brain Res*, 2007. 182(4): p. 459-67.
46. Schulze, K., E. Luders, and L. Jancke, Intermanual transfer in a simple motor task. *Cortex*, 2002. 38(5): p. 805-15.
47. Bonzano, L., et al., Impairment in explicit visuomotor sequence learning is related to loss of microstructural integrity of the corpus callosum in multiple sclerosis patients with minimal disability. *Neuroimage*, 2011. 57(2): p. 495-501.
48. Glickstein, M. and G. Berlucchi, Classical disconnection studies of the corpus callosum. *Cortex*, 2008. 44(8): p. 914-27.
49. Gordon, A.M., H. Forssberg, and N. Iwasaki, Formation and lateralization of internal representations underlying motor commands during precision grip. *Neuropsychologia*, 1994. 32(5): p. 555-68.
50. Wahl, M. and U. Ziemann, The human motor corpus callosum. *Rev Neurosci*, 2008. 19(6): p. 451-66.
51. Daskalakis, Z.J., et al., The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol*, 2002. 543(Pt 1): p. 317-26.

52. Hinder, M.R., et al., Unilateral contractions modulate interhemispheric inhibition most strongly and most adaptively in the homologous muscle of the contralateral limb. *Exp Brain Res*, 2010. 205(3): p. 423-33.
53. Carvalho, A.L., et al., Role of the brain-derived neurotrophic factor at glutamatergic synapses. *Br J Pharmacol*, 2008. 153 Suppl 1: p. S310-24.
54. Zhou, X.F., et al., Distribution and localization of pro-brain-derived neurotrophic factor-like immunoreactivity in the peripheral and central nervous system of the adult rat. *J Neurochem*, 2004. 91(3): p. 704-15.
55. Baldelli, P., et al., Brain-derived neurotrophic factor enhances GABA release probability and nonuniform distribution of N- and P/Q-type channels on release sites of hippocampal inhibitory synapses. *J Neurosci*, 2005. 25(13): p. 3358-68.
56. Frerking, M., R.C. Malenka, and R.A. Nicoll, Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) modulates inhibitory, but not excitatory, transmission in the CA1 region of the hippocampus. *J Neurophysiol*, 1998. 80(6): p. 3383-6.
57. Jovanovic, J.N., et al., Brain-derived neurotrophic factor modulates fast synaptic inhibition by regulating GABA(A) receptor phosphorylation, activity, and cell-surface stability. *J Neurosci*, 2004. 24(2): p. 522-30.
58. Lessmann, V., K. Gottmann, and M. Malcangio, Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Prog Neurobiol*, 2003. 69(5): p. 341-74.
59. Matsumoto, T., et al., Brain-derived neurotrophic factor-induced potentiation of glutamate and GABA release: different dependency on signaling pathways and neuronal activity. *Mol Cell Neurosci*, 2006. 31(1): p. 70-84.
60. Poo, M.M., Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci*, 2001. 2(1): p. 24-32.
61. Wardle, R.A. and M.M. Poo, Brain-derived neurotrophic factor modulation of GABAergic synapses by postsynaptic regulation of chloride transport. *J Neurosci*, 2003. 23(25): p. 8722-32.
62. Aicardi, G., et al., Induction of long-term potentiation and depression is reflected by corresponding changes in secretion of endogenous brain-derived neurotrophic factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004. 101(44): p. 15788-92.
63. Figurov, A., et al., Regulation of synaptic responses to high-frequency stimulation and LTP by neurotrophins in the hippocampus. *Nature*, 1996. 381(6584): p. 706-9.

64. Lu, B., BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learn Mem*, 2003. 10(2): p. 86-98.
65. McAllister, A.K., L.C. Katz, and D.C. Lo, Neurotrophins and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci*, 1999. 22: p. 295-318.
66. Thoenen, H., Neurotrophins and activity-dependent plasticity. *Prog Brain Res*, 2000. 128: p. 183-91.
67. Woo, N.H., et al., Activation of p75NTR by proBDNF facilitates hippocampal long-term depression. *Nat Neurosci*, 2005. 8(8): p. 1069-77.
68. Park, H. and M.M. Poo, Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci*, 2013. 14(1): p. 7-23.
69. Shimizu, E., K. Hashimoto, and M. Iyo, Ethnic difference of the BDNF 196G/A (val66met) polymorphism frequencies: the possibility to explain ethnic mental traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2004. 126B(1): p. 122-3.
70. Carballedo, A., et al., Reduced fractional anisotropy in the uncinate fasciculus in patients with major depression carrying the met-allele of the Val66Met brain-derived neurotrophic factor genotype. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2012. 159B(5): p. 537-48.
71. Kennedy, K.M., et al., BDNF Val66Met polymorphism influences age differences in microstructure of the Corpus Callosum. *Front Hum Neurosci*, 2009. 3: p. 19.
72. Ninan, I., et al., The BDNF Val66Met polymorphism impairs NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in the hippocampus. *J Neurosci*, 2010. 30(26): p. 8866-70.
73. Pattwell, S.S., et al., The BDNF Val66Met polymorphism impairs synaptic transmission and plasticity in the infralimbic medial prefrontal cortex. *J Neurosci*, 2012. 32(7): p. 2410-21.
74. Kleim, J.A., et al., BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex. *Nat Neurosci*, 2006. 9(6): p. 735-7.
75. McHughen, S.A., et al., BDNF val66met polymorphism influences motor system function in the human brain. *Cereb Cortex*, 2010. 20(5): p. 1254-62.
76. McHughen, S.A., et al., Intense training overcomes effects of the Val66Met BDNF polymorphism on short-term plasticity. *Exp Brain Res*, 2011. 213(4): p. 415-22.
77. Freundlieb, N., et al., No association of the BDNF val66met polymorphism with implicit associative vocabulary and motor learning. *PLoS One*, 2012. 7(11): p. e48327.

78. Morin-Moncet, O., et al., BDNF Val66Met polymorphism is associated with abnormal interhemispheric transfer of a newly acquired motor skill. *J Neurophysiol*, 2014. 111(10): p. 2094-102.
79. Hardwick, R.M., et al., A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain. *Neuroimage*, 2013. 67: p. 283-97.
80. Smolders, R., et al., BDNF Val66Met polymorphism interacts with sex to influence bimanual motor control in healthy humans. *Brain Behav*, 2012. 2(6): p. 726-31.
81. Rossi, S., et al., Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*, 2009. 120(12): p. 2008-39.
82. Petersen, R.C., et al., Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*, 2005. 352(23): p. 2379-88.
83. Rossini, P.M., et al., Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1994. 91(2): p. 79-92.
84. Teixeira, L.A., Timing and force components in bilateral transfer of learning. *Brain Cogn*, 2000. 44(3): p. 455-69.
85. Teixeira, L.A. and L.Q. Caminha, Intermanual transfer of force control is modulated by asymmetry of muscular strength. *Exp Brain Res*, 2003. 149(3): p. 312-9.
86. Park, J.H. and C.H. Shea, Effector independence. *J Mot Behav*, 2002. 34(3): p. 253-70.
87. Salimi, I., et al., Specificity of internal representations underlying grasping. *J Neurophysiol*, 2000. 84(5): p. 2390-7.
88. Hollerbach, J.M., Fundamentals of motor behavior, in *Visual cognition and action (vol.2)*, N.O. Daniel, K. Stephen Michael, and M.H. John, Editors. 1990, MIT Press. p. 151-182.
89. Imamizu, H. and S. Shimojo, The locus of visual-motor learning at the task or manipulator level: implications from intermanual transfer. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 1995. 21(4): p. 719-33.
90. Ioffe, M., et al., Coordination between posture and movement in a bimanual load-lifting task: is there a transfer? *Exp Brain Res*, 1996. 109(3): p. 450-6.
91. Sathian, K. and A. Zangaladze, Perceptual learning in tactile hyperacuity: complete intermanual transfer but limited retention. *Exp Brain Res*, 1998. 118(1): p. 131-4.

92. Lee, M., et al., The ipsilateral motor cortex contributes to cross-limb transfer of performance gains after ballistic motor practice. *J Physiol*, 2010. 588(Pt 1): p. 201-12.
93. Parikh, P.J. and K.J. Cole, Transfer of learning between hands to handle a novel object in old age. *Exp Brain Res*, 2013. 227(1): p. 9-18.
94. Fujii, S., et al., Wrist muscle activity during rapid unimanual tapping with a drumstick in drummers and nondrummers. *Motor Control*, 2009. 13(3): p. 237-50.
95. Doyon, J., V. Penhune, and L.G. Ungerleider, Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia*, 2003. 41(3): p. 252-62.
96. Ausenda, C. and M. Carnovali, Transfer of motor skill learning from the healthy hand to the paretic hand in stroke patients: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2011. 47(3): p. 417-25.
97. Pereira, E.A., K. Raja, and R. Gangavalli, Effect of training on interlimb transfer of dexterity skills in healthy adults. *Am J Phys Med Rehabil*, 2011. 90(1): p. 25-34.
98. Cirillo, J., et al., Differential modulation of motor cortex excitability in BDNF Met allele carriers following experimentally induced and use-dependent plasticity. *Eur J Neurosci*, 2012. 36(5): p. 2640-9.
99. Li Voti, P., et al., Correlation between cortical plasticity, motor learning and BDNF genotype in healthy subjects. *Exp Brain Res*, 2011. 212(1): p. 91-9.
100. Hortobagyi, T., et al., Interhemispheric plasticity in humans. *Med Sci Sports Exerc*, 2011. 43(7): p. 1188-99.
101. Uematsu, A., et al., Asymmetrical modulation of corticospinal excitability in the contracting and resting contralateral wrist flexors during unilateral shortening, lengthening and isometric contractions. *Exp Brain Res*, 2010. 206(1): p. 59-69.
102. Ridding, M.C., B. Brouwer, and M.A. Nordstrom, Reduced interhemispheric inhibition in musicians. *Exp Brain Res*, 2000. 133(2): p. 249-53.
103. Neva, J.L., et al., Selective modulation of left primary motor cortex excitability after continuous theta burst stimulation to right primary motor cortex and bimanual training. *Behav Brain Res*, 2014. 269: p. 138-46.
104. Sattler, V., et al., Interhemispheric inhibition in human wrist muscles. *Exp Brain Res*, 2012. 221(4): p. 449-58.

105. Pal, P.K., et al., Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on interhemispheric inhibition. *J Neurophysiol*, 2005. 94(3): p. 1668-75.
106. Tazoe, T., et al., Polarity specific effects of transcranial direct current stimulation on interhemispheric inhibition. *PLoS One*, 2014. 9(12): p. e114244.
107. Gianfranceschi, L., et al., Visual cortex is rescued from the effects of dark rearing by overexpression of BDNF. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003. 100(21): p. 12486-91.
108. Huang, Z.J., et al., BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. *Cell*, 1999. 98(6): p. 739-55.
109. Kuczewski, N., et al., Spontaneous glutamatergic activity induces a BDNF-dependent potentiation of GABAergic synapses in the newborn rat hippocampus. *J Physiol*, 2008. 586(21): p. 5119-28.
110. Langlois, A., et al., NMDA-dependent switch of proBDNF actions on developing GABAergic synapses. *Cereb Cortex*, 2013. 23(5): p. 1085-96.
111. Yamada, M.K., et al., Brain-derived neurotrophic factor promotes the maturation of GABAergic mechanisms in cultured hippocampal neurons. *J Neurosci*, 2002. 22(17): p. 7580-5.
112. Cheng, Q., S.H. Song, and G.J. Augustine, Calcium-Dependent and Synapsin-Dependent Pathways for the Presynaptic Actions of BDNF. *Front Cell Neurosci*, 2017. 11: p. 75.
113. Woo, N. and B. Lu, BDNF in synaptic plasticity and memory. *Intracellular Communication In The Nervous System*. Bethesda, Maryland, USA: NIH., 2009: p. 135-143.
114. Ziemann, U., TMS and drugs. *Clin Neurophysiol*, 2004. 115(8): p. 1717-29.
115. Ziemann, U., et al., TMS and drugs revisited 2014. *Clin Neurophysiol*, 2015. 126(10): p. 1847-68.
116. Chaieb, L., et al., Brain-derived neurotrophic factor: its impact upon neuroplasticity and neuroplasticity inducing transcranial brain stimulation protocols. *Neurogenetics*, 2014. 15(1): p. 1-11.
117. Cash, R., et al., Influence of the BDNF Val66Met polymorphism on the balance of excitatory and inhibitory neurotransmission and relationship to plasticity in human cortex. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 2017. 10(2): p. 502.

118.Strube, W., et al., BDNF-Val66Met-polymorphism impact on cortical plasticity in schizophrenia patients: a proof-of-concept study. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014. 18(4).

Acknowledgements

The Grant from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada funded this research.

Competing financial interests

The authors declare no competing financial interests.

3.7 Tables

Table 1. Val66Val and Val66Met motor performances (right hand)

<i>Learning</i>	Val66Val	Val66Met	<i>Condition</i>	<i>Group</i>	<i>Interaction</i>
RT - R1	145 ± 23.11	138 ± 29.85	F = 10.244	F = 0.282	F = 1.654
RT - R2	133 ± 18.86	132 ± 25.35	p = 0.005	p = 0.602	p = 0.215
PGS - R1	0.34 ± 0.17	0.36 ± 0.17	F = 0.448	F = 0.11	F = 0.567
PGS - R2	0.35 ± 0.14	0.41 ± 0.27	p = 0.512	p = 0.744	p = 0.461
GPB - R1	18 ± 4.07	17 ± 4	F = 32.767	F = 0.598	F = 1.629
GPB - R2	14 ± 2.96	14 ± 2.61	P < 0.001	p = 0.45	p = 0.219

Val66Val and Val66Met performances are displayed for the Rapid Tapping (RT), Precision Grip Strength (PGS), and the Grooved Pegboard (GPB) on the right-hand conditions 1 (R1) and 2 (R2). Values are means and standard deviations.

Table 2. Val66Val and Val66Met motor performances (left hand)

<i>Transfer</i>	Val66Val	Val66Met	CL	<i>Condition</i>	<i>Group</i>	<i>Interaction</i>
RT - L1	180 ± 63.69	147 ± 44.68	144 ± 39	F = 7.212	F = 1.237	F = 2.499
RT - L2	143 ± 31.6	141 ± 37.28	137 ± 31.88	p = 0.012	p = 0.307	p = 0.102
PGS - L1	0.45 ± 0.25	0.57 ± 0.38	0.45 ± 0.15	F = 3.516	F = 1.150	F = 0.219
PGS - L2	0.32 ± 0.13	0.52 ± 0.45	0.35 ± 0.14	p = 0.072	p = 0.332	p = 0.805
GPB - L1	22 ± 4.15	24 ± 7.59	28 ± 8.73	F = 16.082	F = 4.399	F = 0.713
GPB - L2	19 ± 4.55	18 ± 2.56	25 ± 4.4	P < 0.001	p = 0.22	p = 0.499

Val66Val and Val66Met performances are displayed for the Rapid Tapping (RT), Precision Grip Strength (PGS), and the Grooved Pegboard (GPB) on the left-hand conditions 1 (L1) and 2 (L2). Values are means and standard deviations.

Table 3. Val66Val and Val66Met TMS measures

<i>Val vs Met</i>	Val66Val		Val66Met		<i>Intensity</i>	<i>Hemisphere</i>	<i>Time</i>	<i>Group</i>	<i>Interactions</i>
	Pre	Post	Pre	Post					
RMT-LM1	37.6 ± 7.53	36.8 ± 6.62	38.0 ± 5.94	37.7 ± 5.57	<i>n.a.</i>	F = 5.934	F = 0.488	F = 0.018	n.s.
RMT-RM1	40.3 ± 7.60	40.2 ± 7.53	39.0 ± 4.24	38.8 ± 3.79		p = 0.025	p = 0.494	p = 0.895	
1mV-LM1	46.2 ± 9.72	44.0 ± 7.93	48.1 ± 9.30	47.2 ± 7.84	<i>n.a.</i>	F = 2.029	F = 2.592	F = 0.031	n.s.
1mV-RM1	49.3 ± 11.81	48.8 ± 11.38	48.1 ± 6.20	47.5 ± 6.18		p = 0.171	p = 0.125	p = 0.862	
<i>Left MI</i>									
MEP-rc 130	2.31 ± 2.09	2.55 ± 2.21	1.87 ± 1.60	1.61 ± 1.24	F = 93.34	F = 0.001	F = 0.3	F = 1.584	n.s.
MEP-rc 140	2.88 ± 2.54	2.98 ± 2.71	2.59 ± 1.96	2.52 ± 1.79	p < 0.001	p = 0.971	p = 0.591	p = 0.224	
MEP-rc 150	3.80 ± 2.59	3.84 ± 3.20	2.99 ± 1.76	2.63 ± 1.73					
<i>Right MI</i>									
MEP-rc 130	2.58 ± 1.28	2.46 ± 1.01	1.67 ± 0.70	1.84 ± 0.93					
MEP-rc 140	3.45 ± 1.73	2.98 ± 0.96	2.36 ± 1.08	2.21 ± 0.93					
MEP-rc 150	3.71 ± 1.60	3.55 ± 1.12	2.69 ± 1.27	2.90 ± 1.13					
SICI - LH	30.31 ± 15.59	50.19 ± 22.57	50.55 ± 33.24	54.09 ± 36.90	<i>n.a.</i>	F = 1.377	-	-	F = 5.073
SICI - RH	39.05 ± 19.19	45.51 ± 26.96	41.68 ± 25.75	37.71 ± 18.78		p = 0.256	-	-	p = 0.037
IHI	63.84 ± 37.84	81.09 ± 48.66	83.49 ± 61.18	70.00 ± 42.00	<i>n.a.</i>	<i>n.a.</i>	F = 0.017	F = 0.073	F = 1.108
							p = 0.899	p = 0.791	p = 0.307

Table 3 shows means and standard deviations on TMS measures in the Val66Val and Val66Met groups before (Pre) and after (Post) motor training.

Table 4. CR group TMS measures

CR	Pre	Post	Intensity	Hemisphere	Time	Interaction
RMT-LM1	43.1 ± 5.52	42.6 ± 5.54	<i>n.a.</i>	F = 0.596	F = 0.396	F = 1.227
RMT-RM1	43.7 ± 7.07	43.8 ± 7.16		p = 0.46	p = 0.545	p = 0.297
1mV-LM1			<i>n.a.</i>	F = 0.319	F = 0.142	F = 0.168
1mV-RM1				p = 0.586	p = 0.715	p = 0.691
<i>Left M1</i>						
MEP-rc 130	1.89 ± 1.28	2.37 ± 1.10	F = 46.106	-	-	F = 9.361
MEP-rc 140	2.39 ± 1.25	3.23 ± 1.60	p < 0.001	-	-	p = 0.014
MEP-rc 150	2.80 ± 1.30	3.90 ± 2.09				
<i>Right M1</i>						
MEP-rc 130	1.86 ± 1.01	1.70 ± 0.89				
MEP-rc 140	2.48 ± 1.15	2.42 ± 1.15				
MEP-rc 150	2.91 ± 1.28	2.93 ± 1.50				
SICI - Left M1	23.05 ± 13.92	38.23 ± 20.10	<i>n.a.</i>	-	-	F = 5.584
SICI - Right M1	52.74 ± 35.21	46.13 ± 22.45		-	-	p = 0.042
IHI	35.60 ± 16.40	64.94 ± 39.17	<i>n.a.</i>	<i>n.a.</i>	t = -2.464 p = 0.036	<i>n.a.</i>

Table 4 shows means and standard deviations on TMS measures in the Control-Right (CR) group before (Pre) and after (Post) motor training.

3.8 Figures and legends

Fig 1. Experiment 1.

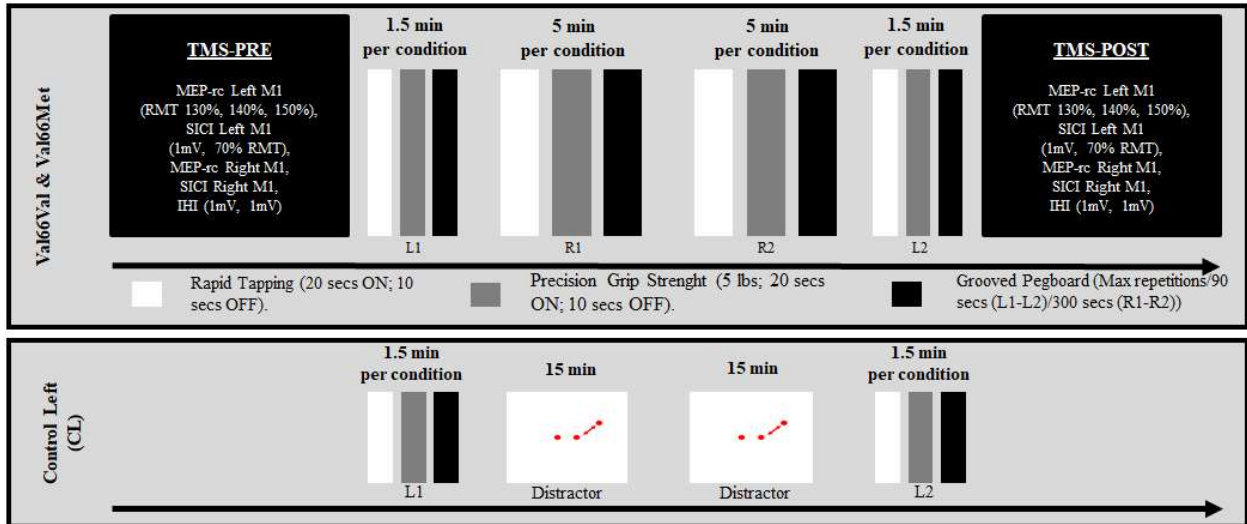


Fig 1. The experimental design used in Experiment 1 is displayed for the Val66Val, the Val66Met, and the Control-Left (CL) groups.

Fig 2. Experiment 2.

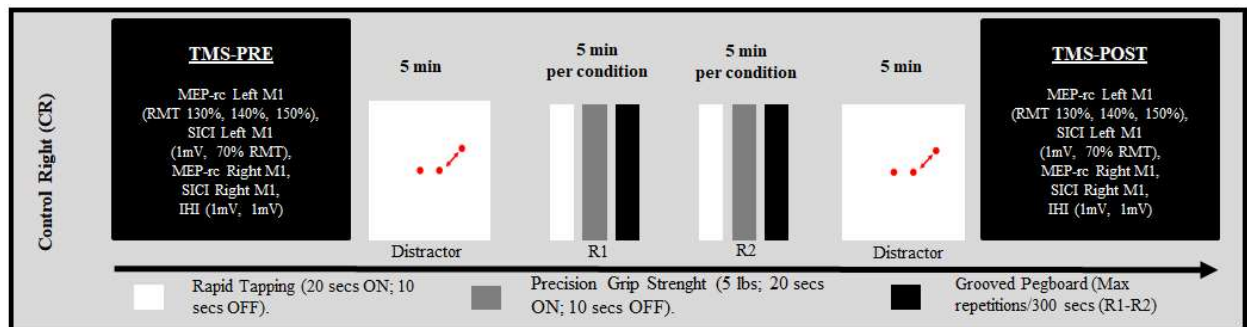


Fig 2. The experimental design used in Experiment 2 is displayed for the Control-Right (CR) group.

Fig 3. Motor performances on the Rapid Tapping (RT), Pinch Grip Strength (PGS), and the Grooved Pegboard (GPB).

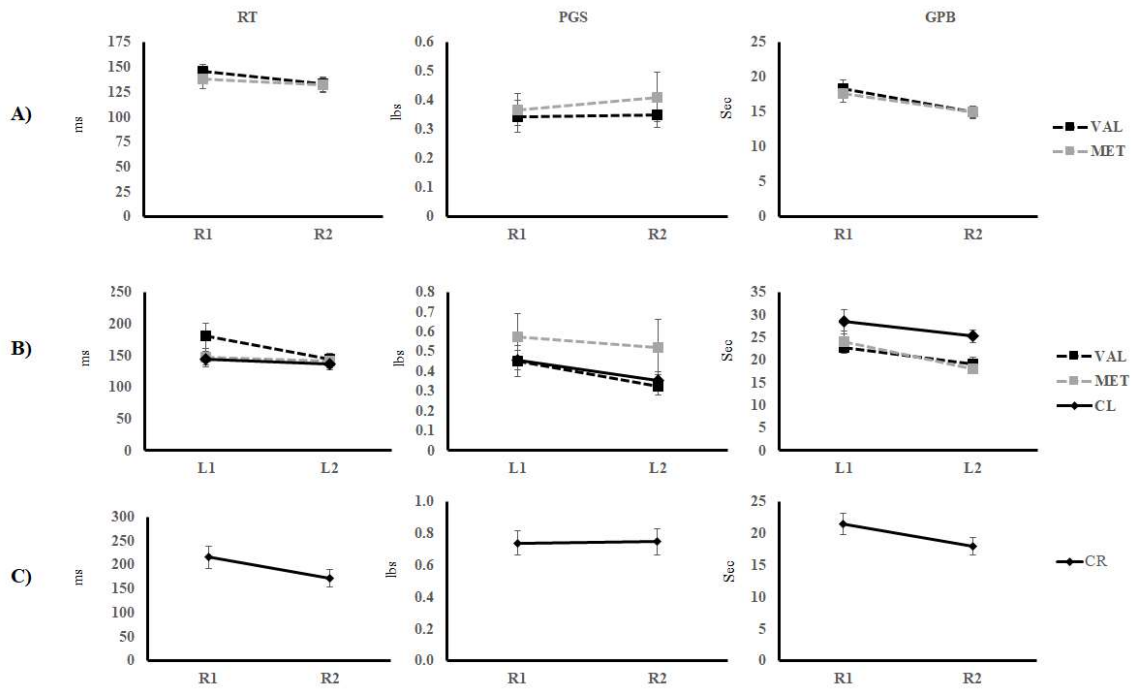


Fig 3. The mean scores on the RT, the PGS, and the GPB are presented for the Val66Val and the Val66Met participants in Experiment 1 on the R1 and R2 conditions with the right hand (A), and the L1 and L2 conditions with the left (B) hand. The CR group's mean performances in Experiment 2 are displayed in C. The error bars represent standard errors of the mean.

Figure 4. MEP-rc, SICI, and IHI measures.

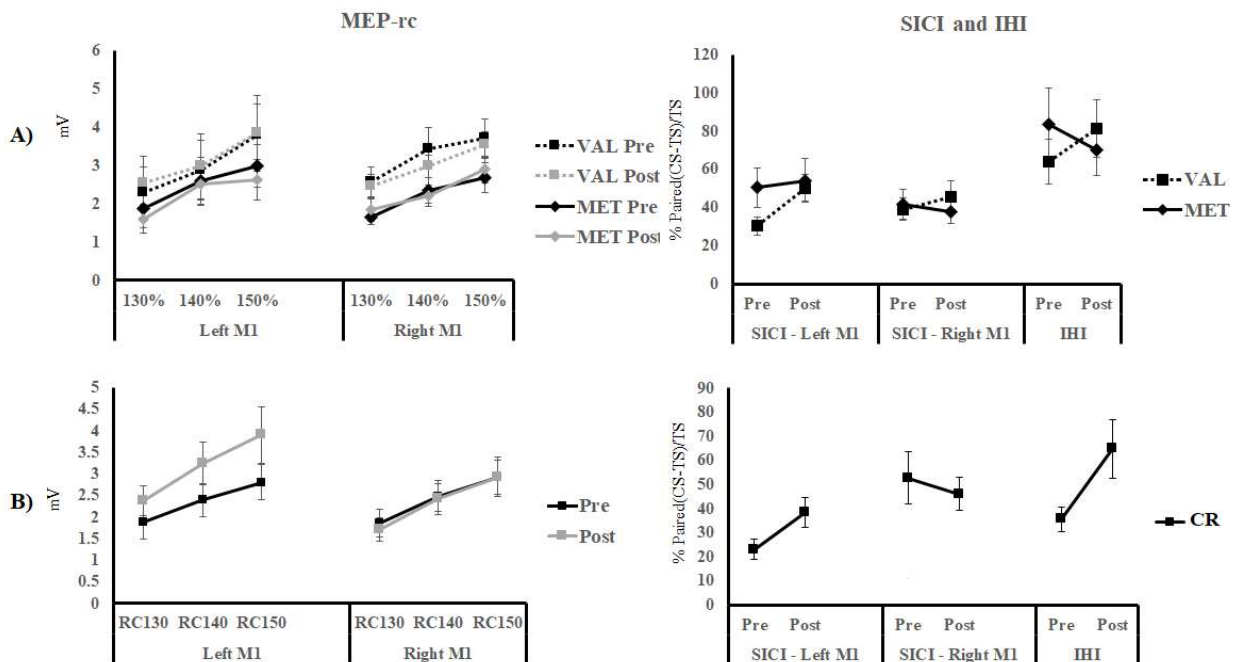


Fig 4. MEP-rc, SICI, and IHI measures Pre- and Post- motor training are shown for the Val66Val Vs. the Vall6Met groups in the Experiment 1 (A), and the CR group in the Experiment 2 (B). The error bars represent standard errors of the mean.

Chapitre 4 - Discussion

Le polymorphisme Val66Met du gène BDNF, présent chez environ un tiers de la population américaine (Shimizu et al., 2004), est associé à des altérations de l'apprentissage et de la rétention d'habiletés visuomotrices complexes (McHughen et al., 2010), de l'excitabilité corticospinale dépendante de l'activité en M1 (Kleim et al., 2006; McHughen et al., 2011), ainsi que du niveau d'activation de base des régions corticales motrices (McHughen et al., 2010). Or, l'effet du polymorphisme Val66Met du gène BDNF sur l'apprentissage et la rétention d'habiletés motrices procédurales, sur le transfert intermanuel d'une séquence apprise ou d'habiletés sensorimotrices, de même que sur les mécanismes neurophysiologiques qui sous-tendent ces phénomènes demeurent peu connus. Ces effets sont d'autant plus probables considérant les démonstrations d'effets délétères du polymorphisme Val66Met sur la neurotransmission glutamatergique et GABA-ergique (Ninan et al., 2010; Pattwell et al., 2012), sur l'intégrité structurelle et fonctionnelle du corps calleux (Carballedo et al., 2012; Kennedy et al., 2009) et sur la plasticité synaptique induite par la stimulation en M1 (Chaieb et al., 2014; Cheeran et al., 2008).

Afin de tenter d'élucider ces problématiques, nous avons, dans une première étude, comparé les performances motrices de sujets Val66Val et Val66Met sur une variante de la SRTT (Perez et al., 2007), une tâche motrice permettant de mesurer l'apprentissage et le transfert intermanuel procédural ou séquentiel. Les sujets ont été testés à deux reprises, à une semaine d'intervalle, afin d'observer la rétention de la séquence apprise. L'excitabilité corticospinale en M1 gauche, controlatéral au muscle FDI entraîné (droit), a été comparée avant et après la pratique motrice lors des deux séances. Dans la seconde étude, nous avons comparé les performances motrices des sujets Val66Val et Val66Met sur trois tâches de nature sensorimotrice impliquant l'entraînement des muscles FDI gauche et droit selon un protocole adapté de Kleim et al. (2006), soit le *Rapid Tapping* (RT) pour la vitesse de contraction motrice, le *Precision Grip Strength* (PGS) pour la précision de force de préhension, et le *Grooved Pegboard* (GPB) comme mesure de dextérité manuelle fine. L'excitabilité corticospinale et la SICI en M1 bilatéral, ainsi que l'IHI provenant de l'hémisphère gauche dominant et se projetant

sur l'hémisphère droit non dominant, ont été mesurées avant et après la période de pratique motrice.

Globalement, les résultats ont suggéré l'absence de différence entre les individus porteurs du polymorphisme Val66Val et leur contrepartie Val66Met sur les plans de l'apprentissage moteur procédural et de la rétention de la séquence apprise avec la main dominante. L'absence d'effet du polymorphisme Val66Met sur l'apprentissage moteur a également été observée, dans un deuxième temps, au niveau des habiletés sensorimotrices avec la main droite dominante et gauche non dominante. En revanche, la première étude a permis de mettre en lumière un effet délétère du polymorphisme Val66Met du gène BDNF sur le transfert intermanuel de la séquence apprise à la main gauche non entraînée comparativement aux sujets porteurs du polymorphisme Val66Val, et cet effet s'est résorbé lors d'une deuxième séance d'entraînement. Quant aux mécanismes neurophysiologiques qui sous-tendent les apprentissages moteurs et le transfert intermanuel, l'entraînement moteur procédural avec la main droite dominante a été associé à une augmentation de l'excitabilité corticospinale en M1 gauche, controlatéral à la main entraînée, lors des deux séances de pratique, et ce sans distinction entre les participants Val66Val et Val66Met. De façon similaire, dans la seconde étude, l'entraînement bimanuel aux épreuves sensorimotrices a résulté en l'absence de modulation de l'excitabilité corticospinale en M1 bilatéral et de l'IHI autant chez les sujets Val66Val que chez les sujets Val66Met. Cependant, une diminution plus prononcée de la SICI en M1 bilatéral était relevée suivant la pratique sensorimotrice bimanuelle chez les participants Val66Val par rapport aux participants Val66Met, chez qui la SICI n'étaient pas modulée par la pratique bimanuelle sensorimotrice. Les implications de ces résultats dans les liens potentiels entre le polymorphisme Val66Met et les mécanismes neurophysiologiques en M1, l'apprentissage sensorimoteur et procédural, et le transfert intermanuel de ces apprentissages sont discutées dans les sections suivantes.

4.1 Polymorphisme Val66Met et mécanismes neurophysiologiques en M1

4.1.1 Excitabilité corticospinale

Les apprentissages manuels sensorimoteurs et procéduraux sont bien connus pour induire la plasticité corticospinale en M1 controlatéral (Camus et al., 2009; Muellbacher, Ziemann, Boroojerdi, Cohen, & Hallett, 2001; Pascual-Leone et al., 1995; M. A. Perez, Wise, et al., 2007; Rioult-Pedotti, Friedman, & Donoghue, 2000; Rioult-Pedotti et al., 1998; Sanes & Donoghue, 2000). Ces modifications peuvent prendre la forme d'une réorganisation de l'aire motrice corticale dans la représentation du muscle entraîné en M1, un mécanisme qui reflète la solidification des connexions neuronales horizontales et la synaptogénèse qui sous-tendent l'apprentissage moteur (Adkins, Boychuk, Remple, & Kleim, 2006; Classen, Liepert, Wise, Hallett, & Cohen, 1998; Kleim et al., 2002; Pascual-Leone et al., 1995; Rioult-Pedotti et al., 1998; Sanes & Donoghue, 2000). En effet, la réorganisation à court terme des cartes motrices en M1 est accrue en présence d'apprentissage par rapport à la pratique de mouvements aléatoire, par exemple en ce qui concerne l'encodage de variables cinétiques (Adkins et al., 2006; Pascual-Leone et al., 1995). Ces processus dépendraient en partie de la synthèse de protéines au niveau synaptique s'opérant entre autres par les mécanismes d'action du BDNF en réponse à la stimulation (Kleim et al., 2003). Par exemple, l'introduction d'anticorps ou d'antagonistes du BDNF peut perturber l'apprentissage moteur chez le rat ainsi et la réorganisation des cartes motrices en M1 durant la pratique motrice (Adkins et al., 2006; Kleim et al., 2003). De plus, le BDNF est associé à la synaptogénèse dans les neurones glutamatergiques de l'aire CA1 hippocampique et des systèmes GABA-ergiques (Gianfranceschi et al., 2003; Z. J. Huang et al., 1999; Kuczewski et al., 2008; Langlois et al., 2013; Tyler & Pozzo-Miller, 2001; Yamada et al., 2002). En outre, la force des connexions synaptiques horizontales en M1 serait régulée à la hausse par la PLT et à la baisse par la DLT, en fonction de l'activité excitatrice glutamatergique et inhibitrice GABA-ergique (G. Hess & Donoghue, 1996; Jacobs & Donoghue, 1991; Sanes & Donoghue, 2000). Or, le polymorphisme Val66Met du gène BDNF altère non seulement la neurotransmission glutamatergique et GABA-ergique, notamment dans les neurones pyramidaux de l'hippocampe et dans le cortex préfrontal médian infralimbique, mais aussi la sécrétion dépendante de l'activité du BDNF et la synaptogénèse (Z.-Y. Chen et al., 2004; Z. Y. Chen et al., 2005; Z. Y. Chen et al., 2006; Egan et al., 2003; Liu et al., 2012; Ninan et al., 2010;

Pattwell et al., 2012). De telles altérations seraient potentiellement présentes en M1 puisqu'il a été démontré à deux reprises que les individus porteurs du polymorphisme Val66Met manifestent une réorganisation moindre des cartes corticales motrices en M1 en lien avec des apprentissages sensorimoteurs comparativement aux sujets Val66Val (Kleim et al., 2006; McHughen et al., 2011). Cette hypothèse est autrement appuyée par l'observation d'une modulation réduite de la plasticité synaptique en M1 induite par les protocoles de stimulation non invasive chez les individus porteurs du polymorphisme Val66Met (Cheeran et al., 2008; Strube et al., 2014).

Les changements en plasticité corticospinale en condition d'apprentissage sensorimoteur et procédural peuvent également être reflétés dans les fluctuations d'amplitude des PEM évoqués sur un point précis de la représentation corticale du muscle en M1 à intensité de stimulation égale, avant et après une tâche motrice (Hallett, 2007; Karabanov et al., 2015; Ziemann et al., 2015). Mesurées ainsi, les variations d'amplitude des PEM représentent les changements globaux en excitabilité corticospinale dépendants de l'activité (Hallett, 2007; Karabanov et al., 2015; Ziemann et al., 2015). De fait, une augmentation de l'amplitude des PEM objectivée dans la représentation corticale du muscle entraîné en M1 suite à la pratique motrice manuelle reflète plus spécifiquement le phénomène de PLT en grande partie associé à l'activité glutamatergique par l'intermédiaire des récepteurs AMPA et NMDA (Carvalho et al., 2008; P. E. Chen & Wyllie, 2006; Jonas, 2000; Karabanov et al., 2015; Panja & Bramham, 2014; Sanes & Donoghue, 2000). Or, si l'effet du polymorphisme Val66Met sur la réorganisation des cartes motrices en M1 en situation d'apprentissage demeure à ce jour valide (Kleim et al., 2006; McHughen et al., 2011), des résultats conflictuels sont rapportés quant à la présence ou à l'absence d'augmentation à court terme de l'amplitude des PEM en condition d'apprentissage manuel sensorimoteur chez les sujets Val66Met d'une part, et à la différence de modulation de l'excitabilité corticospinale en M1 entre les sujets Val66Val et Val66Met d'autre part. Spécifiquement, Kleim et al. (2006) ont montré une augmentation de l'amplitude des PEM en M1 controlatéral suite à l'entraînement du muscle FDI chez les sujets Val66Val qui n'était pas relevée chez les sujets Val66Met, en plus d'une réorganisation moindre des cartes cortico-motrices en M1. En revanche, une augmentation de l'amplitude des PEM en M1 controlatéral a été rapportée lors de pratiques sensorimotrices de mouvements balistiques simples ou de

navigation de billes avec l'index, et ce sans différence entre les sujets Val66Val et Val66Met (Cirillo et al., 2012; Li Voti et al., 2011; McHughen et al., 2011). Ces dernières observations supportent la présence de modulation d'excitabilité corticospinale, et donc de PLT, en M1 associée à l'apprentissage moteur procédural chez les sujets Val66Met et Val66Val identifiée dans l'étude 1, sans différence entre les groupes génétiques (Morin-Moncet et al., 2014). Notons qu'aucune différence n'était non plus relevée sur ce plan dans l'étude 2, bien que l'absence d'effet modulateur de l'excitabilité corticospinale en M1, possiblement attribuable aux interactions interhémisphériques associées à l'entraînement bimanuel (Ghacibeh et al., 2007; Neva et al., 2014), ait pu masquer des patrons neurophysiologiques divergents entre les deux groupes.

Plusieurs hypothèses peuvent être mises de l'avant afin de tenter d'expliquer les divergences de résultats dans la littérature portant sur la modulation différentielle de l'excitabilité corticospinale en M1 en fonction du type de polymorphisme. En premier lieu, sur le plan méthodologique, il est possible de questionner la durée des protocoles de pratique motrice utilisés pour faire ressortir les différences neurophysiologiques entre les individus porteurs des polymorphismes Val66Met et Val66Val. En effet, la sécrétion dépendante de l'activité du BDNF s'opère dans délais variables, de 6 à 30 minutes d'activité motrice continue (Li Voti et al., 2011). Ainsi, des périodes d'activité de courte durée, telles que la variante de la SRTT employée dans l'étude 1, d'une durée d'environ 25 minutes, pourraient s'avérer insuffisantes pour induire la sécrétion du BDNF aux niveaux requis pour constater les effets délétères du polymorphisme Val66Met. Cependant, cette hypothèse explicative demeure peu probable compte-tenu de l'absence de différence entre les sujets Val66Met et Val66Val en excitabilité corticospinale en M1 relevées suite à des périodes de pratique motrice équivalentes ou excédant 30 minutes (Li Voti et al., 2011; McHughen 2011).

Une seconde hypothèse renvoie à la complexité de la tâche motrice utilisée. Spécifiquement, une étude animale a démontré que la pratique d'une tâche acrobatique complexe entraînait l'expression du BDNF et des récepteurs TrkB dans le cortex moteur, tandis qu'une activité de marche à rythme modéré induisait uniquement l'expression du BDNF dans les mêmes régions corticales (Klintsova, Dickson, Yoshida, & Greenough, 2004). Chez

l'humain, si la pratique manuelle de mouvements balistiques simples était associée à l'augmentation de l'amplitude des PEM en M1 chez les sujets Val66Val et Val66Met sans distinction entre ces groupes génétiques, Cirillo et al. (2012) ont relevés que les mêmes sujets Val66Met ne présentaient pas, contrairement aux sujets Val66Val, de changement en excitabilité corticospinale suite à la pratique d'une tâche d'intégration visuomotrice complexe impliquant de surcroît des composantes attentionnelles et de mémoire sensorimotrice. De plus, les différences neurophysiologiques entre les Val66Met et les Val66Val étaient constatées malgré des performances comparables aux tâches simples et complexes entre les deux groupes. À noter que l'effet potentiel de la complexité des tâches motrices sur l'interaction entre le polymorphisme Val66Met du gène BDNF et l'excitabilité corticospinale en M1 est probablement davantage attribuable aux composantes visuomotrices plutôt qu'aux fonctions cognitives supérieures. D'une part, tel que suggéré par Kleim et al. (2006), les résultats d'études portant sur le lien entre le polymorphisme Val66Met et la cognition sont peu généralisables, voir indétectables, sur plusieurs tests cognitifs. Par exemple, les individus porteurs du polymorphisme Val66Met ne différencieraient pas de leur contrepartie Val66Val sur des épreuves de mémoire de travail visuospatiale, d'inhibition, de flexibilité cognitive ou d'apprentissage implicite (Chaieb et al., 2014). D'autre part, la nature même des différences observées sur les plans de la plasticité synaptique et de l'excitabilité corticospinale en M1 entre les tâches motrices simples et complexes confère à M1 un rôle probable dans cette distinction (Cirillo et al., 2012; Klintsova et al., 2004). Dans cet ordre d'idées, il pourrait être postulé que la SRTT ne fournit pas un niveau de complexité visuomoteur suffisant pour mettre en lumière des patrons divergeants d'excitabilité corticospinale entre les sujets Val66Val et Val66Met.

Une dernière hypothèse concerne la possibilité d'un impact différentiel du polymorphisme du gène BDNF sur les phases initiales (PLT-i) et tardives (PLT-t) de la PLT. Plus spécifiquement, le BDNF serait impliqué dans les deux phases de la PLT (Panja & Bramham, 2014; H. Park & Poo, 2013; Woo & Lu, 2009). La phase de PLT-i consiste essentiellement en l'accroissement de la force synaptique par l'entremise de la phosphorylation de protéines glutamatergiques, telles que celles retrouvées dans les récepteurs AMPA (Carvalho et al., 2008; H. Park & Poo, 2013; N. Woo & Lu, 2009). Incidemment, tel qu'énoncé en introduction, les récepteurs AMPA sont responsables de la dépolarisation des cellules à

neurotransmission glutamatergique grâce à leurs propriétés ioniques particulièrement adaptées et à leur rapidité d'action exceptionnellement élevée (Carvalho et al., 2008; Jonas, 2000). Dans la PLT-t, le couplage soutenu et prolongé du BDNF aux récepteurs TrkB contribue à l'altération à long terme de la morphologie des récepteurs glutamatergiques AMPA et NMDA, à la synaptogénèse, à la croissance dendritique et aux branchements axonaux (Caldeira et al., 2007; Carvalho et al., 2008; McAllister, Katz, & Lo, 1999; Narisawa-Saito et al., 1999; Panja & Bramham, 2014; H. Park & Poo, 2013; Schratt et al., 2004). Or, ces mécanismes semblent également impliqués dans la solidification des connexions horizontales qui sous-tend l'apprentissage moteur, tel que mesuré par l'élargissement des aires corticales motrices en M1 controlatéral au muscle entraîné (Adkins et al., 2006; Classen et al., 1998; Kleim et al., 2002; Kleim et al., 2006; McHughen et al., 2011; Pascual-Leone et al., 1995; Rioult-Pedotti et al., 1998; Sanes & Donoghue, 2000). Toutefois, le polymorphisme Val66Met réduit la sécrétion dépendante de l'activité du BDNF et, par le fait même, la disponibilité extra-cellulaire du BDNF, ce qui serait associé à des altérations de la plasticité synaptique ou des réductions de volumes structurels cérébraux, par exemple, dans l'hippocampe, les noyaux gris centraux, en M1 et dans le cortex préfrontal médian infralimbique (Z.-Y. Chen et al., 2004; Egan et al., 2003; Jing, Lee, & Ninan, 2017; Kleim et al., 2006; Ninan et al., 2010; H. Park & Poo, 2013; Pattwell et al., 2012). Ainsi, les démonstrations répétées d'absence de modulation des aires corticales motrices en M1 durant l'apprentissage moteur (Kleim et al., 2006; McHughen et al., 2011) semblent indiquer un effet délétère probable du polymorphisme Val66Met du gène BDNF sur la plasticité synaptique durant la phase de PLT-t. En ce sens, les niveaux de BDNF ne seraient pas suffisants chez les individus porteurs de la variante Val66Met pour induire les changements à long-terme en plasticité synaptique associés à la PLT-t, incluant la morphologie des récepteurs glutamatergiques, la synaptogénèse et la croissance dendritique. En revanche, les résultats mitigés quant à la modulation de l'amplitude des PEM sur un point spécifique de la représentation musculaire corticale en M1 portent à questionner l'impact de ce polymorphisme sur la PLT-i, ou plus particulièrement sur le potentiel d'excitabilité corticospinal en M1 résultant entre autres de l'activité glutamatergique et des récepteurs AMPA (Cirillo et al., 2012; Li Voti et al., 2011; Kleim et al., 2006; McHughen et al., 2011; Morin-Moncet et al., 2014). En effet, plusieurs études, dont l'étude 1 du présent ouvrage, montrent une modulation similaire de l'amplitude des PEM chez les sujets Val66Val et Val66Met en M1 controlatéral dans

l'apprentissage moteur (Cirillo et al., 2012; Li Voti et al., 2011; McHughen et al., 2011; Morin-Moncet et al., 2014). Bien que les effets délétères du polymorphisme Val66Met sur l'excitabilité corticospinale en M1 ne se traduisent pas nécessairement en déficits moteurs sur le plan comportemental (Cirillo et al., 2012; Freundlieb et al., 2012; Kleim et al., 2006; Li Voti et al., 2011; McHughen et al., 2011; McHughen et al., 2010), le degré de complexité de la tâche motrice pourrait modérer l'impact du polymorphisme Val66Met sur la plasticité synaptique dans la PLT-i. En accord avec cette hypothèse, Cirillo et al. (2012) ont justement montré l'absence de modulation de l'amplitude des PEM en M1 controlatéral chez les sujets Val66Met dans une tâche visuomotrice complexe, tandis qu'une augmentation de l'amplitude des PEM était relevée chez les mêmes participants suivant une tâche motrice simple au même titre que les sujets Val66Val. L'hypothèse d'un effet différentiel du polymorphisme sur les deux phases de la PLT est autrement supportée par la dissociation retrouvée dans l'étude de McHughen et al. (2011) entre la réorganisation des cartes corticales motrices en M1 et la modulation de l'amplitude des PEM. Spécifiquement, une différence significative entre les sujets Val66Met et Val66Val sur le plan de la réorganisation des aires motrices corticales suivant l'entraînement moteur était concomitante avec l'absence de différence sur le plan de l'amplitude des PEM en M1. De plus, les sujets Val66Val et Val66Met montraient des aires corticales motrices similaires après l'entraînement intensif et répété sur plusieurs jours (McHughen et al., 2011), ce qui pourrait suggérer que les déficits de plasticité synaptique dans la phase de PLT-t peuvent être compensés au long cours, possiblement en lien avec l'accroissement de l'excitabilité corticospinale en phase de PLT-i et la libération du BDNF répétées sur plusieurs séances d'entraînement intensif. En effet, des études réalisées auprès de souris transgéniques indiquent que l'attribution de BDNF exogène et la surrégulation du BDNF endogène peuvent renverser en partie les effets délétères du polymorphisme Val66Met sur la plasticité synaptique, par exemple sur le plan de la neurotransmission glutamatergique et de l'activité des récepteurs AMPA et NMDA (Pattwell et al., 2012; Simmons et al., 2009). Pour tester cette hypothèse, il serait utile de comparer directement l'évolution des aires corticomotrices en M1, et non seulement l'amplitude des PEM, entre les sujets Val66Val et Val66Met en utilisant des tâches visuomotrices complexes, et de comparer ces résultats directement avec ceux obtenus dans le cadre de tâches motrices balistiques simple.

4.1.2 SICI

Le BDNF et son précurseur, le proBDNF, régulent les systèmes inhibiteurs GABA-ergiques entre autres en modulant l'expression membranaire des protéines composant les récepteurs GABA-A (Jovanovic et al., 2004; Kuczewski et al., 2011; Wardle & Poo, 2003), en potentialisant ou en inhibant la synthèse et la libération du GABA pré-synaptique (Langlois et al., 2013; Inagaki et al., 2008), ou en contribuant à la synaptogénèse et à la maturation des neurones GABA-ergiques (Gianfranceschi et al., 2003; Yamada et al., 2002; Kuczewski et al., 2008). En revanche, le polymorphisme Val66Met du gène BDNF, qui altère la disponibilité du BDNF dans les dendrites neuronales et dans l'espace synaptique (Z.-Y. Chen et al., 2004; Z. Y. Chen et al., 2005; Z. Y. Chen et al., 2006; Egan et al., 2003), est associé à une diminution de la transmission GABA-ergique dans les neurones du cortex préfrontal médian infralimbique (Pattwell et al., 2012), ainsi qu'à une altération de la métaplasticité des circuits intracorticaux GABA-ergiques en M1, plus particulièrement celle liée à l'activité des récepteurs GABA-A (Strube et al., 2014). Ainsi, la modulation réduite de la SICI en M1 bilatéral, relevée chez les sujets porteurs du polymorphisme Val66Met dans l'étude 2, supporte la notion d'un effet délétère du polymorphisme sur la plasticité synaptique dépendante de l'activité des systèmes GABA-ergiques en M1 en condition d'apprentissage moteur. De plus, l'absence de différence d'amplitude de base de la SICI identifiée dans l'étude 2 du présent ouvrage entre les sujets Val66Met et Val66Val suggère que l'effet du polymorphisme Val66Met se manifeste davantage sur le plan de la modulation de la plasticité synaptique dépendante de l'activité que sur l'activité synaptique de base. Cette observation concorde avec le recensement de niveaux de base d'excitabilité corticospinale en M1 comparables entre les sujets Val66Met et Val66Val malgré une modulation réduite des cartes corticomotrices ou de l'amplitude des MEP en M1 suivant la pratique motrice (Cirillo et al., 2012; Kleim et al., 2006; McHughen et al., 2011). Or, le fait que la synthèse et la libération du BDNF dépendent également de l'activité et que le polymorphisme Val66Met interfère avec ces processus supporte l'hypothèse d'un effet sélectif, ou du moins davantage prononcé, de ce polymorphisme sur la plasticité synaptique en M1 dépendante de l'activité (Z.-Y. Chen et al., 2004; Z. Y. Chen et al., 2005; Z. Y. Chen et al., 2006; Egan et al., 2003; Lessmann et al., 2003; H. Park & Poo, 2013; Poo, 2001; Zhou et al., 2004). L'incidence potentielle d'une modulation réduite dépendante de l'activité de la SICI en présence du

polymorphisme Val66Met sur la plasticité synaptique en M1, qui sous-tend l'apprentissage moteur, peut être expliquée dans le cadre d'un modèle compréhensif de la plasticité et de l'homéoplasticité synaptique.

La plasticité synaptique qui s'exerce en M1 en condition d'apprentissage moteur se reflète en partie dans les mécanismes de PLT et de DLT induits par l'activité synaptique s'opérant selon le modèle Hebbien de la plasticité synaptique (Bliss & Collingridge, 1993; Lau & Zukin, 2007; R. G. M. Morris, 1999; Rioult-Pedotti et al., 2000; Rioult-Pedotti et al., 1998; Sanes & Donoghue, 2000; Ziemann et al., 2015). Selon ce modèle, le couplage spatiotemporel de l'activité pré et post-synaptique détermine la présence d'un effet net excitateur, dans le cas de la PLT, ou inhibiteur, dans le cas de la DLT (Morris et al. 1999). Or, la PLT et la DLT relèvent principalement de l'activité synaptique glutamatergique par l'intermédiaire des récepteurs AMPA et NMDA (Carvalho et al., 2008; Jonas, 2000; P. E. Chen & Wyllie, 2006; Panja & Bramham, 2014; Rioult-Pedotti et al., 1998; Rioult-Pedotti et al., 2000). Spécifiquement, l'activation des récepteurs NMDA peut favoriser la dépolarisation de la membrane synaptique en permettant l'influx des ions positifs calcium qui, à leur tour, peuvent stimuler la phosphorylation des récepteurs synaptiques AMPA à travers une cascade de seconds messagers impliquant entre autres les tyrosines kinases, ce qui contribue ultimement à l'émergence et au maintien de la PLT (Bliss & Lomo, 1973; Malinow & Malenka, 2002; R. G. Morris, Anderson, Lynch, & Baudry, 1986). La DLT peut être occasionnée par le phénomène d'endocytose des récepteurs AMPA relevé soit en situation d'exposition prolongée aux ions positifs calcium ou encore en présence de faibles niveaux d'ions calcium en condition de stimulation répétée et à basse fréquence des récepteurs NMDA (Beattie et al., 2000; Lledo et al., 1998; Luscher & Malenka, 2012; Luscher et al., 1999). Or, la neurotransmission GABA-ergique, considérée comme l'agent inhibiteur cérébral primaire chez les mammifères, interagit avec les systèmes glutamatergiques par le biais de l'activité des récepteurs GABA-A et GABA-B pour réguler la PLT et la DLT (Ziemann et al., 2015). Le rôle de l'activité GABA-ergique dans la plasticité synaptique a été démontré à maintes reprises par des études pharmacologiques et de stimulation transcrânienne non invasive (Artola & Singer, 1987; Davies, Starkey, Pozza, & Collingridge, 1991; Heidegger, Krakow, & Ziemann, 2010; McDonnell, Orekhov, & Ziemann, 2007; Nitsche et al., 2004; Wigstrom & Gustafsson, 1983). Par exemple,

l'administration d'antagonistes GABA-ergiques est associée à une augmentation de la PLT dans l'hippocampe et le néocortex (Artola & Singer, 1987; Wigstrom & Gustafsson, 1983). De fait, l'activité GABA-ergique pourrait contribuer à l'émergence et au maintien de la PLT et de la DLT. D'une part, l'activation des récepteurs GABA-A provoquerait l'influx d'ions négatifs chlorure, ce qui aurait pour effet d'induire l'hyperpolarisation de la membrane synaptique et de bloquer l'activité des récepteurs NMDA (Chapman et al., 1998; Collingridge et al., 1988; Luscher & Malenka, 2012; Rohde et al., 2009; Wagner & Alger, 1995). D'autre part, en condition de stimulation répétée et à haute fréquence, les récepteurs GABA-B inhibent l'activité des récepteurs GABA-A, ce qui entraîne le relâchement de l'inhibition des récepteurs NMDA et l'induction de la PLT (Davies et al., 1991). L'activité inhibitrice des récepteurs GABA-A, telle que mesurée par la SICI, se traduit en potentiels post-synaptiques inhibiteurs de courte durée dans les neurones corticospinaux (Hanajima et al., 1998; Ilic et al., 2002; Kujirai et al., 1993). Ainsi, une stimulation initiale de faible intensité en M1 avec la SMT, sous le seuil de repos moteur, résulte en un effet net inhibiteur sur l'excitabilité corticospinale observable par une diminution de l'amplitude des PEM évoqué 2 à 3 millisecondes plus tard sur la même localisation en M1 (Coxon et al., 2014; Ilic et al., 2002; Kujirai et al., 1993; Reis et al., 2008; Stagg et al., 2011; Ziemann et al., 1996). Or, la PLT induite par l'apprentissage moteur a fréquemment été associée à une augmentation de l'amplitude des PEM accompagnée d'une réduction de la SICI dans la représentation corticale controlatérale du muscle entraîné en M1 (Camus et al., 2009; Cirillo, Todd, & Semmler, 2011; Coxon et al., 2014; M. A. Perez et al., 2007). De surcroît, la diminution de la SICI en M1 est corrélée à l'apprentissage moteur sur le plan comportemental (Floyer-Lea et al., 2006). Donc, une réduction du potentiel de modulation dépendante de l'activité de la SICI en M1 associée au polymorphisme Val66Met, ou de l'activité des récepteurs GABA-A, pourrait hypothétiquement nuire à l'induction de la PLT dans les réseaux corticospinaux du M1 controlatéral au muscle entraîné généralement observée en condition d'apprentissage moteur. Rappelons cependant que l'effet délétère du polymorphisme Val66Met du gène BDNF sur l'induction de la PLT en M1 semble être modulé par le degré de complexité de la tâche (Cirillo et al., 2012), ce qui pourrait suggérer, de façon similaire, la présence d'un effet modérateur de la complexité de la tâche entre la sous modulation de la SICI chez les Val66Met et la présence d'induction de PLT dépendante de l'activité en M1.

L'impact potentiel d'une modulation réduite dépendante de l'activité de la SICI en M1 bilatérale sur la plasticité corticale qui s'exerce en situation d'apprentissage moteur pourrait autrement s'exprimer dans le cadre du phénomène d'homéoplasticité synaptique. Spécifiquement, le modèle Hebbien de la plasticité synaptique implique que l'émergence d'excitabilité synaptique promeuve davantage d'excitabilité, et inversement pour l'inhibition, jusqu'à l'atteinte d'un niveau de saturation de la force synaptique. Ainsi, le phénomène d'homéoplasticité interviendrait afin de prévenir la saturation de la force synaptique, soit les états de surexcitation ou d'inhibition complète (Turrigiano, 2012; Turrigiano, 2008). La théorie formulée par Bienenstocke, Cooper et Munro (BCM) (Bienenstock, Cooper, & Munro, 1982) soutient que des mécanismes neurophysiologiques permettent l'ajustement dynamique et bidirectionnel du seuil d'activité requis pour induire la PLT ou la DLT pré- et post-synaptique et, de ce fait, maintenir l'équilibre homéostatique. Par exemple, un état de faible activation synaptique pourrait favoriser l'induction subséquente de la PLT en diminuant le seuil d'activité synaptique requis pour déclencher la PLT et en augmentant le seuil d'activité pour la DLT (Cooper & Bear, 2012; Karabanov et al., 2015). En d'autres termes, le principe d'homéoplasticité serait complémentaire au modèle de plasticité Hebbien et il impliquerait que l'expérience préalable de plasticité synaptique module la direction et l'intensité de la plasticité subséquente. Ce lien a été démontré dans des études d'apprentissage moteur à court ou à long-terme auprès d'animaux et d'humains dans lesquelles la PLT induite par la pratique motrice favorise l'occlusion subséquente de la PLT et l'induction de la DLT (Riout et al. 1998 ; Lepage et al. 2012). La nature même des mécanismes neurophysiologiques à la base de l'homéoplasticité demeure un sujet d'actualité vivement débattu (Fox & Stryker, 2017). Plusieurs auteurs ont toutefois relevé l'existence d'un lien probable entre le phénomène d'homéoplasticité et l'influx des ions calcium issu de l'activité excitatrice glutamatergique (Abraham, 2008; Bear, 2003; G. Turrigiano, 2012; G. G. Turrigiano, 2008). En outre, il y aurait un consensus autour d'un rôle de l'activité inhibitrice GABA-ergique en tant qu'agent de contrôle homéostatique de l'excitabilité synaptique (Fox & Stryker, 2017; Gainey & Feldman, 2017; Kaneko & Stryker, 2017; Li, Gainey, Goldbeck, & Feldman, 2014). En effet, chez le rat, la privation sensorielle peut altérer la force des potentiels inhibiteurs post-synaptiques ainsi que la fréquence de décharge des cellules inhibitrices dans les cortex visuel et somatosensoriel chez le rat (Gainey & Feldman, 2017; Kuhlman et al., 2013). Le rôle de l'activité GABA-ergique

dans l'homéoplasticité chez l'humain a été mis en évidence par des études pharmacologiques et de stimulation transcrânienne répétée. La PLT induite par la stimulation associative pairée ou par la SETcd anodale peut être favorisée ou inhibée en administrant, respectivement, des antagonistes ou des agonistes GABA-ergiques ciblant les récepteurs GABA-A et GABA-B (Heidegger et al., 2010; McDonnell et al., 2007; Nitsche et al., 2004). De plus, la SICI pourrait être impliquée dans le contrôle homéostatique de la plasticité synaptique en M1 puisqu'il est possible de la moduler à l'aide de protocoles de SMTr ou de SETcd (Murakami et al., 2012; Strube et al., 2014). Compte-tenu de l'ensemble de ces observations, et parallèlement aux effets d'agonistes GABA-ergiques sur l'équilibre homéostatique de la plasticité synaptique induite par la stimulation non invasive, le polymorphisme Val66Met du gène BDNF pourrait altérer l'homéoplasticité synaptique en maintenant l'activité inhibitrice GABA-ergique liée aux récepteurs GABA-A durant la pratique motrice, ce qui aurait pour effet de freiner l'induction subséquente de la PLT et de favoriser la DLT. À l'inverse, la réduction dépendante de l'activité de la SICI en M1 bilatéral chez les participants Val66Val pourrait contribuer à l'induction subséquente de la PLT et à l'occlusion de DLT. L'effet modérateur du polymorphisme Val66Met dans la régulation de la neurotransmission GABA-ergique à titre de contrôle inhibiteur de la plasticité homéostatique serait supporté par la découverte récente d'une augmentation de la SICI chez des sujets porteurs du polymorphisme Val66Met suite à l'application de la SETcd cathodale, par opposition à la diminution de la SICI chez les sujets porteurs de la variante Val66Val (Strube et al., 2014). Cependant, le rôle précis des circuits intracorticaux inhibiteurs dans l'homéoplasticité et les mécanismes neurophysiologiques sous-jacents demeurent à déterminer (Fox et al., 2017; Karabanov et al., 2015), tout comme les mécanismes neurophysiologiques qui sous-tendraient les effets délétères du polymorphisme Val66Met dans cette interaction.

En somme, il est possible d'envisager qu'une modulation réduite de la SICI dépendante de l'activité en M1 en présence du polymorphisme Val66Met puisse interférer avec la plasticité synaptique en condition d'apprentissage moteur selon les modèles Hebbien et homéostatique, ce qui pourrait ultimement être reflété par un potentiel de réorganisation des cartes corticomotrices moindres en M1 chez les individus porteurs du polymorphisme Val66Met. En effet, les données disponibles supportent une association entre la SICI et la plasticité synaptique

Hebbienne et homéostatique, qu'il s'agisse, respectivement, d'une contribution à l'induction de la PLT ou au maintien de l'équilibre de la force pré- et post-synaptique. Ces deux modèles de plasticité synaptique fonctionnelle interagissent par ailleurs avec la plasticité neuronale structurelle dépendante de l'activité qui régit la synaptogénèse et d'autres aspects anatomiques dans le cortex moteur, tels que la croissance et le nombre de connexions dendritiques et la densité des fibres axonales (Alvarez & Sabatini, 2007; Butz, Wörgötter, & van Ooyen, 2009; Fu & Zuo, 2011). Ainsi, l'altération de la plasticité synaptique par le biais d'une modulation réduite dépendante de l'activité de la SICI en M1 bilatéral pourrait également se répercuter sur le plan de la plasticité structurelle. En accord avec cette hypothèse, des altérations structurelles ont été associées au polymorphisme Val66Met du gène BDNF, notamment une atrophie constitutive des dendrites et des neurones pyramidaux de la couche V du cortex préfrontal (Liu et al., 2012), des volumes hippocampiques moindres (Bueller et al., 2006; Frodl et al., 2007; Pezawas et al., 2004; Szeszko et al., 2005), et la réduction des volumes de matière grise dans les régions temporales et occipitales (Ho et al., 2006). Afin de tester cette hypothèse, il serait utile d'étudier l'association entre la modulation de la SICI et la réorganisation des cartes corticomotrices en M1 en condition d'apprentissage moteur et de tenter d'observer si toute relation potentielle entre ces deux phénomènes pourrait être modulée par le génotype du BDNF. Par ailleurs, l'interaction entre le polymorphisme Val66Met du gène BDNF et la SICI porte à questionner la présence d'un effet du polymorphisme sur la plasticité synaptique inhibitrice liée à l'activité des récepteurs GABA-B prenant effet sur des intervalles de temps prolongés (Ziemann et al., 2015).

4.1.3 IHI

Une implication potentielle du polymorphisme Val66Met du gène BDNF sur l'IHI demeure à investiguer. Dans l'étude 2 du présent ouvrage, la pratique sensorimotrice bimanuelle n'a pas permis d'induire des changements en IHI chez les participants Val66Val et Val66Met. Cette absence de modulation de l'IHI en condition de pratique bimanuelle contrastait avec l'observation d'une diminution de l'IHI provenant du M1 de l'hémisphère gauche vers le M1 opposé associée à la pratique unimanuelle avec la main dominante, un effet également observé

dans des expériences précédentes portant sur le transfert intermanuel de l'apprentissage sensorimoteur et procédural (Camus et al. 2009; Hortobagyi et al. 2011; M. A. Perez et al. 2007; Perez & Cohen 2008). Tel que discuté dans l'étude 2, cette absence d'effet modulateur de l'IHI était possiblement attribuable aux interactions interhémisphériques bidirectionnelles complexes entre les deux M1 ayant lieu lors de la pratique bimanuelle, ces dernières pouvant d'ailleurs être évoquées par la SMTr en M1 ou la pratique motrice unilatérale (Nelson, Hoque, Gunraj, Ni, & Chen, 2009; Pal et al., 2005; Sattler, Dickler, Michaud, & Simonetta-Moreau, 2012; Tazoe, Endoh, Kitamura, & Ogata, 2014). À la lumière de ces résultats, il est tout de même possible de proposer des pistes alternatives afin d'élucider les liens potentiels entre le polymorphisme Val66Met du gène BDNF et l'IHI. Cette entreprise conserve sa pertinence puisque l'IHI s'opère du moins en partie par les projections glutamatergiques transcalleuses sur les tracts des neurones pyramidaux par l'entremise des interneurons GABA-ergiques (Chen, 2004; Di Lazzaro et al., 1999; Ferbert et al., 1992; Meyer et al., 1995), et que le polymorphisme Val66Met a été associé à une diminution de la neurotransmission glutamatergique et GABA-ergique (Ninan et al., 2010; Patwell et al., 2012), ainsi qu'à l'altération de l'anisotropie fonctionnelle et des microstructures des fibres du corps calleux (Carballedo et al., 2012; Kennedy et al., 2009).

Dans un premier temps, il serait possible d'estimer l'impact du polymorphisme Val66Met sur la force de l'IHI qu'exerce l'hémisphère controlatéral à la main en action sur l'hémisphère opposé au repos durant les contractions musculaires isométriques ou balistiques unilatérales (Ferbart et al., 1992; Hinder et al., 2010; Perez & Cohen, 2008; Talellet al., 2008; Vercauteren et al., 2008). En effet, les contractions musculaires unilatérales peuvent avoir un effet net facilitateur sur l'excitabilité corticospinale dans la représentation homotopique du muscle activé en M1 ipsilatéral, particulièrement lors de contractions musculaires de fortes intensités (Hess et al., 1986; Muellbacher et al., 2000; Perez et al., 2008). Parallèlement, il a été démontré que, en accord avec l'hypothèse de compétition interhémisphérique, la force de l'IHI sur l'hémisphère cible est accrue en présence de contractions isométriques ou balistiques de plus fortes intensités, possiblement dans le but d'inhiber l'activité électromyographique miroir émanant de cet hémisphère (Ferbart et al., 1992; Hinder et al., 2010; Kobayashi et al., 2010; Perez et al., 2008; Reis et al., 2008). Ainsi, en situation de mesure de l'IHI durant les contractions musculaires isométriques ou balistiques, un effet potentiel du polymorphisme

Val66Met du gène BDNF sur l'IHI pourrait se traduire par une IHI de plus faible intensité dans l'hémisphère ipsilatéral au muscle contracté, ou encore par une réduction de l'accroissement de l'IHI relatif à la force de contraction musculaire. Cependant, si l'hypothèse d'un effet sélectif du polymorphisme Val66Met sur la modulation de la plasticité synaptique dépendante de l'activité était avérée (voir la discussion sur la SICI), il serait davantage probable de relever une incidence du polymorphisme Val66Met sur la modulation de l'IHI en situation d'apprentissage moteur et de transfert intermanuel, où des études ont montré une réduction significative de l'IHI provenant du M1 controlatéral à la main entraînée suivant la période d'entraînement (Camus et al., 2009; Hortobagyi et al., 2011; M. A. Perez et al., 2007). Un indice supplémentaire à l'appui de cette hypothèse implique l'interaction entre la SICI et l'IHI dans l'hémisphère de conditionnement. Spécifiquement, l'induction de la SICI dans l'hémisphère duquel provient l'IHI diminue l'intensité de l'IHI dans l'hémisphère cible (Lee, Gunraj, & Chen, 2007). Dans le même ordre d'idée, l'absence de différence quant aux niveaux de base de SICI en M1 entre les sujets Val66Met et Val66Val pourrait suggérer des niveaux de base d'IHI comparables lors de contractions musculaires simples.

4.2 Polymorphisme Val66Met et apprentissage moteur

Les résultats des études 1 et 2 du présent ouvrage suggèrent des performances comparables en apprentissage moteur procédural et de composantes sensorimotrices cinétiques et dynamiques entre les sujets droitiers portant les variantes Val66Val et Val66Met du gène BDNF. Spécifiquement, lors des deux séances d'évaluation de la première étude, les participants Val66Val et Val66Met ont montré une amélioration des temps de réaction sur la séquence entraînée avec la main dominante par rapport à une séquence aléatoire, et ce sans distinction entre les groupes. De plus, la séquence apprise avec la main dominante fut retenue une semaine plus tard chez les sujets Val66Val et Val66Met, et les deux groupes ont montré un apprentissage procédural accru avec la main dominante lors de la deuxième séance d'entraînement par rapport à la première. En somme, ces résultats appuient l'absence de différence en apprentissage moteur procédural observée entre ces deux groupes en une seule séance d'entraînement en SRTT par

Freundlieb et al. (2012), en plus d'indiquer une équivalence des mécanismes de rétention et de consolidation d'une séquence motrice apprise. Dans la deuxième étude, les performances pré-entraînement en vitesse de contraction motrice, en précision de force de préhension ou en dextérité manuelle fine ne différaient pas entre les sujets Val66Val et Val66Met, et des améliorations ont été constatées avec les deux mains dans ces deux groupes génétiques. Encore une fois, ces résultats confirment les observations d'études antérieures portant sur l'apprentissage unimanuel sensorimoteur, cinétique et dynamique, notamment celles ayant fait usage de tâches similaires à celles employées dans l'étude 2 (Cirillo et al., 2012; Kleim et al., 2006; Li Voti et al., 2011; McHughen et al., 2011; McHughen et al., 2010), tout en étendant cette conclusion à la main gauche non dominante.

À notre connaissance, deux études ont montré un effet délétère du polymorphisme Val66Met sur l'apprentissage et la rétention d'habiletés visuomotrices (Fritsch et al., 2010; McHughen et al., 2010). Dans le premier cas (McHughen et al., 2010), l'entraînement moteur, qui s'apparentait à une simulation de conduite automobile et dont le but était de compléter quinze tours de piste en faisant le moins d'erreurs possible, était qualifié de complexe puisqu'il impliquait un ensemble de fonctions cognitives, dont l'attention, les habiletés visuospatiales et la mémoire. Dans la même veine, la tâche de la seconde étude impliquait de naviguer un curseur représenté visuellement à l'écran d'ordinateur, au travers d'obstacles présentés en séquence répétée, en ajustant la force de préhension isométrique des muscles de l'index et du pouce (Fritsch et al., 2010). La mesure de performance motrice comprenait le nombre d'erreurs de déviation et les temps d'exécution pour réaliser la séquence entière. Même s'il ne l'est pas directement explicité dans l'étude en question, il serait possible d'envisager que cette seconde tâche motrice implique également d'autres composantes cognitives, visuospatiales, de mémoire et des fonctions attentionnelles. Or, si les deux études divergent quant à la présence de différence de niveau de base de la performance motrice entre les sujets Val66Met et Val66Val, dans les deux cas, les sujets Val66Met ont montré une performance réduite au fil des essais et sur plusieurs séances, ce qui suggère à tout le moins un impact du polymorphisme sur l'apprentissage moteur complexe à long terme. Malgré ces rapprochements, le rôle précis du polymorphisme Val66Met du gène BDNF dans l'apprentissage et la rétention d'habiletés visuomotrices complexe demeure nébuleux. En effet, les données disponibles, incluant les

résultats des deux études du présent ouvrage, tendent à infirmer un effet du polymorphisme Val66Met sur les composantes motrices de base et sur leur apprentissage à court terme, soient la motricité procédurale et le contrôle sensorimoteur cinétique et dynamique, isométrique ou balistique (Cirillo et al., 2012; Freundlieb et al., 2012; Kleim et al., 2006; Li Voti et al., 2011; McHughen et al., 2011; McHughen et al., 2010). Cirillo et al. (2012) ont également comparé les performances sensorimotrices des sujets Val66Val et Val66Met sur une seule séance en utilisant une tâche manuelle balistique simple et une tâche visuomotrice complexe, et aucune différence n'était obtenue entre les groupes génétiques, ni aux niveaux de base, ni en apprentissage à court-terme. En outre, bien que les performances d'apprentissage à long terme et la rétention d'habiletés sensorimotrices demeurent à investiguer, les résultats de l'étude 1 de cet ouvrage supportent l'absence d'un effet du polymorphisme sur l'apprentissage à long terme et la rétention d'une séquence manuelle avec la main dominante chez les individus droitiers.

En somme, ces observations pourraient indiquer un effet spécifique du polymorphisme du gène BDNF sur les mécanismes de rétention et d'apprentissage moteur à long terme, par opposition à l'apprentissage à court terme sur une seule séance, en interaction avec le degré de complexité de la tâche. Cette hypothèse s'allie, sur le plan neurophysiologique, à l'altération de la plasticité synaptique dépendante de l'activité en M1, notamment une modulation réduite des cartes corticomotrices et de la SICI (Kleim et al., 2006; McHughen et al., 2011; étude 2), soient deux phénomènes couramment liés à l'apprentissage moteur (Adkins et al., 2006; Camus, et al., 2009; Cirillo et al., 2011; Classen et al., 1998; Coxon et al., 2014; Floyer-Lea et al., 2006; Kleim et al., 2002; Pascual-Leone et al., 1995; Perez et al., 2007; Rioult-Pedotti et al., 1998; Sanes & Donoghue 2000). Malgré les liens apparents entre les dimensions neurophysiologiques et comportementales de l'apprentissage moteur, l'explication précise du déficit en apprentissage moteur complexe et à long terme relevé chez les sujets Val66Met par le biais des données neurophysiologiques disponibles demeure incertaine. Spécifiquement, l'hypothèse d'un rôle de la complexité de la tâche dans la diminution des habiletés d'apprentissage complexe à long terme pourrait s'apparenter à l'altération de l'excitabilité corticospinale relevée en M1 dans le cadre d'une tâche visuomotrice complexe, cette dernière n'étant pas présente lors de la pratique de mouvements balistiques simples (Cirillo et al., 2012). Dans le même ordre d'idée, il pourrait être postulé que le déficit d'excitabilité corticospinale en M1, présent à court terme chez les

porteurs du polymorphisme Val66Met, interfère de façon cumulative sur le long terme avec la plasticité synaptique qui sous-tend les apprentissages visuomoteurs complexes. Alternativement, ce lien pourrait être indirect puisque la modulation moindre de la SICI (étude 2) ou de l'amplitude des PEM lors de la pratique d'une tâche visuomotrice complexe (Cirillo et al., 2012) sont relevées en M1 chez les sujets Val66Met malgré l'absence de différence sur le plan comportemental (voir aussi : Li Voti et al., 2011). Une autre difficulté provient de la divergence des décours temporels des processus neurophysiologiques et comportementaux, qui semblent suivre des patrons inverses. En effet, la réorganisation réduite des cartes corticomotrices dans la représentation du muscle entraîné en M1 chez les sujets Val66Met est observable après une seule séance d'entraînement (Kleim et al., 2006; McHughen et al., 2011), et l'écart entre les individus Val66Val et Val66Met serait résorbé avec l'entraînement répété sur plusieurs séances (McHghen et al., 2011). Afin d'expliquer ces résultats, il a été postulé que l'activation répétée des neurones qui synthétisent et qui sécrètent le BDNF par le biais de la pratique motrice sur plusieurs séances permettrait de compenser la réduction partielle à court terme de la sécrétion du BDNF chez les sujets Val66Met, au même titre que la sur-régulation du BDNF par le biais de l'administration de BDNF exogène (Pattwell et al., 2012; Simmons et al., 2009), ce qui résulterait en une régularisation des aires corticomotrices en M1 au même niveau que les sujets Val66Val (cf. section : *Excitabilité corticospinale*; McHughen et al., 2011). Or, si ce postulat s'avérait, il pourrait être attendu que l'écart constaté sur le plan de l'apprentissage à long terme entre les participants Val66Val et Val66Met se réduise au fil des entraînements, ce qui ne semble pas être le cas dans les données disponibles. À noter toutefois qu'il n'est pas exclu qu'un entraînement moteur davantage intensif, sur plus de séances, permette éventuellement l'atteinte d'une équivalence sur le plan des performances motrices complexes entre les sujets Val66Val et Val66Met. Finalement, l'implication d'un effet potentiel du polymorphisme Val66Met sur les fonctions cognitives extra motrices, présumées en jeu dans les tâches visuomotrices complexes, pour expliquer l'altération de l'apprentissage moteur à long terme serait aussi controversé considérant les résultats mitigés obtenus à l'évaluation de plusieurs sphères cognitives (Chaieb et al., 2014; Kleim et al., 2006). Quoiqu'il en soit, des patrons d'activité cérébrale divergents ont été recensés en IRMf durant la pratique de mouvements manuels balistiques entre les sujets Val66Val et Val66Met dans des régions telles que le gyrus temporal supérieur et le cortex frontal médian, en plus des régions sensorimotrices

(McHughen et al., 2010), ce qui ne permet pas d'exclure un rôle potentiel de ces régions dans la compréhension du lien entre le polymorphisme Val66Met et l'altération de l'apprentissage moteur à long terme. Un protocole expérimental permettant de comparer directement les performances en apprentissage moteur simple et complexe entre les sujets Val66Val et Val66Met réparti sur plusieurs séances, et la mesure systématique des substrats neurophysiologiques en M1 controlatéral à la main entraînée, soient les aires corticomotrices et la SICI, pourrait fournir des indices additionnels pour vérifier ces hypothèses.

4.3 Polymorphisme Val66Met et transfert intermanuel

Le polymorphisme Val66Met du gène BDNF a été associé à l'altération du transfert intermanuel à court terme de l'apprentissage procédural dans l'étude 1, de la main droite dominante entraînée vers la main gauche non-dominante, non-entraînée. Les résultats de cette étude suggéraient l'absence de transfert intermanuel après une seule séance d'entraînement chez les participants Val66Met, par opposition aux participants Val66Val qui ont montré une amélioration des temps de réaction avec la main gauche sur la séquence apprise avec la main droite. De plus, la pratique répétée sur une seconde séance a permis d'atteindre l'équivalence en transfert intermanuel procédural entre les deux groupes, appuyant ainsi l'hypothèse discutée précédemment d'un impact d'une sécrétion réduite dépendante de l'activité à court terme du BDNF, qui serait compensée par la stimulation répétée sur plusieurs séances d'entraînement (McHughen et al., 2011). L'effet potentiel de la complexité de la tâche visuomotrice sur l'apprentissage à long terme chez les individus porteurs du polymorphisme Val66Met porte à questionner la possibilité d'une telle interaction sur le plan du transfert intermanuel, à savoir si la pratique répétée aurait aussi permis de compenser les effets délétères du polymorphisme sur le transfert intermanuel d'habiletés visuomotrices complexes. Toutefois, contrairement à la mesure d'apprentissage procédural avec la main dominante, la quantité de transfert intermanuel ne différait pas d'une session à l'autre chez les sujets Val66Val. De plus, l'altération du transfert intermanuel à court terme chez les sujets Val66Met était relevée en absence de différence sur le plan de l'apprentissage séquentiel avec la main dominante. Ainsi, ces deux observations supportent une

dissociation entre les mécanismes d'apprentissage et de transfert intermanuel procédural, en plus de suggérer un impact différentiel du polymorphisme Val66Met sur ces mécanismes. La question demeure donc de clarifier les mécanismes neurophysiologiques qui sous-tendent le transfert intermanuel de l'apprentissage moteur et l'interaction potentielle avec le polymorphisme Val66Met du gène BDNF.

Dans un premier temps, de simples contractions musculaires balistiques unilatérales peuvent induire la plasticité synaptique dans le M1 ipsilatéral à la main activée. Ces modifications se traduisent par une augmentation de l'excitabilité corticospinale et une diminution de la SICI, ce qui suppose une contribution des mécanismes supraspinaux, voire intracorticaux, dans la modulation de l'excitabilité corticospinale en M1 ipsilatéral à la main activée (Hess et al., 1986; Muellbacher et al., 2000; Perez et al., 2008). Or, qu'il s'agisse de transfert intermanuel sensorimoteur ou procédural, des études antérieures ont démontré que la pratique manuelle unilatérale engendrait des gains de performance avec la main non entraînée survenant de façon parallèle à une augmentation de l'amplitude des PEM et à une réduction de la SICI dans le M1 ipsilatéral (Camus et al., 2009 ; Carroll et al., 2008; Lee et al., 2010; Perez et al., 2007 ; M. A. Perez & Cohen, 2008; Hortobagyi et al., 2011). De surcroît, l'activité neurophysiologique en M1 ipsilatéral pourrait être associée au transfert intermanuel de l'apprentissage sensorimoteur puisque la perturbation de l'activité neurophysiologique en M1 ipsilatéral par le biais de la SMTr réduit les gains en performance motrice balistique simple avec la main non entraînée (Lee et al., 2010). Cependant, ces mêmes études n'ont pas relevé de corrélation entre la modulation de l'excitabilité corticospinale et de la SICI en M1 ipsilatéral et les gains de performance sensorimotrice ou procédurale avec la main non entraînée (Carroll et al., 2008; Hortobagyi et al., 2011 ; Muellbacher et al., 2001 ; Perez et al., 2007). Ainsi, l'altération de la modulation dépendante de l'activité de la SICI en M1 relevée à l'étude 2 chez les sujets Val66Met peut sembler, à prime abord, se porter comme contributeur potentiel au déficit de transfert intermanuel de l'apprentissage procédural à court terme dans cette population. Toutefois, l'absence de lien direct entre ces deux phénomènes impose une réserve quant aux interprétations possibles.

Une seconde avenue explicative concerne le rôle des communications interhémisphériques et de l'IHI dans le transfert intermanuel de l'apprentissage. En effet, les interactions interhémisphériques entre les deux M1 s'opèrent en partie par les projections glutamatergiques des fibres du corps calleux sur les interneurons GABA-ergiques dans l'hémisphère controlatéral (Ferber et al. 1992; Kobayashi et al., 2003 ; Kobayashi et al., 2004; Nelson et al. 2009; Ni et al., 2009; Ragert et al. 2009 ; Reis et al., 2009). Les expériences portant sur le transfert intermanuel de l'apprentissage de mouvements balistiques simples à faible intensité (Hortobagyi et al., 2011 ; Koeneke et al., 2009) et procédural (Camus et al., 2009; Perez et al., 2007) ont démontré une diminution de l'IHI provenant du M1 controlatéral à la main entraînée vers le M1 opposé non-entraîné. Or, si la réduction de l'IHI corrélait avec les gains de performance en transfert intermanuel sensorimoteur, c'est-à-dire, de contractions balistiques simples ou de temps de réaction dans les séquences aléatoires de la SRTT (Hortobagyi et al., 2011; M. A. Perez et al., 2007), Perez et al. (2007) ont mis en lumière l'absence de corrélation entre la modulation de l'IHI vers le M1 ipsilatéral à la main entraînée et le transfert intermanuel procédural, soit de la séquence apprise avec la main dominante. En effet, le transfert intermanuel procédural pourrait impliquer davantage les régions motrices de haut niveau comparativement aux composantes sensorimotrices simples, dont l'aire motrice supplémentaire, le cortex prémoteur, l'aire motrice cingulaire (sur la surface médiale du gyrus cingulaire), et d'autres structures comme le cortex pariétal inférieur rostral et les noyaux gris centraux (Bischoff-Grethe, Goedert, Willingham, & Grafton, 2004; Scott T. Grafton, Hazeltine, & Ivry, 1998; Halsband & Lange, 2006). Ensemble, ces structures seraient associées au stockage de l'information procédurale, à la programmation motrice et au traitement des rétroactions sensorimotrices (Bischoff-Grethe et al., 2004; Scott T. Grafton et al., 1998; Haaland, Elsinger, Mayer, Durgerian, & Rao, 2004; Halsband & Lange, 2006). L'implication de ces structures serait d'ailleurs accrue en fonction de la complexité de la séquence à apprendre, comparativement au cortex sensorimoteur qui serait activé de façon équivalente dans le cas de séquences simples et complexes (Halland et al., 2004). Les aires motrices de haut niveau des deux hémisphères interagissent avec M1 en partie par le biais des connexions transcalleuses inhibitrices (Fiori et al., 2017; Hinder, Fujiyama, & Summers, 2012; Reis et al., 2008). Par exemple, il est possible d'inhiber l'excitabilité corticospinale en M1 par la stimulation pairée du cortex prémoteur ou de l'aire motrice supplémentaire de l'hémisphère controlatéral à des

latences courtes, de 8 à 10 ms (Mochizuki, Huang, & Rothwell, 2004), et longues, de 40 à 150 ms (Fiori et al., 2017), et l'IHI entre le cortex prémoteur dorsoléral et le M1 controlatéral peut être modulée par l'activité motrice (Hinder & Fujiyama, 2012). De plus, le transfert intermanuel procédural serait réduit chez des patients souffrant de la sclérose en plaques qui présentent des altérations du corps calleux (Bonzano et al., 2011). Or, chez ces patients, le degré de transfert intermanuel procédural corrèle avec la sévérité de l'atteinte du corps calleux et non pas avec l'atteinte aux fascicules intrahémisphériques, ce qui suggère un rôle spécifique des interactions interhémisphériques dans le transfert intermanuel procédural. Ainsi, il pourrait être proposé que l'altération du transfert intermanuel procédural à court terme chez les individus porteurs du polymorphisme Val66Met soit en partie attribuable à un effet du polymorphisme sur les interactions interhémisphériques entre les régions motrices de haut niveau et M1. En revanche, une altération potentielle de l'IHI entre les deux M1 chez les sujets Val66Met pourrait se répercuter, sur le plan comportemental, plus particulièrement sur les composantes sensorimotrices cinétiques et dynamiques.

L'implication de différents mécanismes interhémisphériques qui sous-tendent le transfert intermanuel des composantes sensorimotrices et procédurales serait tout à fait envisageable considérant la présence d'une dissociation, initialement proposée par Saltzman (1979) et Hollerbach (1990), entre le transfert des processus de haut niveau (e.g. planification, anticipation, mémoire visuomotrice) et les mécanismes sensorimoteurs de base (p. ex. adaptation sensorimotrice et dynamique) dans les tâches de précision de force de préhension. En accord avec ce modèle, plusieurs études ont démontré que l'effet du transfert intermanuel de la précision de force de préhension en contexte de soulèvement d'objets dépendait en partie de la représentation mnésique sensorimotrice formée lors de la pratique unilatérale (Chang, Flanagan, & Goodale, 2008; Flanagan, King, Wolpert, & Johansson, 2001; Liang et al., 2007; Parikh & Cole, 2011, 2013). Cette dissociation serait également reflétée sur le plan neuroanatomique puisque les mouvements balistiques simples recrutent principalement M1, le cortex prémoteur, l'aire motrice associative et le cervelet (Mima et al., 1999; Sadato, Campbell, Ibanez, Deiber, & Hallett, 1996), tandis que les épreuves de précision de force de préhension en contexte de soulèvement d'objet comptent de surcroît les réseaux pariéaux-frontaux qui sous-tendent la planification motrice et d'autres composantes explicites telles que la mémoire de

travail (Davare, Kraskov, Rothwell, & Lemon, 2011; Davare, Rothwell, & Lemon, 2010; Liang et al., 2008; Liang et al., 2007). De plus, le transfert intermanuel de la précision de force de préhension en contexte de soulèvement d'objet est mieux préservée avec le vieillissement comparativement au transfert intermanuel des composantes sensorimotrices balistiques, une distinction qui serait probablement associée aux patrons d'altérations structurelles et fonctionnelles du corps calleux dans le vieillissement (Boudrias et al., 2012; Frederiksen, 2013; Graziadio, Nazarpour, Gretenkord, Jackson, & Eyre, 2015; M. R. Hinder, Schmidt, Garry, Carroll, & Summers, 2011; M. R. Hinder et al., 2010; Parikh & Cole, 2013; Talelli et al., 2008). Or, la notion d'une dissociation entre le transfert intermanuel d'apprentissages comprenant des composantes explicites de haut niveau et les composantes sensorimotrices de base soulèvent la question d'un impact potentiel du caractère implicite ou explicite de la tâche sur le déficit de transfert intermanuel procédural relevé chez les participants Val66Met à l'étude 1. En effet, la majorité des participants Val66Val et Val66Met étaient conscients de la séquence pratiquée à l'issue de la seconde séance d'entraînement à la SRTT et, incidemment, les deux groupes génétiques y ont montré des performances en transfert intermanuel procédural équivalents. En effet, à mesure qu'elle devient explicite, la production de la séquence apprise recrute davantage le cortex préfrontal, associé à la planification consciente et à la mémoire de travail explicite, en plus des aires sensorimotrices et motrices de haut niveau (Halsband & Lange, 2006; R.J. Nudo, 2008; Wise & Willingham, 2009). Ainsi, il pourrait être proposé que le polymorphisme Val66Met du gène BDNF comporte des effets délétères sur le transfert intermanuel d'une séquence implicite, sous-tendu entre-autres par les aires motrices de haut niveau, et que cet effet délétère soit compensé par le recrutement d'aires préfrontales lorsque la séquence devient explicite. Toutefois, l'absence d'un impact du polymorphisme sur le plan de l'apprentissage procédural, implicite ou explicite, tendrait à cibler les interactions interhémisphériques entre ces régions dans le cas du transfert intermanuel. De surcroît, le transfert intermanuel procédural explicite corrèle avec l'intégrité du corps calleux et non pas avec celle des fascicules intrahémisphériques (Bonzano et al., 2004), ce qui suggère un rôle prépondérant des interactions interhémisphériques dans le déficit de transfert intermanuel procédural chez les individus porteurs du polymorphisme Val66Met du gène BDNF.

En résumé, le déficit de transfert intermanuel procédural chez les sujets Val66Met pourrait s'observer lors de la pratique d'une séquence motrice implicite en lien avec une atteinte potentielle des connexions interhémisphériques entre les régions impliquées. La pratique répétée pourrait compenser ce déficit selon deux mécanismes seuls ou en interaction, soient le recrutement d'aires préfrontales en condition explicite ou la régulation d'une sécrétion réduite dépendante de l'activité du BDNF par la stimulation répétée. De plus, le degré de complexité de la tâche pourrait contrevenir à cette compensation sur le long terme. Par ailleurs, l'impact d'une sous-modulation dépendante de l'activité de l'excitabilité corticospinale ou de la SICI sur le déficit de transfert intermanuel procédural chez les sujets Val66Met en M1 demeure à ce jour incertain. Afin d'éclaircir ces hypothèses, il serait souhaitable d'une part de tester l'effet potentiel du polymorphisme Val66Met sur le transfert intermanuel sensorimoteur à partir de mouvements balistiques simples tels que la vitesse ou l'accélération de contraction motrice (Hortobagyi et al., 2011 ; Koeneke et al., 2009 ; Koeneke et al., 2006). Dans ces conditions, il serait pertinent de comparer la modulation de l'IHI entre les deux M1 chez les sujets Val66Val et Val66Met, en plus des mesures d'excitabilité corticospinale et de la SICI en M1 bilatéral. Par ailleurs, plusieurs séances d'entraînement seraient envisageables non seulement pour maximiser le potentiel de gains de performance avec la main non entraînée mais aussi pour comparer le décours de performance sur une épreuve balistique simple entre les sujets Val66Val et Val66Met. D'autre part, il serait possible de comparer les performances en transfert intermanuel de ces deux groupes sur des tâches motrices impliquant des fonctions de haut niveau sur plusieurs séances d'entraînement, par exemple en SRTT et en précision de force de préhension en contexte de soulèvement d'objet, et de mesurer l'IHI entre les aires motrices associatives et M1 controlatéral, particulièrement de l'hémisphère controlatéral à la main entraînée vers l'hémisphère opposé.

4.4 Implications théoriques

Le polymorphisme Val66Met du gène BDNF interfère avec la sécrétion dépendante de l'activité du BDNF, altérant de fait la disponibilité du BDNF dans l'espace synaptique ou dans les dendrites neuronales (Z.-Y. Chen et al., 2004; Z. Y. Chen et al., 2005; Z. Y. Chen et al., 2006; Egan et al., 2003). En accord avec le rôle du BDNF dans la plasticité synaptique, la croissance et la morphologie dendritique et les mécanismes de survie cellulaire (Carvalho et al., 2008; Park & Poo, 2013; Xiong et al., 2002), le polymorphisme Val66Met du gène BDNF est associé à une réduction de la neurotransmission glutamatergique et GABA-ergique (Ninan et al., 2010; Patwell et al., 2012), à une synaptogénèse altérée (Liu et al., 2012), et à des différences morphologiques et structurelles dans des régions cérébrales distinctes, telles que l'hippocampe, le cortex préfrontal dorsolatéral, les noyaux caudés, les régions temporales et occipitales, et les microstructures du corps calleux (Bueller et al., 2006; Carballedo et al., 2012; Frodl et al., 2007; Ho et al., 2006 ; Kennedy et al., 2009 ; Pezawas et al., 2004; Szeszko et al., 2005).

En ce qui a trait au système moteur, des études antérieures ont soutenu la présence d'une modulation réduite de l'excitabilité corticospinale et des aires corticomotrices en M1, d'un déficit d'apprentissage et de rétention d'habiletés visuomotrices complexes avec la main dominante, et d'une altération de l'homéoplasticité en M1 chez les individus porteurs du polymorphisme Val66met (Cirillo et al., 2012; Chaieb et al., 2014; Kleim et al., 2006; McHughen et al., 2010; 2011). Nos travaux supportent, d'une part, une altération bilatérale de la plasticité synaptique dépendante de l'activité en M1 par le biais d'une modulation réduite des mécanismes inhibiteurs intracorticaux GABA-ergiques et, d'autre part, une atteinte probable des circuits interhémisphériques qui sous-tendent le transfert intermanuel procédural. Or, l'altération de la plasticité synaptique en M1 associée au polymorphisme Val66Met du gène BDNF pourrait interférer avec l'équilibre de l'activité inhibitrice et excitatrice considérée comme centrale au développement cérébral durant les périodes critiques (Baroncelli et al., 2011). Par exemple, des délais de maturation du cortex visuel sont retrouvés chez le rat en lien avec une diminution de l'innervation GABA-ergique et de l'efficacité de l'inhibition synaptique entraînée par la suppression d'un transcritteur du gène BDNF (Abidin et al., 2008; Kaneko & Stryker, 2017; Lessmann et al., 2003). En outre, l'équilibre homéostatique de la plasticité synaptique excitatrice et inhibitrice est associé à la plasticité structurelle des neurones du cortex

moteur régissant entre autres la synaptogénèse, la croissance et les connexions dendritiques et la densité des fibres axonales (Alvarez & Sabatini, 2007; Butz et al., 2009; Fu & Zuo, 2011). Cette dernière forme de plasticité n'est pas sans rappeler la synaptogénèse et la solidification des connexions horizontales qui supportent la réorganisation des cartes corticomotrices en M1 lors de l'apprentissage moteur (Adkins et al., 2006; Classen 1998; Kleim et al., 2002; Pascual-Leone, 1995 ; Rioult-Pedoti 1998; Sanes & Donoghue, 2000). Ainsi, il pourrait être postulé que l'altération des circuits inhibiteurs intracorticaux GABA-ergique associée au polymorphisme Val66Met puisse interférer avec ces mécanismes et contribuer par le fait même au déficit d'apprentissage et de rétention d'habiletés visuomotrices complexes.

L'altération de l'équilibre des forces inhibitrices et excitatrices relevé chez les participants Val66Met pourrait d'ailleurs se répercuter dans bon nombre de désordres neurologiques, neurodégénératifs et neuropsychiatriques dans lesquels des déséquilibres de l'activité inhibitrice et excitatrice semblent jouer un rôle central, dont les accidents cérébraux vasculaires, la dystonie, le syndrome de Rett, la sclérose amyotrophique latérale, la sclérose en plaques et la maladie de Parkinson (Allen, Watson, Shoemark, Barua, & Patel, 2013; Baroncelli et al., 2011). Par exemple, dans le cas des accidents vasculaires cérébraux, le polymorphisme Val66Met est associé à une modulation réduite de l'excitabilité corticospinale en M1 et à un déficit d'apprentissage moteur durant la phase chronique, ce qui serait considéré comme étant un facteur pronostic important (D. Y. Kim, Quinlan, Gramer, & Cramer, 2016; van der Vliet, Ribbers, Vandermeeren, Frens, & Selles, 2017). De plus, toujours dans la phase chronique, une modulation réduite de la SICI en M1 est liée à un déficit de la préparation du mouvement (Hummel et al., 2009). Dans le même ordre d'idées, une hypo activation des aires motrices primaires et associatives est relevée dans le cas de la sclérose amyotrophique latérale, en plus d'une altération des interactions interhémisphériques entre les deux M1 (Cosottini et al., 2012; Jelsone-Swain et al., 2010; Zhang et al., 2017). À l'inverse, une hyperexcitabilité des aires motrices est retrouvée dans la maladie de Parkinson (Ni, Bahl, Gunraj, Mazzella, & Chen, 2013) et dans la sclérose en plaques, qui serait jugée mal adaptée dans ce dernier cas (Peterson & Fling, 2018). Spécifiquement, une diminution significative de la SICI en M1 est observée chez les patients atteints de la maladie Parkinson en absence de médication comparativement à l'état

médicamenté, et cette régularisation de la SICI corrèle avec l'amélioration des symptômes moteurs parkinsoniens (Ni et al., 2013). D'ailleurs, l'hyperactivation des aires motrices corticales est associée à une perturbation de l'équilibre interhémisphérique dans ces deux troubles qui s'observe par une diminution de la force de l'IHI entre les deux M1 (Boroojerdi, Hungs, Mull, Topper, & Noth, 1998; Spagnolo et al., 2013; Naoyuki Takeuchi, Oouchida, & Izumi, 2012). Finalement, le polymorphisme Val66Met du gène BDNF serait environ deux fois plus prévalent chez les patients atteints de dystonie comparativement aux sujets sains ou aux patients atteints de la maladie de Parkinson (Cramer et al., 2010), et la restauration de la SICI en M1 par le biais de l'application de la SMTr sur le cortex prémoteur dorsal ipsilatéral est associée à une amélioration des performance motrices chez ces patients (Y.-Z. Huang, Rothwell, Lu, Wang, & Chen, 2010). En somme, bien qu'une interaction entre le polymorphisme Val66Met du gène BDNF et la plasticité synaptique qui s'exerce dans les régions motrices et les structures interhémisphérique puisse hypothétiquement moduler les manifestations neurophysiologiques impliqués dans ces différents troubles, la nature ou la direction de cet effet pourrait varier en fonction du trouble ou de la symptomatologie. En effet, la modulation réduite de la plasticité synaptique dépendante de l'activité pourrait également être perçue comme un agent stabilisateur de l'excitabilité corticale. Cet effet stabilisateur aurait des effets bénéfiques par exemple dans la récupération des fonctions cognitives et exécutives post traumatisme crânien cérébral (Barbey et al., 2014; Weaver, Chau, Portelli, & Grafman, 2012). Ainsi, l'hypothèse d'un effet stabilisateur protecteur du polymorphisme Val66Met pourrait être testée dans le cadre de troubles neurologiques ou neurodégénératif associés à une hyperexcitabilité des aires corticales motrices, telles que la sclérose en plaques ou la maladie de Parkinson. Suivant cette logique, à l'inverse, le polymorphisme Val66Met du gène BDNF pourrait se porter comme facteur de risque dans les désordres neurologiques associés à une hypo-activation des aires corticales motrices, par exemple en ce qui concerne la sclérose amyotrophique latérale. En outre, il serait aussi possible que les polymorphismes Val66Val et Val66Met du gène BDNF puissent contribuer à la récupération selon des mécanismes différents. Notamment, la récupération post accident vasculaire cérébral impliquerait davantage les structures sous-corticales chez les porteurs de la variante Val66Met, et les aires corticales chez les Val66Val (Di Pino et al., 2016).

4.5 Limites

Les études 1 et 2 du présent ouvrage comportent quelques limites. En premier lieu, le nombre de participants de chacun des groupes peut sembler limité, mais il est important de spécifier que le nombre de sujets Val66Met dans les deux études est comparable au nombre de participants Val66Met recrutés (7, 8, 11 et 12) dans les études antérieures portant sur le même sujet (Cheeran et al., 2008; Kleim et al., 2006; McHugen et al., 2010 ; McHughen et al., 2011). De surcroît, tel que discuté dans le présent ouvrage, les résultats obtenus s'accordent avec la littérature sur les effets du polymorphisme Val66Met sur la plasticité synaptique en M1 et sur l'apprentissage moteur. Malgré cela, la réplication des résultats actuels dans des études ultérieure est nécessaire. Autrement, le genre des participants pourrait modérer l'effet du polymorphisme Val66Met du gène BDNF sur la connectivité fonctionnelle et sur le flot sanguin cérébral à l'état de repos, ainsi que sur la coordination motrice (Smolders, Rijpkema, Franke, & Fernandez, 2012; Wei et al., 2012). Cependant, le faible nombre de participants masculins présentant la variante Val66Met disponibles dans les deux études a limité les comparaisons entre les genres. Par ailleurs, l'âge des participants pourrait également influencer les résultats des deux études et les inférences possibles quant aux populations d'âges variés, particulièrement chez les personnes âgées, puisque les différences entre les porteurs des polymorphismes Val66Met et Val66Val sur le plan de la plasticité corticale à court-terme et de l'apprentissage moteur semblent s'amoinrir dans le vieillissement (McHughen & Cramer, 2013). Ainsi, les conclusions du présent projet ne peuvent s'appliquer qu'aux individus âgés de 18 à 35 ans. De plus, les deux études concernaient uniquement les participants droitiers. Or, compte-tenu des différences cérébrales structurelles et fonctionnelles entre les droitiers et les gauchers (Amunts, Jancke, Mohlberg, Steinmetz, & Zilles, 2000; Hammond, 2002; Pool, Rehme, Fink, Eickhoff, & Grefkes, 2014), il serait possible d'entrevoir des divergences entre ces deux groupes quant à l'effet du polymorphisme Val66Met, par exemple sur le plan du transfert intermanuel. En outre, il serait tout à fait probable que les effets du polymorphisme Val66Met du gène BDNF sur l'apprentissage moteur, le transfert intermanuel et la plasticité synaptique qui les sous-tend soient influencés par d'autres gènes, par exemple le facteur génétique COMT qui modère l'effet du polymorphisme Val66Met sur la

plasticité corticale induite par la stimulation associative pairée (Witte et al., 2012). L'ensemble de ces considérations devraient être investiguées dans le cadre d'études ultérieures.

Bibliographie

- Abidin, I., Eysel, U. T., Lessmann, V., & Mittmann, T. (2008). Impaired GABAergic inhibition in the visual cortex of brain-derived neurotrophic factor heterozygous knockout mice. *J Physiol*, *586*(7), 1885-1901. doi: 10.1113/jphysiol.2007.148627
- Abraham, W. C. (2008). Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity. *Nat Rev Neurosci*, *9*(5), 387-387.
- Adkins, D. L., Boychuk, J., Remple, M. S., & Kleim, J. A. (2006). Motor training induces experience-specific patterns of plasticity across motor cortex and spinal cord. *J Appl Physiol* (1985), *101*(6), 1776-1782. doi: 10.1152/japplphysiol.00515.2006
- Allen, S. J., Watson, J. J., Shoemark, D. K., Barua, N. U., & Patel, N. K. (2013). GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration. *Pharmacology & Therapeutics*, *138*(2), 155-175. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.01.004>
- Almeida, R. D., Manadas, B. J., Melo, C. V., Gomes, J. R., Mendes, C. S., Graos, M. M., . . . Duarte, C. B. (2005). Neuroprotection by BDNF against glutamate-induced apoptotic cell death is mediated by ERK and PI3-kinase pathways. *Cell Death Differ*, *12*(10), 1329-1343. doi: 10.1038/sj.cdd.4401662
- Alvarez, V. A., & Sabatini, B. L. (2007). Anatomical and physiological plasticity of dendritic spines. *Annu Rev Neurosci*, *30*, 79-97. doi: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094222
- Amunts, K., Jancke, L., Mohlberg, H., Steinmetz, H., & Zilles, K. (2000). Interhemispheric asymmetry of the human motor cortex related to handedness and gender. *Neuropsychologia*, *38*(3), 304-312.
- Antal, A., Chaieb, L., Moliadze, V., Monte-Silva, K., Poreisz, C., Thirugnanasambandam, N., . . . Paulus, W. (2010). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms shape cortical plasticity in humans. *Brain Stimul*, *3*(4), 230-237. doi: 10.1016/j.brs.2009.12.003
- Aroniadou, V. A., & Keller, A. (1993). The patterns and synaptic properties of horizontal intracortical connections in the rat motor cortex. *J Neurophysiol*, *70*(4), 1553-1569.
- Artola, A., & Singer, W. (1987). Long-term potentiation and NMDA receptors in rat visual cortex. *Nature*, *330*(6149), 649-652.

- Asanuma, H., & Ward, J. E. (1971). Patterns of contraction of distal forelimb muscles produced by intracortical stimulation in cats. *Brain Res*, 27(1), 97-109.
- Barbey, A. K., Colom, R., Paul, E., Forbes, C., Krueger, F., Goldman, D., & Grafman, J. (2014). Preservation of general intelligence following traumatic brain injury: contributions of the Met66 brain-derived neurotrophic factor. *PLoS One*, 9(2), e88733. doi: 10.1371/journal.pone.0088733
- Baroncelli, L., Braschi, C., Spolidoro, M., Begenisic, T., Maffei, L., & Sale, A. (2011). Brain Plasticity and Disease: A Matter of Inhibition. *Neural Plasticity*, 2011, 286073. doi: 10.1155/2011/286073
- Bear, M. F. (2003). Bidirectional synaptic plasticity: from theory to reality. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 358(1432), 649-655. doi: 10.1098/rstb.2002.1255
- Beattie, E. C., Carroll, R. C., Yu, X., Morishita, W., Yasuda, H., von Zastrow, M., & Malenka, R. C. (2000). Regulation of AMPA receptor endocytosis by a signaling mechanism shared with LTD. *Nat Neurosci*, 3(12), 1291-1300. doi: 10.1038/81823
- Beaule, V., Tremblay, S., & Theoret, H. (2012). Interhemispheric control of unilateral movement. *Neural Plast*, 2012, 627816. doi: 10.1155/2012/627816
- Berardelli, A., Inghilleri, M., Rothwell, J. C., Romeo, S., Curra, A., Gilio, F., . . . Manfredi, M. (1998). Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp Brain Res*, 122(1), 79-84.
- Bienenstock, E. L., Cooper, L. N., & Munro, P. W. (1982). Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J Neurosci*, 2(1), 32-48.
- Bischoff-Grethe, A., Goedert, K. M., Willingham, D. T., & Grafton, S. T. (2004). Neural substrates of response-based sequence learning using fMRI. *J Cogn Neurosci*, 16(1), 127-138. doi: 10.1162/089892904322755610
- Bliss, T. V., & Collingridge, G. L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361(6407), 31-39. doi: 10.1038/361031a0
- Bliss, T. V., & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 232(2), 331-356.

- Bonzano, L., Tacchino, A., Roccatagliata, L., Sormani, M. P., Mancardi, G. L., & Bove, M. (2011). Impairment in explicit visuomotor sequence learning is related to loss of microstructural integrity of the corpus callosum in multiple sclerosis patients with minimal disability. *Neuroimage*, *57*(2), 495-501. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.04.037
- Boroojerdi, B., Hungs, M., Mull, M., Topper, R., & Noth, J. (1998). Interhemispheric inhibition in patients with multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *109*(3), 230-237.
- Boudrias, M. H., Goncalves, C. S., Penny, W. D., Park, C. H., Rossiter, H. E., Talelli, P., & Ward, N. S. (2012). Age-related changes in causal interactions between cortical motor regions during hand grip. *Neuroimage*, *59*(4), 3398-3405. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.025
- Bourne, J. N., & Harris, K. M. (2008). Balancing structure and function at hippocampal dendritic spines. *Annu Rev Neurosci*, *31*, 47-67. doi: 10.1146/annurev.neuro.31.060407.125646
- Brunet, A., Datta, S. R., & Greenberg, M. E. (2001). Transcription-dependent and -independent control of neuronal survival by the PI3K-Akt signaling pathway. *Curr Opin Neurobiol*, *11*(3), 297-305.
- Bueller, J. A., Aftab, M., Sen, S., Gomez-Hassan, D., Burmeister, M., & Zubieta, J. K. (2006). BDNF Val66Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects. *Biol Psychiatry*, *59*(9), 812-815. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.09.022
- Butefisch, C. M., Wessling, M., Netz, J., Seitz, R. J., & Homberg, V. (2008). Relationship between interhemispheric inhibition and motor cortex excitability in subacute stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair*, *22*(1), 4-21. doi: 10.1177/1545968307301769
- Butz, M., Wörgötter, F., & van Ooyen, A. (2009). Activity-dependent structural plasticity. *Brain Research Reviews*, *60*(2), 287-305. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.12.023>
- Caeyenberghs, K., Leemans, A., Coxon, J., Leunissen, I., Drijkoningen, D., Geurts, M., . . . Swinnen, S. P. (2011). Bimanual coordination and corpus callosum microstructure in young adults with traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *J Neurotrauma*, *28*(6), 897-913. doi: 10.1089/neu.2010.1721

- Caldeira, M. V., Melo, C. V., Pereira, D. B., Carvalho, R., Correia, S. S., Backos, D. S., . . . Duarte, C. B. (2007). Brain-derived neurotrophic factor regulates the expression and synaptic delivery of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor subunits in hippocampal neurons. *J Biol Chem*, *282*(17), 12619-12628. doi: 10.1074/jbc.M700607200
- Camus, M., Ragert, P., Vandermeeren, Y., & Cohen, L. G. (2009). Mechanisms controlling motor output to a transfer hand after learning a sequential pinch force skill with the opposite hand. *Clin Neurophysiol*, *120*(10), 1859-1865. doi: 10.1016/j.clinph.2009.08.013
- Carballedo, A., Amico, F., Ugwu, I., Fagan, A. J., Fahey, C., Morris, D., . . . Frodl, T. (2012). Reduced fractional anisotropy in the uncinate fasciculus in patients with major depression carrying the met-allele of the Val66Met brain-derived neurotrophic factor genotype. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *159B*(5), 537-548. doi: 10.1002/ajmg.b.32060
- Carroll, T. J., Lee, M., Hsu, M., & Sayde, J. (2008). Unilateral practice of a ballistic movement causes bilateral increases in performance and corticospinal excitability. *J Appl Physiol (1985)*, *104*(6), 1656-1664. doi: 10.1152/jappphysiol.01351.2007
- Carvalho, A. L., Caldeira, M. V., Santos, S. D., & Duarte, C. B. (2008). Role of the brain-derived neurotrophic factor at glutamatergic synapses. *Br J Pharmacol*, *153 Suppl 1*, S310-324. doi: 10.1038/sj.bjp.0707509
- Cathomas, F., Vogler, C., Euler-Sigmund, J. C., de Quervain, D. J., & Papassotiropoulos, A. (2010). Fine-mapping of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene supports an association of the Val66Met polymorphism with episodic memory. *Int J Neuropsychopharmacol*, *13*(8), 975-980. doi: 10.1017/s1461145710000519
- Chaieb, L., Antal, A., Ambrus, G. G., & Paulus, W. (2014). Brain-derived neurotrophic factor: its impact upon neuroplasticity and neuroplasticity inducing transcranial brain stimulation protocols. *Neurogenetics*, *15*(1), 1-11. doi: 10.1007/s10048-014-0393-1
- Chang, E. C., Flanagan, J. R., & Goodale, M. A. (2008). The intermanual transfer of anticipatory force control in precision grip lifting is not influenced by the perception of weight. *Exp Brain Res*, *185*(2), 319-329. doi: 10.1007/s00221-007-1156-0

- Chapman, C. A., Perez, Y., & Lacaille, J. C. (1998). Effects of GABA(A) inhibition on the expression of long-term potentiation in CA1 pyramidal cells are dependent on tetanization parameters. *Hippocampus*, 8(3), 289-298. doi: 10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:3<289::AID-HIPO10>3.0.CO;2-X
- Chase, C., & Seidler, R. (2008). Degree of handedness affects intermanual transfer of skill learning. *Exp Brain Res*, 190(3), 317-328. doi: 10.1007/s00221-008-1472-z
- Cheeran, B., Talelli, P., Mori, F., Koch, G., Suppa, A., Edwards, M., . . . Rothwell, J. C. (2008). A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *J Physiol*, 586(23), 5717-5725. doi: 10.1113/jphysiol.2008.159905
- Chen, P. E., & Wyllie, D. J. (2006). Pharmacological insights obtained from structure-function studies of ionotropic glutamate receptors. *Br J Pharmacol*, 147(8), 839-853. doi: 10.1038/sj.bjp.0706689
- Chen, R. (2004). Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res*, 154(1), 1-10. doi: 10.1007/s00221-003-1684-1
- Chen, Z.-Y., Patel, P. D., Sant, G., Meng, C.-X., Teng, K. K., Hempstead, B. L., & Lee, F. S. (2004). Variant Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) (Met66) Alters the Intracellular Trafficking and Activity-Dependent Secretion of Wild-Type BDNF in Neurosecretory Cells and Cortical Neurons. *The Journal of Neuroscience*, 24(18), 4401-4411. doi: 10.1523/jneurosci.0348-04.2004
- Chen, Z. Y., Ieraci, A., Teng, H., Dall, H., Meng, C. X., Herrera, D. G., . . . Lee, F. S. (2005). Sortilin controls intracellular sorting of brain-derived neurotrophic factor to the regulated secretory pathway. *J Neurosci*, 25(26), 6156-6166. doi: 10.1523/jneurosci.1017-05.2005
- Chen, Z. Y., Jing, D., Bath, K. G., Ieraci, A., Khan, T., Siao, C. J., . . . Lee, F. S. (2006). Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science*, 314(5796), 140-143. doi: 10.1126/science.1129663
- Cirillo, J., Hughes, J., Ridding, M., Thomas, P. Q., & Semmler, J. G. (2012). Differential modulation of motor cortex excitability in BDNF Met allele carriers following experimentally induced and use-dependent plasticity. *Eur J Neurosci*, 36(5), 2640-2649. doi: 10.1111/j.1460-9568.2012.08177.x

- Cirillo, J., Todd, G., & Semmler, J. G. (2011). Corticomotor excitability and plasticity following complex visuomotor training in young and old adults. *Eur J Neurosci*, *34*(11), 1847-1856. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07870.x
- Classen, J., Liepert, J., Wise, S. P., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1998). Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol*, *79*(2), 1117-1123.
- Cohen, L. G., Bandinelli, S., Findley, T. W., & Hallett, M. (1991). Motor reorganization after upper limb amputation in man. A study with focal magnetic stimulation. *Brain*, *114* (Pt 1B), 615-627.
- Collingridge, G. L., Herron, C. E., & Lester, R. A. (1988). Synaptic activation of N-methyl-D-aspartate receptors in the Schaffer collateral-commissural pathway of rat hippocampus. *J Physiol*, *399*, 283-300.
- Cooper, L. N., & Bear, M. F. (2012). The BCM theory of synapse modification at 30: interaction of theory with experiment. *Nat Rev Neurosci*, *13*(11), 798-810.
- Cosottini, M., Pesaresi, I., Piazza, S., Diciotti, S., Cecchi, P., Fabbri, S., . . . Siciliano, G. (2012). Structural and functional evaluation of cortical motor areas in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Exp Neurol*, *234*(1), 169-180. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.12.024
- Coxon, J. P., Peat, N. M., & Byblow, W. D. (2014). Primary motor cortex disinhibition during motor skill learning. *J Neurophysiol*, *112*(1), 156-164. doi: 10.1152/jn.00893.2013
- Cramer, S. C., Sampat, A., Haske-Palomino, M., Nguyen, S., Procaccio, V., & Hermanowicz, N. (2010). Increased prevalence of val(66)met BDNF genotype among subjects with cervical dystonia. *Neuroscience Letters*, *468*(1), 42-45. doi: 10.1016/j.neulet.2009.10.059
- Danek, A., Heye, B., & Schroedter, R. (1992). Cortically evoked motor responses in patients with Xp22.3-linked Kallmann's syndrome and in female gene carriers. *Ann Neurol*, *31*(3), 299-304. doi: 10.1002/ana.410310312
- Daskalakis, Z. J., Christensen, B. K., Fitzgerald, P. B., Roshan, L., & Chen, R. (2002). The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol*, *543*(Pt 1), 317-326.

- Davare, M., Kraskov, A., Rothwell, J. C., & Lemon, R. N. (2011). Interactions between areas of the cortical grasping network. *Curr Opin Neurobiol*, *21*(4), 565-570. doi: 10.1016/j.conb.2011.05.021
- Davare, M., Rothwell, J. C., & Lemon, R. N. (2010). Causal connectivity between the human anterior intraparietal area and premotor cortex during grasp. *Curr Biol*, *20*(2), 176-181. doi: 10.1016/j.cub.2009.11.063
- Davies, C. H., Starkey, S. J., Pozza, M. F., & Collingridge, G. L. (1991). GABAB autoreceptors regulate the induction of LTP. *Nature*, *349*(6310), 609-611.
- Dempster, E., Toulopoulou, T., McDonald, C., Bramon, E., Walshe, M., Filbey, F., . . . Collier, D. A. (2005). Association between BDNF val66 met genotype and episodic memory. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *134B*(1), 73-75. doi: 10.1002/ajmg.b.30150
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Profice, P., Insola, A., Mazzone, P., Tonali, P., & Rothwell, J. C. (1999). Direct demonstration of interhemispheric inhibition of the human motor cortex produced by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*, *124*(4), 520-524.
- Di Pino, G., Pellegrino, G., Capone, F., Assenza, G., Florio, L., Falato, E., . . . Di Lazzaro, V. (2016). Val66Met BDNF Polymorphism Implies a Different Way to Recover From Stroke Rather Than a Worse Overall Recoverability. *Neurorehabil Neural Repair*, *30*(1), 3-8. doi: 10.1177/1545968315583721
- Donoghue, J. P., Leibovic, S., & Sanes, J. N. (1992). Organization of the forelimb area in squirrel monkey motor cortex: representation of digit, wrist, and elbow muscles. *Exp Brain Res*, *89*(1), 1-19.
- Donoghue, J. P., Suner, S., & Sanes, J. N. (1990). Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. II. Rapid reorganization following motor nerve lesions. *Exp Brain Res*, *79*(3), 492-503.
- Doyon, J., Bellec, P., Amsel, R., Penhune, V., Monchi, O., Carrier, J., . . . Benali, H. (2009). Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behav Brain Res*, *199*(1), 61-75. doi: 10.1016/j.bbr.2008.11.012
- Doyon, J., & Benali, H. (2005). Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr Opin Neurobiol*, *15*(2), 161-167. doi: 10.1016/j.conb.2005.03.004

- Doyon, J., Penhune, V., & Ungerleider, L. G. (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia*, *41*(3), 252-262.
- Duman, R., & Nestler, E. (1999). *Functional Roles for cAMP and cGMP* (6th ed.). Philadelphia: Lippincott-Raven.
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., . . . Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, *112*(2), 257-269.
- Ferbert, A., Priori, A., Rothwell, J. C., Day, B. L., Colebatch, J. G., & Marsden, C. D. (1992). Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol*, *453*, 525-546.
- Figurov, A., Pozzo-Miller, L. D., Olafsson, P., Wang, T., & Lu, B. (1996). Regulation of synaptic responses to high-frequency stimulation and LTP by neurotrophins in the hippocampus. *Nature*, *381*(6584), 706-709. doi: 10.1038/381706a0
- Fiori, F., Chiappini, E., Candidi, M., Romei, V., Borgomaneri, S., & Avenanti, A. (2017). Long-latency interhemispheric interactions between motor-related areas and the primary motor cortex: a dual site TMS study. *Scientific Reports*, *7*(1), 14936. doi: 10.1038/s41598-017-13708-2
- Flanagan, J. R., King, S., Wolpert, D. M., & Johansson, R. S. (2001). Sensorimotor prediction and memory in object manipulation. *Can J Exp Psychol*, *55*(2), 87-95.
- Floyer-Lea, A., Wylezinska, M., Kincses, T., & Matthews, P. M. (2006). Rapid modulation of GABA concentration in human sensorimotor cortex during motor learning. *J Neurophysiol*, *95*(3), 1639-1644. doi: 10.1152/jn.00346.2005
- Fox, K., & Stryker, M. (2017). Integrating Hebbian and homeostatic plasticity: introduction. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *372*(1715), 20160413. doi: 10.1098/rstb.2016.0413
- Frederiksen, K. S. (2013). Corpus callosum in aging and dementia. *Dan Med J*, *60*(10), B4721.
- Freundlieb, N., Philipp, S., Schneider, S. A., Bruggemann, N., Klein, C., Gerloff, C., & Hummel, F. C. (2012). No association of the BDNF val66met polymorphism with

- implicit associative vocabulary and motor learning. *PLoS One*, 7(11), e48327. doi: 10.1371/journal.pone.0048327
- Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H. M., Ji, Y., Cohen, L. G., & Lu, B. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*, 66(2), 198-204. doi: 10.1016/j.neuron.2010.03.035
- Frodl, T., Schule, C., Schmitt, G., Born, C., Baghai, T., Zill, P., . . . Meisenzahl, E. M. (2007). Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 64(4), 410-416. doi: 10.1001/archpsyc.64.4.410
- Fu, M., & Zuo, Y. (2011). Experience-dependent structural plasticity in the cortex. *Trends in Neurosciences*, 34(4), 177-187. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.02.001>
- Gainey, M. A., & Feldman, D. E. (2017). Multiple shared mechanisms for homeostatic plasticity in rodent somatosensory and visual cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 372(1715). doi: 10.1098/rstb.2016.0157
- Ghacibeh, G. A., Mirpuri, R., Drago, V., Jeong, Y., Heilman, K. M., & Triggs, W. J. (2007). Ipsilateral motor activation during unimanual and bimanual motor tasks. *Clin Neurophysiol*, 118(2), 325-332. doi: 10.1016/j.clinph.2006.10.003
- Gianfranceschi, L., Siciliano, R., Walls, J., Morales, B., Kirkwood, A., Huang, Z. J., . . . Maffei, L. (2003). Visual cortex is rescued from the effects of dark rearing by overexpression of BDNF. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(21), 12486-12491. doi: 10.1073/pnas.1934836100
- Glickstein, M., & Berlucchi, G. (2008). Classical disconnection studies of the corpus callosum. *Cortex*, 44(8), 914-927. doi: 10.1016/j.cortex.2008.04.001
- Goldberg, T. E., Iudicello, J., Russo, C., Elvevag, B., Straub, R., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2008). BDNF Val66Met polymorphism significantly affects d' in verbal recognition memory at short and long delays. *Biol Psychol*, 77(1), 20-24. doi: 10.1016/j.biopsycho.2007.08.009
- Gordon, A. M., Forssberg, H., & Iwasaki, N. (1994). Formation and lateralization of internal representations underlying motor commands during precision grip. *Neuropsychologia*, 32(5), 555-568.

- Gosselin, N., De Beaumont, L., Gagnon, K., Baril, A. A., Mongrain, V., Blais, H., . . . Carrier, J. (2016). BDNF Val66Met Polymorphism Interacts with Sleep Consolidation to Predict Ability to Create New Declarative Memories. *J Neurosci*, *36*(32), 8390-8398. doi: 10.1523/jneurosci.4432-15.2016
- Grafton, S. T., Hazeltine, E., & Ivry, R. B. (1998). Abstract and Effector-Specific Representations of Motor Sequences Identified with PET. *The Journal of Neuroscience*, *18*(22), 9420-9428.
- Grafton, S. T., Hazeltine, E., & Ivry, R. B. (2002). Motor sequence learning with the nondominant left hand. A PET functional imaging study. *Exp Brain Res*, *146*(3), 369-378. doi: 10.1007/s00221-002-1181-y
- Graziadio, S., Nazarpour, K., Gretenkord, S., Jackson, A., & Eyre, J. A. (2015). Greater Intermanual Transfer in the Elderly Suggests Age-Related Bilateral Motor Cortex Activation Is Compensatory. *Journal of Motor Behavior*, *47*(1), 47-55. doi: 10.1080/00222895.2014.981501
- Haaland, K. Y., Elsinger, C. L., Mayer, A. R., Durgerian, S., & Rao, S. M. (2004). Motor sequence complexity and performing hand produce differential patterns of hemispheric lateralization. *J Cogn Neurosci*, *16*(4), 621-636. doi: 10.1162/089892904323057344
- Hall, E. J., Flament, D., Fraser, C., & Lemon, R. N. (1990). Non-invasive brain stimulation reveals reorganized cortical outputs in amputees. *Neurosci Lett*, *116*(3), 379-386.
- Hallett, M. (2007). Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron*, *55*(2), 187-199. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>
- Halsband, U., & Lange, R. K. (2006). Motor learning in man: a review of functional and clinical studies. *J Physiol Paris*, *99*(4-6), 414-424. doi: 10.1016/j.jphysparis.2006.03.007
- Hammond, G. (2002). Correlates of human handedness in primary motor cortex: a review and hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*, *26*(3), 285-292.
- Hanajima, R., Ugawa, Y., Terao, Y., Sakai, K., Furubayashi, T., Machii, K., & Kanazawa, I. (1998). Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I waves. *The Journal of Physiology*, *509*(2), 607-618. doi: 10.1111/j.1469-7793.1998.607bn.x

- Hardwick, R. M., Rottschy, C., Miall, R. C., & Eickhoff, S. B. (2013). A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain. *Neuroimage*, *67*, 283-297. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.11.020
- Hariri, A. R., Goldberg, T. E., Mattay, V. S., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2003). Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci*, *23*(17), 6690-6694.
- Heidegger, T., Krakow, K., & Ziemann, U. (2010). Effects of antiepileptic drugs on associative LTP-like plasticity in human motor cortex. *European Journal of Neuroscience*, *32*(7), 1215-1222. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07375.x
- Heldt, S. A., Stanek, L., Chhatwal, J. P., & Ressler, K. J. (2007). Hippocampus-specific deletion of BDNF in adult mice impairs spatial memory and extinction of aversive memories. *Mol Psychiatry*, *12*(7), 656-670. doi: 10.1038/sj.mp.4001957
- Hess, C. W., Mills, K. R., & Murray, N. M. (1986). Magnetic stimulation of the human brain: facilitation of motor responses by voluntary contraction of ipsilateral and contralateral muscles with additional observations on an amputee. *Neurosci Lett*, *71*(2), 235-240.
- Hess, G., & Donoghue, J. P. (1994). Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. *J Neurophysiol*, *71*(6), 2543-2547.
- Hess, G., & Donoghue, J. P. (1996). Long-term potentiation and long-term depression of horizontal connections in rat motor cortex. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, *56*(1), 397-405.
- Hinder, M. R., Fujiyama, H., & Summers, J. J. (2012). Premotor-Motor Interhemispheric Inhibition Is Released during Movement Initiation in Older but Not Young Adults. *PLoS One*, *7*(12), e52573. doi: 10.1371/journal.pone.0052573
- Hinder, M. R., Schmidt, M. W., Garry, M. I., Carroll, T. J., & Summers, J. J. (2011). Absence of cross-limb transfer of performance gains following ballistic motor practice in older adults. *J Appl Physiol (1985)*, *110*(1), 166-175. doi: 10.1152/jappphysiol.00958.2010
- Hinder, M. R., Schmidt, M. W., Garry, M. I., & Summers, J. J. (2010). Unilateral contractions modulate interhemispheric inhibition most strongly and most adaptively in the

- homologous muscle of the contralateral limb. *Exp Brain Res*, 205(3), 423-433. doi: 10.1007/s00221-010-2379-z
- Ho, B. C., Milev, P., O'Leary, D. S., Librant, A., Andreasen, N. C., & Wassink, T. H. (2006). Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry*, 63(7), 731-740. doi: 10.1001/archpsyc.63.7.731
- Hortobagyi, T., Richardson, S. P., Lomarev, M., Shamim, E., Meunier, S., Russman, H., . . . Hallett, M. (2011). Interhemispheric plasticity in humans. *Med Sci Sports Exerc*, 43(7), 1188-1199. doi: 10.1249/MSS.0b013e31820a94b8
- Huang, Y.-Z., Rothwell, J. C., Lu, C.-S., Wang, J., & Chen, R.-S. (2010). Restoration of motor inhibition through an abnormal premotor-motor connection in dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 25(6), 696-703. doi: 10.1002/mds.22814
- Huang, Z. J., Kirkwood, A., Pizzorusso, T., Porciatti, V., Morales, B., Bear, M. F., . . . Tonegawa, S. (1999). BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. *Cell*, 98(6), 739-755.
- Hummel, F. C., Steven, B., Hoppe, J., Heise, K., Thomalla, G., Cohen, L. G., & Gerloff, C. (2009). Deficient intracortical inhibition (SICI) during movement preparation after chronic stroke. *Neurology*, 72(20), 1766-1772. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a609c5
- Ilic, T. V., Meintzschel, F., Cleff, U., Ruge, D., Kessler, K. R., & Ziemann, U. (2002). Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. *J Physiol*, 545(Pt 1), 153-167.
- Inagaki, T., Begum, T., Reza, F., Horibe, S., Inaba, M., Yoshimura, Y., & Komatsu, Y. (2008). Brain-derived neurotrophic factor-mediated retrograde signaling required for the induction of long-term potentiation at inhibitory synapses of visual cortical pyramidal neurons. *Neurosci Res*, 61(2), 192-200. doi: 10.1016/j.neures.2008.02.006
- Jacobs, K. M., & Donoghue, J. P. (1991). Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science*, 251(4996), 944-947.

- Jantzen, K. J., Steinberg, F. L., & Kelso, J. A. (2002). Practice-dependent modulation of neural activity during human sensorimotor coordination: a functional Magnetic Resonance Imaging study. *Neurosci Lett*, *332*(3), 205-209.
- Japikse, K. C., Negash, S., Howard, J. H., Jr., & Howard, D. V. (2003). Intermanual transfer of procedural learning after extended practice of probabilistic sequences. *Exp Brain Res*, *148*(1), 38-49. doi: 10.1007/s00221-002-1264-9
- Jelsone-Swain, L. M., Fling, B. W., Seidler, R. D., Hovatter, R., Gruis, K., & Welsh, R. C. (2010). Reduced Interhemispheric Functional Connectivity in the Motor Cortex during Rest in Limb-Onset Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Syst Neurosci*, *4*, 158. doi: 10.3389/fnsys.2010.00158
- Jia, Y., Zhou, J., Tai, Y., & Wang, Y. (2007). TRPC channels promote cerebellar granule neuron survival. *Nat Neurosci*, *10*(5), 559-567. doi: 10.1038/nn1870
- Jing, D., Lee, F. S., & Ninan, I. (2017). The BDNF Val66Met polymorphism enhances glutamatergic transmission but diminishes activity-dependent synaptic plasticity in the dorsolateral striatum. *Neuropharmacology*, *112*(Pt A), 84-93. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.06.030
- Johansen-Berg, H., Della-Maggiore, V., Behrens, T. E., Smith, S. M., & Paus, T. (2007). Integrity of white matter in the corpus callosum correlates with bimanual co-ordination skills. *Neuroimage*, *36 Suppl 2*, T16-21. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.03.041
- Jonas, P. (2000). The Time Course of Signaling at Central Glutamatergic Synapses. *News Physiol Sci*, *15*, 83-89.
- Jovanovic, J. N., Czernik, A. J., Fienberg, A. A., Greengard, P., & Sihra, T. S. (2000). Synapsins as mediators of BDNF-enhanced neurotransmitter release. *Nat Neurosci*, *3*(4), 323-329. doi: 10.1038/73888
- Jovanovic, J. N., Thomas, P., Kittler, J. T., Smart, T. G., & Moss, S. J. (2004). Brain-derived neurotrophic factor modulates fast synaptic inhibition by regulating GABA(A) receptor phosphorylation, activity, and cell-surface stability. *J Neurosci*, *24*(2), 522-530. doi: 10.1523/jneurosci.3606-03.2004
- Kaneko, M., & Stryker, M. P. (2017). Homeostatic plasticity mechanisms in mouse V1. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *372*(1715). doi: 10.1098/rstb.2016.0504

- Kaneko, M., Xie, Y., An, J. J., Stryker, M. P., & Xu, B. (2012). Dendritic BDNF Synthesis Is Required for Late-phase Spine Maturation and Recovery of Cortical Responses Following Sensory Deprivation. *The Journal of Neuroscience*, *32*(14), 4790-4802. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4462-11.2012
- Karabanov, A., & Siebner, H. R. (2012). Unravelling homeostatic interactions in inhibitory and excitatory networks in human motor cortex. *J Physiol*, *590*(22), 5557-5558. doi: 10.1113/jphysiol.2012.244749
- Karabanov, A., Ziemann, U., Hamada, M., George, M. S., Quartarone, A., Classen, J., . . . Siebner, H. R. (2015). Consensus Paper: Probing Homeostatic Plasticity of Human Cortex With Non-invasive Transcranial Brain Stimulation. *Brain Stimul*, *8*(5), 993-1006.
- Kennedy, K. M., Rodrigue, K. M., Land, S. J., & Raz, N. (2009). BDNF Val66Met polymorphism influences age differences in microstructure of the Corpus Callosum. *Front Hum Neurosci*, *3*, 19. doi: 10.3389/neuro.09.019.2009
- Kim, D. Y., Quinlan, E. B., Gramer, R., & Cramer, S. C. (2016). BDNF Val66Met Polymorphism Is Related to Motor System Function After Stroke. *Phys Ther*, *96*(4), 533-539. doi: 10.2522/ptj.20150135
- Kim, S. G., Ashe, J., Hendrich, K., Ellermann, J. M., Merkle, H., Ugurbil, K., & Georgopoulos, A. P. (1993). Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness. *Science*, *261*(5121), 615-617.
- 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. *Neurobiol Learn Mem*, *77*(1), 63-77. doi: 10.1006/nlme.2000.4004
- Kleim, J. A., Bruneau, R., Calder, K., Pocock, D., VandenBerg, P. M., MacDonald, E., . . . Nader, K. (2003). Functional organization of adult motor cortex is dependent upon continued protein synthesis. *Neuron*, *40*(1), 167-176.
- Kleim, J. A., Chan, S., Pringle, E., Schallert, K., Procaccio, V., Jimenez, R., & Cramer, S. C. (2006). BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex. *Nat Neurosci*, *9*(6), 735-737. doi: 10.1038/nn1699

- Klintsova, A. Y., Dickson, E., Yoshida, R., & Greenough, W. T. (2004). Altered expression of BDNF and its high-affinity receptor TrkB in response to complex motor learning and moderate exercise. *Brain Res*, *1028*(1), 92-104. doi: 10.1016/j.brainres.2004.09.003
- Kobayashi, M. (2010). Effect of slow repetitive TMS of the motor cortex on ipsilateral sequential simple finger movements and motor skill learning. *Restor Neurol Neurosci*, *28*(4), 437-448. doi: 10.3233/rnn-2010-0562
- Kobayashi, M., Hutchinson, S., Theoret, H., Schlaug, G., & Pascual-Leone, A. (2004). Repetitive TMS of the motor cortex improves ipsilateral sequential simple finger movements. *Neurology*, *62*(1), 91-98.
- Koeneke, S., Battista, C., Jancke, L., & Peters, M. (2009). Transfer effects of practice for simple alternating movements. *J Mot Behav*, *41*(4), 347-355. doi: 10.3200/jmbr.41.4.347-356
- Koeneke, S., Lutz, K., Herwig, U., Ziemann, U., & Jancke, L. (2006). Extensive training of elementary finger tapping movements changes the pattern of motor cortex excitability. *Exp Brain Res*, *174*(2), 199-209. doi: 10.1007/s00221-006-0440-8
- Koponen, E., Voikar, V., Riekkki, R., Saarelainen, T., Rauramaa, T., Rauvala, H., . . . Castren, E. (2004). Transgenic mice overexpressing the full-length neurotrophin receptor trkB exhibit increased activation of the trkB-PLCgamma pathway, reduced anxiety, and facilitated learning. *Mol Cell Neurosci*, *26*(1), 166-181. doi: 10.1016/j.mcn.2004.01.006
- Kuczewski, N., Fuchs, C., Ferrand, N., Jovanovic, J. N., Gaiarsa, J. L., & Porcher, C. (2011). Mechanism of GABAB receptor-induced BDNF secretion and promotion of GABAA receptor membrane expression. *J Neurochem*, *118*(4), 533-545. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07192.x
- Kuczewski, N., Langlois, A., Fiorentino, H., Bonnet, S., Marissal, T., Diabira, D., . . . Gaiarsa, J. L. (2008). Spontaneous glutamatergic activity induces a BDNF-dependent potentiation of GABAergic synapses in the newborn rat hippocampus. *J Physiol*, *586*(21), 5119-5128. doi: 10.1113/jphysiol.2008.158550
- Kuhlman, S. J., Olivas, N. D., Tring, E., Ikrar, T., Xu, X., & Trachtenberg, J. T. (2013). A disinhibitory microcircuit initiates critical period plasticity in visual cortex. *Nature*, *501*(7468), 543-546. doi: 10.1038/nature12485

- Kujirai, T., Caramia, M. D., Rothwell, J. C., Day, B. L., Thompson, P. D., Ferbert, A., . . . Marsden, C. D. (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*, *471*, 501-519.
- Langlois, A., Diabira, D., Ferrand, N., Porcher, C., & Gaiarsa, J. L. (2013). NMDA-dependent switch of proBDNF actions on developing GABAergic synapses. *Cereb Cortex*, *23*(5), 1085-1096. doi: 10.1093/cercor/bhs071
- Lau, C. G., & Zukin, R. S. (2007). NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*, *8*(6), 413-426. doi: 10.1038/nrn2153
- Lee, H., Gunraj, C., & Chen, R. (2007). The effects of inhibitory and facilitatory intracortical circuits on interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol*, *580*(Pt.3), 1021-1032. doi: 10.1113/jphysiol.2006.126011
- Lee, M., Kim, S. E., Kim, W. S., Lee, J., Yoo, H. K., Park, K. D., . . . Lee, H. W. (2013). Interaction of motor training and intermittent theta burst stimulation in modulating motor cortical plasticity: influence of BDNF Val66Met polymorphism. *PLoS One*, *8*(2), e57690. doi: 10.1371/journal.pone.0057690
- Leinsinger, G. L., Heiss, D. T., Jassoy, A. G., Pfluger, T., Hahn, K., & Danek, A. (1997). Persistent mirror movements: functional MR imaging of the hand motor cortex. *Radiology*, *203*(2), 545-552. doi: 10.1148/radiology.203.2.9114119
- Lessmann, V., Gottmann, K., & Malcangio, M. (2003). Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Prog Neurobiol*, *69*(5), 341-374.
- Li, L., Gainey, M. A., Goldbeck, J. E., & Feldman, D. E. (2014). Rapid homeostasis by disinhibition during whisker map plasticity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *111*(4), 1616-1621. doi: 10.1073/pnas.1312455111
- Li Voti, P., Conte, A., Suppa, A., Iezzi, E., Bologna, M., Aniello, M. S., . . . Berardelli, A. (2011). Correlation between cortical plasticity, motor learning and BDNF genotype in healthy subjects. *Exp Brain Res*, *212*(1), 91-99. doi: 10.1007/s00221-011-2700-5
- Liang, N., Murakami, T., Funase, K., Narita, T., & Kasai, T. (2008). Further evidence for excitability changes in human primary motor cortex during ipsilateral voluntary contractions. *Neurosci Lett*, *433*(2), 135-140. doi: 10.1016/j.neulet.2007.12.058

- Liang, N., Takahashi, M., Ni, Z., Yahagi, S., Funase, K., Kato, T., & Kasai, T. (2007). Effects of intermanual transfer induced by repetitive precision grip on input-output properties of untrained contralateral limb muscles. *Exp Brain Res*, *182*(4), 459-467. doi: 10.1007/s00221-007-1004-2
- Liepert, J., Hamzei, F., & Weiller, C. (2000). Motor cortex disinhibition of the unaffected hemisphere after acute stroke. *Muscle Nerve*, *23*(11), 1761-1763.
- Lisman, J., & Raghavachari, S. (2006). A unified model of the presynaptic and postsynaptic changes during LTP at CA1 synapses. *Sci STKE*, *2006*(356), re11. doi: 10.1126/stke.3562006re11
- Liu, R. J., Lee, F. S., Li, X. Y., Bambico, F., Duman, R. S., & Aghajanian, G. K. (2012). Brain-derived neurotrophic factor Val66Met allele impairs basal and ketamine-stimulated synaptogenesis in prefrontal cortex. *Biol Psychiatry*, *71*(11), 996-1005. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.09.030
- Lledo, P. M., Zhang, X., Sudhof, T. C., Malenka, R. C., & Nicoll, R. A. (1998). Postsynaptic membrane fusion and long-term potentiation. *Science*, *279*(5349), 399-403.
- Luscher, C., & Malenka, R. C. (2012). NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harb Perspect Biol*, *4*(6). doi: 10.1101/cshperspect.a005710
- Luscher, C., Xia, H., Beattie, E. C., Carroll, R. C., von Zastrow, M., Malenka, R. C., & Nicoll, R. A. (1999). Role of AMPA receptor cycling in synaptic transmission and plasticity. *Neuron*, *24*(3), 649-658.
- Malinow, R., & Malenka, R. C. (2002). AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci*, *25*, 103-126. doi: 10.1146/annurev.neuro.25.112701.142758
- Manadas, B. J., Melo, C. V., Gomes, J. R., & Duarte, C. B. (2007). Neurotrophin Signaling and Cell Survival. In J. O. Malva, A. C. Rego, R. A. Cunha, & C. R. Oliveira (Eds.), *Interaction Between Neurons and Glia in Aging and Disease* (pp. 137-172). Boston, MA: Springer US.
- Martinez, A., Alcantara, S., Borrell, V., Del Rio, J. A., Blasi, J., Otal, R., . . . Soriano, E. (1998). TrkB and TrkC signaling are required for maturation and synaptogenesis of hippocampal connections. *J Neurosci*, *18*(18), 7336-7350.

- Mastroeni, C., Bergmann, T. O., Rizzo, V., Ritter, C., Klein, C., Pohlmann, I., . . . Siebner, H. R. (2013). Brain-derived neurotrophic factor--a major player in stimulation-induced homeostatic metaplasticity of human motor cortex? *PLoS One*, *8*(2), e57957. doi: 10.1371/journal.pone.0057957
- Mayston, M. J., Harrison, L. M., & Stephens, J. A. (1999). A neurophysiological study of mirror movements in adults and children. *Ann Neurol*, *45*(5), 583-594.
- McAllister, A. K., Katz, L. C., & Lo, D. C. (1999). Neurotrophins and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci*, *22*, 295-318. doi: 10.1146/annurev.neuro.22.1.295
- McDonnell, M. N., Orekhov, Y., & Ziemann, U. (2007). Suppression of LTP-like plasticity in human motor cortex by the GABAB receptor agonist baclofen. *Experimental Brain Research*, *180*(1), 181-186. doi: 10.1007/s00221-006-0849-0
- McHughen, S. A., & Cramer, S. C. (2013). The BDNF val(66)met polymorphism is not related to motor function or short-term cortical plasticity in elderly subjects. *Brain Res*, *1495*, 1-10. doi: 10.1016/j.brainres.2012.12.004
- McHughen, S. A., Pearson-Fuhrhop, K., Ngo, V. K., & Cramer, S. C. (2011). Intense training overcomes effects of the Val66Met BDNF polymorphism on short-term plasticity. *Exp Brain Res*, *213*(4), 415-422. doi: 10.1007/s00221-011-2791-z
- McHughen, S. A., Rodriguez, P. F., Kleim, J. A., Kleim, E. D., Marchal Crespo, L., Procaccio, V., & Cramer, S. C. (2010). BDNF val66met polymorphism influences motor system function in the human brain. *Cereb Cortex*, *20*(5), 1254-1262. doi: 10.1093/cercor/bhp189
- Meyer, B. U., Roricht, S., Graf von Einsiedel, H., Kruggel, F., & Weindl, A. (1995). Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain*, *118* (Pt 2), 429-440.
- Mima, T., Sadato, N., Yazawa, S., Hanakawa, T., Fukuyama, H., Yonekura, Y., & Shibasaki, H. (1999). Brain structures related to active and passive finger movements in man. *Brain*, *122* (Pt 10), 1989-1997.
- Mochizuki, H., Huang, Y. Z., & Rothwell, J. C. (2004). Interhemispheric interaction between human dorsal premotor and contralateral primary motor cortex. *J Physiol*, *561*(Pt 1), 331-338. doi: 10.1113/jphysiol.2004.072843

- Morris, R. G., Anderson, E., Lynch, G. S., & Baudry, M. (1986). Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*, *319*(6056), 774-776. doi: 10.1038/319774a0
- Morris, R. G. M. (1999). D.O. Hebb: The Organization of Behavior, Wiley: New York; 1949. *Brain Research Bulletin*, *50*(5), 437. doi: [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(99\)00182-3](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(99)00182-3)
- Mu, J. S., Li, W. P., Yao, Z. B., & Zhou, X. F. (1999). Deprivation of endogenous brain-derived neurotrophic factor results in impairment of spatial learning and memory in adult rats. *Brain Res*, *835*(2), 259-265.
- Muellbacher, W., Facchini, S., Boroojerdi, B., & Hallett, M. (2000). Changes in motor cortex excitability during ipsilateral hand muscle activation in humans. *Clin Neurophysiol*, *111*(2), 344-349.
- Muellbacher, W., Ziemann, U., Boroojerdi, B., Cohen, L., & Hallett, M. (2001). Role of the human motor cortex in rapid motor learning. *Exp Brain Res*, *136*(4), 431-438.
- Murakami, T., Muller-Dahlhaus, F., Lu, M. K., & Ziemann, U. (2012). Homeostatic metaplasticity of corticospinal excitatory and intracortical inhibitory neural circuits in human motor cortex. *J Physiol*, *590*(22), 5765-5781. doi: 10.1113/jphysiol.2012.238519
- Nagappan, G., & Lu, B. (2005). Activity-dependent modulation of the BDNF receptor TrkB: mechanisms and implications. *Trends Neurosci*, *28*(9), 464-471. doi: 10.1016/j.tins.2005.07.003
- Narisawa-Saito, M., Carnahan, J., Araki, K., Yamaguchi, T., & Nawa, H. (1999). Brain-derived neurotrophic factor regulates the expression of AMPA receptor proteins in neocortical neurons. *Neuroscience*, *88*(4), 1009-1014.
- Nelson, A. J., Hoque, T., Gunraj, C., Ni, Z., & Chen, R. (2009). Bi-directional interhemispheric inhibition during unimanual sustained contractions. *BMC Neurosci*, *10*, 31. doi: 10.1186/1471-2202-10-31
- Neva, J. L., Singh, A. M., Vesia, M., & Staines, W. R. (2014). Selective modulation of left primary motor cortex excitability after continuous theta burst stimulation to right primary motor cortex and bimanual training. *Behav Brain Res*, *269*, 138-146. doi: 10.1016/j.bbr.2014.04.041

- Ni, Z., Bahl, N., Gunraj, C. A., Mazzella, F., & Chen, R. (2013). Increased motor cortical facilitation and decreased inhibition in Parkinson disease. *Neurology*, *80*(19), 1746-1753. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182919029
- Ninan, I., Bath, K. G., Dagar, K., Perez-Castro, R., Plummer, M. R., Lee, F. S., & Chao, M. V. (2010). The BDNF Val66Met polymorphism impairs NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in the hippocampus. *J Neurosci*, *30*(26), 8866-8870. doi: 10.1523/jneurosci.1405-10.2010
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Schlitterlau, A., Henschke, U., Fricke, K., Frommann, K., . . . Tergau, F. (2004). GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *European Journal of Neuroscience*, *19*(10), 2720-2726. doi: 10.1111/j.0953-816X.2004.03398.x
- Nudo, R. J. (2008). Neurophysiology of Motor Skill Learning. In J. H. Byrne (Ed.), *Concise Learning and Memory: The Editor's Selection* (1 ed., pp. 527-541): Academic Press.
- Nudo, R. J., Jenkins, W. M., Merzenich, M. M., Prejean, T., & Grenda, R. (1992). Neurophysiological correlates of hand preference in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci*, *12*(8), 2918-2947.
- Pal, P. K., Hanajima, R., Gunraj, C. A., Li, J. Y., Wagle-Shukla, A., Morgante, F., & Chen, R. (2005). Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on interhemispheric inhibition. *J Neurophysiol*, *94*(3), 1668-1675. doi: 10.1152/jn.01306.2004
- Panja, D., & Bramham, C. R. (2014). BDNF mechanisms in late LTP formation: A synthesis and breakdown. *Neuropharmacology*, *76 Pt C*, 664-676. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.06.024
- Parikh, P. J., & Cole, K. J. (2011). Limited persistence of the sensorimotor memory when transferred across prehension tasks. *Neurosci Lett*, *494*(2), 94-98. doi: 10.1016/j.neulet.2011.02.066
- Parikh, P. J., & Cole, K. J. (2013). Transfer of learning between hands to handle a novel object in old age. *Exp Brain Res*, *227*(1), 9-18. doi: 10.1007/s00221-013-3451-2
- Park, H., & Poo, M. M. (2013). Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci*, *14*(1), 7-23. doi: 10.1038/nrn3379

- Park, M. C., Belhaj-Saif, A., & Cheney, P. D. (2004). Properties of primary motor cortex output to forelimb muscles in rhesus macaques. *J Neurophysiol*, *92*(5), 2968-2984. doi: 10.1152/jn.00649.2003
- Pascual-Leone, A., Nguyet, D., Cohen, L. G., Brasil-Neto, J. P., Cammarota, A., & Hallett, M. (1995). Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J Neurophysiol*, *74*(3), 1037-1045.
- Pattwell, S. S., Bath, K. G., Perez-Castro, R., Lee, F. S., Chao, M. V., & Ninan, I. (2012). The BDNF Val66Met polymorphism impairs synaptic transmission and plasticity in the infralimbic medial prefrontal cortex. *J Neurosci*, *32*(7), 2410-2421. doi: 10.1523/jneurosci.5205-11.2012
- Penfield, W., & Rasmussen, T. (1950). *Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function*: Hafner Publishing Co Ltd.
- Perez, M. A. (2012). The Functional Role of Interhemispheric Interactions in Human Motor Control. In R. Chen & J. C. Rothwell (Eds.), *Cortical Connectivity: Brain Stimulation for Assessing and Modulating Cortical Connectivity and Function* (pp. 165-181). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Perez, M. A., & Cohen, L. G. (2008). Mechanisms underlying functional changes in the primary motor cortex ipsilateral to an active hand. *J Neurosci*, *28*(22), 5631-5640. doi: 10.1523/jneurosci.0093-08.2008
- Perez, M. A., Tanaka, S., Wise, S. P., Sadato, N., Tanabe, H. C., Willingham, D. T., & Cohen, L. G. (2007). Neural substrates of intermanual transfer of a newly acquired motor skill. *Curr Biol*, *17*(21), 1896-1902. doi: 10.1016/j.cub.2007.09.058
- Perez, M. A., Wise, S. P., Willingham, D. T., & Cohen, L. G. (2007). Neurophysiological mechanisms involved in transfer of procedural knowledge. *J Neurosci*, *27*(5), 1045-1053. doi: 10.1523/jneurosci.4128-06.2007
- Petersen, R. C., Thomas, R. G., Grundman, M., Bennett, D., Doody, R., Ferris, S., . . . Thal, L. J. (2005). Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*, *352*(23), 2379-2388. doi: 10.1056/NEJMoa050151
- Peterson, D. S., & Fling, B. W. (2018). How changes in brain activity and connectivity are associated with motor performance in people with MS. *Neuroimage Clin*, *17*, 153-162. doi: 10.1016/j.nicl.2017.09.019

- Pezawas, L., Verchinski, B. A., Mattay, V. S., Callicott, J. H., Kolachana, B. S., Straub, R. E., . . . Weinberger, D. R. (2004). The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *J Neurosci*, *24*(45), 10099-10102. doi: 10.1523/jneurosci.2680-04.2004
- Poo, M. M. (2001). Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci*, *2*(1), 24-32. doi: 10.1038/35049004
- Pool, E. M., Rehme, A. K., Fink, G. R., Eickhoff, S. B., & Grefkes, C. (2014). Handedness and effective connectivity of the motor system. *Neuroimage*, *99*, 451-460. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.05.048
- Pozzo-Miller, L. D., Gottschalk, W., Zhang, L., McDermott, K., Du, J., Gopalakrishnan, R., . . . Lu, B. (1999). Impairments in high-frequency transmission, synaptic vesicle docking, and synaptic protein distribution in the hippocampus of BDNF knockout mice. *J Neurosci*, *19*(12), 4972-4983.
- Ragert, P., Camus, M., Vandermeeren, Y., Dimyan, M. A., & Cohen, L. G. (2009). Modulation of effects of intermittent theta burst stimulation applied over primary motor cortex (M1) by conditioning stimulation of the opposite M1. *J Neurophysiol*, *102*(2), 766-773. doi: 10.1152/jn.00274.2009
- Rand, M. K., Hikosaka, O., Miyachi, S., Lu, X., & Miyashita, K. (1998). Characteristics of a long-term procedural skill in the monkey. *Exp Brain Res*, *118*(3), 293-297.
- Rao, S. M., Binder, J. R., Bandettini, P. A., Hammeke, T. A., Yetkin, F. Z., Jesmanowicz, A., . . . et al. (1993). Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. *Neurology*, *43*(11), 2311-2318.
- Reis, J., Swayne, O. B., Vandermeeren, Y., Camus, M., Dimyan, M. A., Harris-Love, M., . . . Cohen, L. G. (2008). Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J Physiol*, *586*(2), 325-351. doi: 10.1113/jphysiol.2007.144824
- Riout-Pedotti, M. S., Friedman, D., & Donoghue, J. P. (2000). Learning-induced LTP in neocortex. *Science*, *290*(5491), 533-536.
- Riout-Pedotti, M. S., Friedman, D., Hess, G., & Donoghue, J. P. (1998). Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. *Nat Neurosci*, *1*(3), 230-234. doi: 10.1038/678

- Rohde, M., Tokay, T., Köhling, R., & Kirschstein, T. (2009). GABAA receptor inhibition does not affect mGluR-dependent LTD at hippocampal Schaffer collateral-CA1 synapses. *Neuroscience Letters*, *467*(1), 20-25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.09.053>
- Ruddy, K. L., & Carson, R. G. (2013). Neural pathways mediating cross education of motor function. *Front Hum Neurosci*, *7*, 397. doi: 10.3389/fnhum.2013.00397
- Sadato, N., Campbell, G., Ibanez, V., Deiber, M., & Hallett, M. (1996). Complexity affects regional cerebral blood flow change during sequential finger movements. *J Neurosci*, *16*(8), 2691-2700.
- Sandoval, M., Sandoval, R., Thomas, U., Spilker, C., Smalla, K. H., Falcon, R., . . . Wyneken, U. (2007). Antagonistic effects of TrkB and p75(NTR) on NMDA receptor currents in post-synaptic densities transplanted into *Xenopus* oocytes. *J Neurochem*, *101*(6), 1672-1684. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.04519.x
- Sanes, J. N. (2003). Neocortical mechanisms in motor learning. *Curr Opin Neurobiol*, *13*(2), 225-231.
- Sanes, J. N., & Donoghue, J. P. (2000). Plasticity and primary motor cortex. *Annu Rev Neurosci*, *23*, 393-415. doi: 10.1146/annurev.neuro.23.1.393
- Sanes, J. N., Wang, J., & Donoghue, J. P. (1992). Immediate and delayed changes of rat motor cortical output representation with new forelimb configurations. *Cereb Cortex*, *2*(2), 141-152.
- Sattler, V., Dickler, M., Michaud, M., & Simonetta-Moreau, M. (2012). Interhemispheric inhibition in human wrist muscles. *Exp Brain Res*, *221*(4), 449-458. doi: 10.1007/s00221-012-3187-4
- Schambra, H. M., Sawaki, L., & Cohen, L. G. (2003). Modulation of excitability of human motor cortex (M1) by 1 Hz transcranial magnetic stimulation of the contralateral M1. *Clin Neurophysiol*, *114*(1), 130-133.
- Schratt, G. M., Nigh, E. A., Chen, W. G., Hu, L., & Greenberg, M. E. (2004). BDNF regulates the translation of a select group of mRNAs by a mammalian target of rapamycin-phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway during neuronal development. *J Neurosci*, *24*(33), 7366-7377. doi: 10.1523/jneurosci.1739-04.2004

- Schulze, K., Luders, E., & Jancke, L. (2002). Intermanual transfer in a simple motor task. *Cortex*, 38(5), 805-815.
- Shimizu, E., Hashimoto, K., & Iyo, M. (2004). Ethnic difference of the BDNF 196G/A (val66met) polymorphism frequencies: the possibility to explain ethnic mental traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 126B(1), 122-123. doi: 10.1002/ajmg.b.20118
- Shimizu, T., Hosaki, A., Hino, T., Sato, M., Komori, T., Hirai, S., & Rossini, P. M. (2002). Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain*, 125(Pt 8), 1896-1907.
- Simmons, D. A., Rex, C. S., Palmer, L., Pandyarajan, V., Fedulov, V., Gall, C. M., & Lynch, G. (2009). Up-regulating BDNF with an amphetamine rescues synaptic plasticity and memory in Huntington's disease knockin mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(12), 4906-4911. doi: 10.1073/pnas.0811228106
- Smolders, R., Rijpkema, M., Franke, B., & Fernandez, G. (2012). BDNF Val66Met polymorphism interacts with sex to influence bimanual motor control in healthy humans. *Brain Behav*, 2(6), 726-731. doi: 10.1002/brb3.83
- Spagnolo, F., Coppi, E., Chieffo, R., Straffi, L., Fichera, M., Nuara, A., . . . Leocani, L. (2013). Interhemispheric balance in Parkinson's disease: a transcranial magnetic stimulation study. *Brain Stimul*, 6(6), 892-897. doi: 10.1016/j.brs.2013.05.004
- Stagg, C. J., Bestmann, S., Constantinescu, A. O., Moreno, L. M., Allman, C., Meckle, R., . . . Rothwell, J. C. (2011). Relationship between physiological measures of excitability and levels of glutamate and GABA in the human motor cortex. *J Physiol*, 589(Pt 23), 5845-5855. doi: 10.1113/jphysiol.2011.216978
- Strube, W., Nitsche, M. A., Wobrock, T., Bunse, T., Rein, B., Herrmann, M., . . . Hasan, A. (2014). BDNF-Val66Met-polymorphism impact on cortical plasticity in schizophrenia patients: a proof-of-concept study. *Int J Neuropsychopharmacol*, 18(4). doi: 10.1093/ijnp/pyu040
- Szeszko, P. R., Lipsky, R., Mentschel, C., Robinson, D., Gunduz-Bruce, H., Sevy, S., . . . Malhotra, A. K. (2005). Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and volume of the hippocampal formation. *Mol Psychiatry*, 10(7), 631-636. doi: 10.1038/sj.mp.4001656

- Takeuchi, N., Oouchida, Y., & Izumi, S.-I. (2012). Motor Control and Neural Plasticity through Interhemispheric Interactions. *Neural Plasticity*, 2012, 13. doi: 10.1155/2012/823285
- Takeuchi, N., Tada, T., Matsuo, Y., & Ikoma, K. (2012). Low-frequency repetitive TMS plus anodal transcranial DCS prevents transient decline in bimanual movement induced by contralesional inhibitory rTMS after stroke. *Neurorehabil Neural Repair*, 26(8), 988-998. doi: 10.1177/1545968311433295
- Talelli, P., Waddingham, W., Ewas, A., Rothwell, J. C., & Ward, N. S. (2008). The effect of age on task-related modulation of interhemispheric balance. *Exp Brain Res*, 186(1), 59-66. doi: 10.1007/s00221-007-1205-8
- Tazoe, T., Endoh, T., Kitamura, T., & Ogata, T. (2014). Polarity specific effects of transcranial direct current stimulation on interhemispheric inhibition. *PLoS One*, 9(12), e114244. doi: 10.1371/journal.pone.0114244
- Turrigiano, G. (2012). Homeostatic synaptic plasticity: local and global mechanisms for stabilizing neuronal function. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 4(1), a005736. doi: 10.1101/cshperspect.a005736
- Turrigiano, G. G. (2008). The self-tuning neuron: synaptic scaling of excitatory synapses. *Cell*, 135(3), 422-435. doi: 10.1016/j.cell.2008.10.008
- Tyler, W. J., & Pozzo-Miller, L. D. (2001). BDNF enhances quantal neurotransmitter release and increases the number of docked vesicles at the active zones of hippocampal excitatory synapses. *J Neurosci*, 21(12), 4249-4258.
- Uematsu, A., Obata, H., Endoh, T., Kitamura, T., Hortobagyi, T., Nakazawa, K., & Suzuki, S. (2010). Asymmetrical modulation of corticospinal excitability in the contracting and resting contralateral wrist flexors during unilateral shortening, lengthening and isometric contractions. *Exp Brain Res*, 206(1), 59-69. doi: 10.1007/s00221-010-2397-x
- Ullen, F., Forssberg, H., & Ehrsson, H. H. (2003). Neural networks for the coordination of the hands in time. *J Neurophysiol*, 89(2), 1126-1135. doi: 10.1152/jn.00775.2002
- van der Vliet, R., Ribbers, G. M., Vandermeeren, Y., Frens, M. A., & Selles, R. W. (2017). BDNF Val66Met but not transcranial direct current stimulation affects motor learning after stroke. *Brain Stimulation*, 10(5), 882-892. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.07.004>

- Vercauteren, K., Pleysier, T., Van Belle, L., Swinnen, S. P., & Wenderoth, N. (2008). Unimanual muscle activation increases interhemispheric inhibition from the active to the resting hemisphere. *Neurosci Lett*, *445*(3), 209-213. doi: 10.1016/j.neulet.2008.09.013
- Wagner, J. J., & Alger, B. E. (1995). GABAergic and developmental influences on homosynaptic LTD and depotentiation in rat hippocampus. *J Neurosci*, *15*(2), 1577-1586.
- Wahl, M., & Ziemann, U. (2008). The human motor corpus callosum. *Rev Neurosci*, *19*(6), 451-466.
- Wardle, R. A., & Poo, M. M. (2003). Brain-derived neurotrophic factor modulation of GABAergic synapses by postsynaptic regulation of chloride transport. *J Neurosci*, *23*(25), 8722-8732.
- Weaver, S. M., Chau, A., Portelli, J. N., & Grafman, J. (2012). Genetic polymorphisms influence recovery from traumatic brain injury. *Neuroscientist*, *18*(6), 631-644. doi: 10.1177/1073858411435706
- Wei, S. M., Eisenberg, D. P., Kohn, P. D., Kippenhan, J. S., Kolachana, B. S., Weinberger, D. R., & Berman, K. F. (2012). Brain-derived neurotrophic factor Val(6)(6)Met polymorphism affects resting regional cerebral blood flow and functional connectivity differentially in women versus men. *J Neurosci*, *32*(20), 7074-7081. doi: 10.1523/jneurosci.5375-11.2012
- Werhahn, K. J., Mortensen, J., Kaelin-Lang, A., Boroojerdi, B., & Cohen, L. G. (2002). Cortical excitability changes induced by deafferentation of the contralateral hemisphere. *Brain*, *125*(Pt 6), 1402-1413.
- Wigstrom, H., & Gustafsson, B. (1983). Facilitated induction of hippocampal long-lasting potentiation during blockade of inhibition. *Nature*, *301*(5901), 603-604.
- Wise, S. P., Boussaoud, D., Johnson, P. B., & Caminiti, R. (1997). Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations. *Annu Rev Neurosci*, *20*, 25-42. doi: 10.1146/annurev.neuro.20.1.25
- Wise, S. P., & Willingham, D. T. (2009). Motor Skill Learning A2 - Squire, Larry R *Encyclopedia of Neuroscience* (pp. 1057-1066). Oxford: Academic Press.

- Witte, A. V., Kurten, J., Jansen, S., Schirmacher, A., Brand, E., Sommer, J., & Floel, A. (2012). Interaction of BDNF and COMT polymorphisms on paired-associative stimulation-induced cortical plasticity. *J Neurosci*, *32*(13), 4553-4561. doi: 10.1523/jneurosci.6010-11.2012
- Woo, N., & Lu, B. (2009). BDNF in synaptic plasticity and memory. *Intracellular Communication In The Nervous System. Bethesda, Maryland, USA: NIH.*, 135-143.
- Xiong, H., Futamura, T., Jourdi, H., Zhou, H., Takei, N., Diverse-Pierluissi, M., . . . Nawa, H. (2002). Neurotrophins induce BDNF expression through the glutamate receptor pathway in neocortical neurons. *Neuropharmacology*, *42*(7), 903-912.
- Yamada, M. K., Nakanishi, K., Ohba, S., Nakamura, T., Ikegaya, Y., Nishiyama, N., & Matsuki, N. (2002). Brain-derived neurotrophic factor promotes the maturation of GABAergic mechanisms in cultured hippocampal neurons. *J Neurosci*, *22*(17), 7580-7585.
- Zhang, J., Ji, B., Hu, J., Zhou, C., Li, L., Li, Z., . . . Hu, X. (2017). Aberrant interhemispheric homotopic functional and structural connectivity in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *88*(5), 369-370. doi: 10.1136/jnnp-2016-314567
- Zhou, X. F., Song, X. Y., Zhong, J. H., Barati, S., Zhou, F. H., & Johnson, S. M. (2004). Distribution and localization of pro-brain-derived neurotrophic factor-like immunoreactivity in the peripheral and central nervous system of the adult rat. *J Neurochem*, *91*(3), 704-715. doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02775.x
- Ziemann, U. (2004). TMS and drugs. *Clin Neurophysiol*, *115*(8), 1717-1729. doi: 10.1016/j.clinph.2004.03.006
- Ziemann, U., & Hallett, M. (2001). Hemispheric asymmetry of ipsilateral motor cortex activation during unimanual motor tasks: further evidence for motor dominance. *Clin Neurophysiol*, *112*(1), 107-113.
- Ziemann, U., Ilic, T. V., & Jung, P. (2006). Long-term potentiation (LTP)-like plasticity and learning in human motor cortex--investigations with transcranial magnetic stimulation (TMS). *Suppl Clin Neurophysiol*, *59*, 19-25.
- Ziemann, U., Reis, J., Schwenkreis, P., Rosanova, M., Strafella, A., Badawy, R., & Muller-Dahlhaus, F. (2015). TMS and drugs revisited 2014. *Clin Neurophysiol*, *126*(10), 1847-1868. doi: 10.1016/j.clinph.2014.08.028

Ziemann, U., Rothwell, J. C., & Ridding, M. C. (1996). Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol*, 496 (Pt 3), 873-881.

Annexe 1.

Action Video Game Playing Is Reflected In Enhanced Visuomotor Performance And Increased Corticospinal Excitability

Olivier Morin-Moncet ¹, Jean-Marc Therrien-Blanchet¹, Marie C. Ferland¹, Hugo Théoret ^{1,2},
Greg L. West¹

¹ Department of Psychology, Université de Montréal, Montréal, Canada

² Hôpital Sainte-Justine Research Center, Montréal, Canada

Abstract

Action video game playing is associated with improved visuomotor performance; however, the underlying neural mechanisms associated with this increased performance are not well understood. Using the Serial Reaction Time Task in conjunction with Transcranial Magnetic Stimulation, we investigated if improved visuomotor performance displayed in action video game players (actionVGPs) was associated with increased corticospinal plasticity in primary motor cortex (M1) compared to non-video game players (nonVGPs). Further, we assessed if actionVGPs and nonVGPs displayed differences in procedural motor learning as measured by the SRTT. We found that at the behavioral level, both the actionVGPs and nonVGPs showed evidence of procedural learning with no significant difference between groups. However, the actionVGPs displayed higher visuomotor performance as evidenced by faster reaction times in the SRTT. This observed enhancement in visuomotor performance amongst actionVGPs was associated with increased corticospinal plasticity in M1, as measured by corticospinal excitability changes pre- and post- SRTT and corticospinal excitability at rest before motor practice. Our results demonstrate that better performance observed in actionVGPs when presented with a novel visuomotor task is associated with increased corticospinal plasticity in M1.

New & Noteworthy

For over a decade, researchers have observed that action video game players (actionVGPs) display enhanced visuomotor performance. The underlying neural mechanisms that support this observed increase in performance are still unknown. It is hypothesized that actionVGPs could display increased neuroplasticity in the brain that supports their enhanced performance during new visuomotor tasks. Our results show, for the first time, evidence that actionVGPs display increased neuroplasticity within primary motor cortex that underlies their enhanced visuomotor performance.

1. Introduction

Video games have become an increasingly popular activity, with individuals now spending an average of 3 billion hours per week of game playing worldwide [1]. Because of this, there is a growing interest in understanding how the exposure to video games affects cognitive processes and their underlying neural mechanisms [2-9]. Specifically, action video game (actionVG) playing has been shown to increase performance in cognitive tasks within several domains including visual attention [2,9,10], visual short-term memory [11], executive function [5] and procedural learning abilities [12,13]. At this point, little is known about the neurophysiological mechanisms underlying observed behavioral differences in performance between action video game players (actionVGPs) and non video game players (nonVGPs). One hypothesis is that enhanced visuomotor performance in actionVGPs might involve the modulation of underlying neuroplasticity mechanisms through repeated practice at a visuomotor task [13]. This could be particularly true in the visuomotor domain as actionVGPs have been shown to have enhanced fine motor skills [14], oculomotor accuracy [7] and reaction times when detecting visual stimuli [2,10,15,16].

To date, no physiological evidence has linked the higher visuomotor performance observed in actionVGPs to enhanced neuroplasticity. One way to study the changes in neuroplasticity that are associated with motor practice is to measure corticospinal excitability with transcranial magnetic stimulation (TMS). Applied over the primary motor cortex (M1), focal single-pulse TMS allows measurement of corticospinal changes in excitability by measuring motor-evoked potentials (MEP) with electrodes placed on the contralateral muscle [17-19]. Furthermore, the Serial Reaction Time Task (SRTT) is widely used to assess both overall visuomotor performance and procedural motor learning [20-24]. The M1 region contralateral to the active hand is particularly active during the SRTT [20-24]. Incidentally, TMS studies have documented increases in MEP amplitudes resulting from the stimulation of the first dorsal interosseous (FDI) muscle's cortical representation in M1 after completing the SRTT [22-24]. This reflects increased cortical excitability in M1, which occurs as a person practices the SRTT, and is associated with cortical plasticity that is hypothesized to mediate enhanced visuomotor performance [25-28].

In the current study, we used a variant of the SRTT paradigm [22,24] in conjunction with TMS to investigate if known differences in visuomotor performance between actionVGPs and nonVGPs can be mediated, in part, by increased corticospinal plasticity in M1 within actionVGPs. Indeed, after completing the SRTT with their right hand, both actionVGPs and nonVGPs should display increased corticospinal excitability over the left cortical representation of the right FDI muscle in M1. However, we predicted a greater increase in the left M1 corticospinal excitability among actionVGPs compared to the nonVGP group.

2. Materials and methods

2.1. Participants.

Twenty-four individuals (9 female) participated in the study. As described in West et al. (2015), an extensive phone questionnaire that included various components such as demographic information, vision, medical history, cardiovascular diseases, neurological disorders, medical conditions, psychiatric disorders, substance abuse, general medication, family history, and handedness was administered to potential participants. Participants were excluded from the study if they had a history of neurological or psychiatric disorders including depression and anxiety. Participants were also excluded if they had a history of substance abuse (recreational drugs, alcohol consumption that exceeds 10 alcoholic beverages per week, and cigarette use that exceeds 10 cigarettes per day) or a history of medical conditions that includes hormone disorders, cancer, cardiovascular disease, diabetes and presented no contraindication to the safe use of TMS [29]. All participants gave written informed consent to undergo the experimental procedures, which were approved by ethics board at the University of Montreal. All participants were non-musicians due to previous evidence that musicianship can influence corticospinal plasticity during the SRTT task.

Participants were placed into the actionVGP or nonVGP group on the basis of a questionnaire about their video game playing habits. To be considered an actionVGP, a participant needed to report a minimum of 6 hours a week of *action* video game playing during the previous 6 months [2-4,6-9,12,30,31]. An abridged list of actionVGs participants reported playing includes first-person shooters such as Fallout 3, Borderlands 2, Counterstrike and Call of Duty and third-

person shooter games such as Grand Theft Auto V, Tomb Raider (2012) and Gears of War. The criterion to be considered a nonVGP was a report of little or no actionVG playing for at least the previous 12 months and no report of habitual actionVG playing during their lifetime. This resulted in twelve participants (10 males; mean age 24.0 ± 3.49 years; range 18 – 29 years) in the actionVGP group and twelve participants (5 males; mean age 24.7 ± 3.82 years; range 18 – 29 years) in the nonVGP group. The actionVGP group reported playing actionVGs for an average of 18.7 (+/- 6.7) hours per week during the last 6 months, while the nonVGP group reported playing 0 hours per week during this time.

2.2. Serial Reaction Time Task.

All participants were naive to the task. The participants were seated facing a computer screen at a distance of three feet in an upright position with the elbows flexed at a 90° angle. Both groups performed a modified version of the SRTT [22] running on Superlab (version 4.0; Cedrus, San Pedro, CA). As described in Morin-Moncet & al., (2014) [22], the task involves the presentation of three evenly positioned and horizontally aligned dots and a single asterisk that alternates between one of the four positions possible. The task lasted approximately thirty minutes. Participants were instructed to press on the key of a computer keyboard corresponding to the position of the asterisk on the computer screen as fast and accurately as possible with the correct finger (index finger for key 1, middle finger for key 2, third finger for key 3 and little finger for key 4). A correct key press was required for the following trial to appear. At each trial, the response time (RT) was calculated as the time between the presentation of the asterisk and the correct key press. Each block was composed of 10 repetitions of the same 12-item sequence for a total of 120 key presses per block. A discretionary resting period was granted between each block. Participants performed 14 blocks with their dominant, right hand (see Figure 1). The first two blocks (R1 and R2) were randomly ordered sequence blocks used to familiarize subjects with the task and to indicate initial performance, respectively. The following blocks (A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, and A10) were training blocks presenting the same 12-item repeating sequence (Sequence A: 4-2-3-1-1-3-2-1-3-4-2-4). Two additional random-sequence blocks (R3 and R4) were executed after A5 and A10, respectively, and were used to monitor the participants' sequence learning progression. Procedural sequence-specific learning

was computed as the difference in the averaged RT between the last training block A10 and the last random block R4 [32].

2.3. Transcranial magnetic stimulation.

TMS pulses were delivered using an 8 cm figure-of-eight coil connected to a Magstim 200 (Magstim company, Whitland, Wales, UK) with a monophasic current waveform. The stimulation coil was applied flat on the scalp, held posterolaterally at a 45° angle from the mid-line to activate horizontal intracortical connections that will then activate descending corticospinal neurons [33]. A brainsight neuronavigating system (Rogue Research, Montréal, Canada) was used to ensure stable positioning throughout the experiment. The optimal stimulation sites in the left and right M1 for their respective contralateral FDI muscle activation were defined as the area eliciting MEPs of maximal amplitude at the lowest stimulation intensity. MEPs were recorded using surface electrodes positioned over the left and right FDI muscles. The electromyographic signal was amplified using a Powerlab 4 / 30 system (ADInstruments, Colorado Springs, USA), filtered with a band-pass 20–1000 Hz and digitized at a sampling rate of 4 kHz. MEPs were recorded using Scope v4.0 software (ADInstruments, Colorado Springs, USA) and stored offline for analysis. For each participant, TMS intensity used before and after the SRTT was set before the initial MEP measurement, pre-SRTT, on both hemispheres. It was adjusted at the intensity level required to elicit MEPs of ≈ 1 mV average amplitude at rest. Complete relaxation of the FDI muscle was controlled visually by monitoring the absence of EMG signal up to 100 ms before the TMS pulse. The number of MEPs excluded was marginal (i.e. less than 1%). Corticospinal excitability was measured before and after the SRTT bilaterally, beginning with the left hemisphere, by delivering ten TMS pulses to each hemisphere before and after the task, with an interstimulus interval (ISI) of 6-7 seconds. Peak-to-Peak MEP amplitudes were measured and averaged Pre- and Post- SRTT for each participant. The time between these two TMS sessions was approximately thirty minutes.

2.4. Data analysis.

Participants. Age distribution and gender frequencies were compared between the actionVGP and nonVGP groups. To do so, an independent-samples T-tests with *Age* as the dependent variable and *Group* (actionVGP; nonVGP) as the between-subject factor was computed. Second, a Fisher's exact test was conducted with *Gender* (Male; Female) as the dependent variable and *Group* (actionVGP; nonVGP) as the independent variable.

SRTT. Participants' reaction times (RT) during the SRTT were filtered for aberrant data by excluding trials with RT lesser than 101 ms and greater than 1500 ms, which represented 1.8% of total trials. The presence of sequence-specific procedural learning was tested by comparing the participants' averaged RT between the last repeating sequence block (A10) and the last random sequence block (R4) with the right hand. A mixed ANOVA with *Learning* (A10; R4) as the within-subject factor and *Group* (actionVGP; nonVGP) as the between-subject factor was computed.

TMS. TMS intensities defined as a percentage of the maximal device output, set before the SRTT practice for each participant's left and right M1, were compared using a mixed ANOVA with *Hemisphere* (Left; Right) as the within-subject factor and *Group* (actionVGP; nonVGP) as the between-subject factor. Changes in corticospinal excitability originating in the left and right M1 were assessed by comparing the participants' averaged MEP amplitudes before and after training using two separate mixed ANOVAs, one for the left M1 and a second for the right M1, with *Time* (Pre-SRTT; Post-SRTT) as the within-subject factor and *Group* (actionVGP; nonVGP) as the between-subject factor. Post-Hoc analyses were conducted accordingly with independent and paired samples T-tests using a Bonferroni correction for multiple comparisons.

3. Results

3.1. Participants

An independent-samples T-tests showed no significant difference of *Age* ($t = -0.446$; $p = 0.66$) between the actionVGP ($M = 24.0 \pm 3.49$ years) and the nonVGP groups (24.7 ± 3.82

years). Likewise, the Fisher's exact test indicated no significant difference in the frequencies of males and females between both groups ($p = 0.089$).

3.2. SRTT

The SRTT results can be observed in Figure 2 and Table 1. A significant effect of *Learning* ($F_{(1,22)} = 22.324$; $p < 0.001$) showed that procedural motor learning occurred for all the participants. The mixed ANOVA also revealed a significant effect of *Group* ($F_{(1,22)} = 5.874$; $p = 0.024$) which indicated that actionVGPs performed overall faster RTs compared to nonVGPs. In sum, actionVGPs displayed higher visuomotor performance in the SRTT but did not display an advantage for procedural motor learning.

3.3. TMS

Results and descriptive statistics are displayed in Table 1. A mixed ANOVA comparing TMS intensities used to deliver single pulses to the participant's left and right M1 before the SRTT indicated no significant effect of *Hemisphere* ($F_{(1,22)} = 0.5$; $p = 0.487$) and a significant effect of *Group* ($F_{(1,22)} = 4.404$; $p = 0.048$). Taken together, these results suggest an increased level of TMS intensity required to elicit MEP amplitudes of 1 mV on average over ten trials before the SRTT in the nonVGP compared to the actionVGP group, without difference between their left and right M1.

The corticospinal excitability results can be observed in Figure 3 and Table 1. For the dominant (left) hemisphere, a mixed ANOVA revealed a significant *Time X Group* interaction ($F_{(1,22)} = 5.317$; $p = 0.031$). Post-Hoc analyses using paired samples *t*-tests indicated a significant increase in corticospinal excitability (MEP amplitude) from Pre-SRTT to Post-SRTT for the actionVGP group ($t_{(11)} = 4.681$; $p < 0.01$) while MEP amplitudes remained stable before and after training for the nonVGP group ($t_{(11)} = 1.788$; $p = 0.404$). In addition, two independent-samples *T*-tests were performed Post-Hoc to compare left M1 MEP amplitudes between the actionVGP and the nonVGP groups at two time points, before and after SRTT practice. The results showed a non-significant group difference pre-SRTT ($t_{(22)} = 1.845$; $p = 0.316$) and a

significant difference post-SRTT ($t_{(22)} = 2.794$; $p = 0.044$), with the actionVGPs displaying greater MEP amplitudes post-SRTT training compared to the nonVGPs.

For the non-dominant (right) hemisphere, a mixed ANOVA revealed a significant effect of *Time* ($F_{(1,22)} = 5.605$; $p = 0.027$) and a non-significant effect of group ($F_{(1,22)} = 0.004$; $p = 0.95$), suggesting a significant increase in corticospinal excitability following SRTT training in without differences between the actionVGP group and the nonVGP group.

4. Discussion

The present study provides evidence for the association between enhanced visuomotor performance in actionVGPs and increased corticospinal plasticity in M1, as measured by activity-dependent changes in MEP amplitudes and corticospinal excitability at rest. We also did not observe a relationship between video game playing experience and the ability to learn new sequences more efficiently. Instead, our results support the notion that actionVGPs display higher overall visuomotor speed, but not necessarily enhanced procedural motor learning.

Why could actionVG experience affect one motor process and not the other? Some evidence does show that procedural motor learning and general visuomotor performance are independent processes. For example, in a meta-analysis performed on seventy studies, (Hardwick et al., 2013) [34] found evidence that visuomotor tasks focusing on completing novel stimulus-response patterns are differentiated from procedural learning tasks by their underlying neural activity patterns. Specifically, visuomotor tasks showed stronger activations in the basal ganglia and the cerebellum, whereas the procedural learning tasks showed increased activations in cortical structures and the thalamus. Similarly, Doyon et al. (2003) [35] found neuroimaging evidence for the differentiation between visuomotor and procedural learning tasks, with the former relating to cortico-cerebellar activity and the latter relating to cortico-striatal activity [36]. It is therefore possible that actionVG experience uniquely enhances visuomotor performance mediated by cortico-cerebellar connections but not procedural learning performance mediated by cortico-striatal connections.

What mechanisms might actionVG experience modulate to produce increased corticospinal plasticity in M1 that supports better visuomotor performance? Past research has established that practicing a visuomotor task results in the rapid increase in corticospinal excitability in M1 as part of the early stages of motor skill consolidation [37,38]. These changes in cortical plasticity are mediated by transient changes in the homeostatic balance of intracortical inhibitory mechanisms and excitatory corticospinal neural pathways that are accurately measured with TMS [39,40]. Based on this evidence, we could hypothesize that practice with actionVGs might reduce the threshold needed to increase the homeostatic balance between inhibitory and excitatory mechanisms that underlie increased corticospinal plasticity during the rapid consolidation phase of a novel visuomotor tasks. Indeed, evidence for long-term training effects on the sensorimotor system supports this notion. For example, participants who trained in a rapid tapping task in 24 sessions over a period of 4 weeks showed increases in motor speed as well as increased MEP amplitudes in the contralateral M1 over one week [41]. At a neurophysiological level, training improvements in visuomotor performance were associated with cortical reorganization and strengthening of connections in M1 that persisted over several months [25,26,41,42]. Based on this evidence, it is possible that experience with actionVGs could train M1 in a similar fashion to experimental motor training protocols [41].

Interestingly, the TMS intensity required to elicit MEP amplitudes of 1 mV at rest before the SRTT practice was decreased among actionVGPs compared to nonVGPs in the left and right M1. This discrepancy may reflect variations in corticospinal neuron sensitivity to TMS intensity in both groups, since different intensity levels were required to elicit MEPs of similar amplitudes at rest. Concurrently, the resting motor threshold, which is defined as the minimal TMS intensity required to produce MEPs of at least 50 μ V five trials out of ten at rest [43], is another measure of the relation between TMS intensity and cortical excitability. RMTs were shown to have high inter-individual variability and to be fairly constant at the intra-individual level [44-46]. Part of this variance may be explained by skull-to-cortex distance [47-49] and white matter properties [50,51]. For instance, skull-to-cortex distance and the diffusion direction of the corticospinal tract were shown to account for up to 82% of the variance observed in the RMT, while the anterior-posterior corticospinal tract alone could contribute to 13% of the variance [50]. The latter finding is of particular interest considering the growing evidence for white matter changes

through activity-dependent myelination that occurs during motor learning [52-53]. It could therefore be hypothesized that visuomotor skill learning associated with actionVG experience may contribute to alter white matter properties and in turn modulate corticospinal excitability.

The non-dominant (right) hemisphere showed increased corticospinal excitability pre- and post-SRTT for both groups. While the contralateral M1 is known to be particularly active during unilateral motor tasks, activity in the M1 ipsilateral to the trained hand has been frequently reported during unimanual motor training [54-58]. In fact, voluntary muscle contractions of the dominant hand were shown to modify the homotopic representation in the bilateral M1 and increases in cortical excitability in the ipsilateral M1 were evidenced during sequential thumb-finger opposition training compared to non-sequential movements [57,58]. Likewise, practice with the SRTT and sequential finger tapping tasks resulted in bilateral M1 cerebral blood-flow activations in neuroimaging studies [54-56]. The involvement of the ipsilateral M1 highlights the interaction between bilateral M1 during unilateral motor training [24,59-61]. A possible explanation for this interaction resides in the notion of interhemispheric competition, where the dominant hemisphere exerts an inhibitory action on the non-dominant hemisphere to suppress superfluous activity originating from this hemisphere [28,57,58,62-64]. For example, a study by Tinazzi & Zanette (1998) [58] suggested that interhemispheric transfer of information occurs during motor learning to inhibit the opposing hemisphere when fine motor movements are required. These interhemispheric communications occur, at least in part, via transcallosal excitatory and inhibitory transfer mechanisms as well as subcortical networks [57,65-59]. Further substantiating this hypothesis, the unilateral disruption of M1 with repetitive TMS pulses enhances motor learning with the ipsilateral hand in a process named paradoxical facilitation [63-64]. At a neurophysiological level, interhemispheric inhibition (IHI) interacts with cortical plasticity mechanisms such as short intracortical inhibition and long afferent inhibition within the targeted hemisphere, depending on the parameters used to measure IHI [70]. However, the interaction between IHI and corticospinal excitability in the ipsilateral hemisphere of healthy individuals is less clear. For instance, rTMS down regulation of M1 excitability did not result in MEP amplitude or RMT changes in the contralateral M1 [71]. Likewise, the reduction of IHI from the dominant M1 to the non-dominant M1 observed following practice at the SRTT may occur in the absence of modulation of the MEP amplitudes or the RMT in the non-dominant M1 [24]. Thus, the increase in corticospinal excitability in the

ipsilateral M1 reported here does not appear to be unprecedented. In accordance with the notion of hemispheric competition, the increased corticospinal excitability in the non-dominant hemisphere observed in the present study could reflect counterproductive activity from the ipsilateral M1 that does not appear to be modulated by extensive experience with actionVGs.

Some limitations in the present study do exist. First, we employed a cross sectional design and therefore true causality between actionVG experience and increased corticospinal plasticity cannot be inferred. A number of longitudinal training studies have previously found that video game playing causes the observed improvements in several cognitive domains [2,3,6,72]. It is therefore possible the relationships observed in our current experiment are also causal, but this needs to be studied further.

We also did not observe a significant increase in corticospinal excitability in the left M1 from pre-SRTT to post-SRTT in nonVGPs. This was unexpected as normal individuals usually exhibit this increase after the SRTT [22-24]. It is possible that the effect of increased corticospinal excitability at post-SRTT is present in nonVGPs, as the MEP amplitude did increase, however, the effect is not detectible at the current sample size. In addition, while research has shown that 10 single-pulse TMS delivered at a given intensity level over a specific muscle representation in the contralateral M1 is sufficient to provide reliable intra-session measurements of cortical excitability [73,74], recent studies suggests that 20 MEPs may be necessary to produce a stable response [75]. Thus, it is possible that the number of TMS trials compared before and after SRTT in the current study reduces the statistical power required to reveal this effect in our nonVGP group. This nonetheless does not limit our interpretations pertaining to corticospinal excitability in actionVGPs as this group did display a relative increase in MEP amplitude compared to nonVGPs at the current sample size.

In summary, our results demonstrate that underlying improvements in behavioural performance in actionVGPs are reflected in increases in corticospinal plasticity in M1. These results support the hypothesis that actionVG playing is associated with neuroplastic changes that underlie increased visuomotor processing [76]. Further studies are needed to establish the causality of this observed effect employing a longitudinal design.

5. References

1. Zimbardo P, Duncan N. *The Demise of Guys: Why Boys Are Struggling and What We Can Do About It*. 2012.
2. Green CS, Bavelier D. Action video game modifies visual selective attention. *Nature* 2003; 423(6939):534-537. doi: 10.1038/nature01647
3. Green CS, Bavelier D. Enumeration versus multiple object tracking: the case of action video game players. *Cognition* 2006; 101(1):217-245. doi: 10.1016/j.cognition.2005.10.004
4. Green CS, Bavelier D. Action-video-game experience alters the spatial resolution of vision. *Psychol Sci* 2007;18(1):88-94. doi: 10.1111/j.1467-9280.2007.01853.
5. Green CS, Sugarman MA, Medford K, Klobusicky E, Daphne B. The effect of action video game experience on task-switching. *Comput Human Behav* 2012; 28(3):984-994. doi: 10.1016/j.chb.2011.12.020
6. Li R, Polat U, Makous W, Bavelier D. Enhancing the contrast sensitivity function through action video game training. *Nat Neurosci*. 2009; 12(5):549-551. doi: 10.1038/nn.2296
7. West GL, Al-Aidroos N, Pratt J. Action video game experience affects oculomotor performance. *Acta Psychol (Amst)* 2013; 142(1):38-42. doi: 10.1016/j.actpsy.2011.08.005
8. West GL, Drisdelle BL, Konishi K, Jackson J, Jolicoeur P, Bohbot VD. Habitual action video game playing is associated with caudate nucleus-dependent navigational strategies. *Proc Biol Sci* 2015; 282(1808), 20142952. doi: 10.1098/rspb.2014.2952
9. West GL, Stevens SA, Pun C, Pratt J. Visuospatial experience modulates attentional capture: evidence from action video game players. *J Vis* 2008; 8(16), 13:11-19. doi: 10.1167/8.16.13
10. Dye MW, Green CS, Bavelier D. The development of attention skills in action video game players. *Neuropsychologia* 2009 47(8-9):1780-1789. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.002

11. Blacker KJ, Curby KM. Enhanced visual short-term memory in action video game players. *Atten Percept Psychophys* 2013; 75(6):1128-1136. doi: 10.3758/s13414-013-0487-0
12. Gozli DG, Bavelier D, Pratt J. The effect of action video game playing on sensorimotor learning: Evidence from a movement tracking task. *Hum Mov Sci* 2014; 38C:152-162. doi: 10.1016/j.humov.2014.09.004
13. Bavelier D, Green CS, Pouget A, Schrater P. Brain plasticity through the life span: learning to learn and action video games. *Annu Rev Neurosci* 2012; 35:391-416. doi: 10.1146/annurev-neuro-060909-152832
14. Borecki L, Tolstych K, Pokorski M. Computer games and fine motor skills. *Adv Exp Med Biol* 2013; 755:343-348. doi: 10.1007/978-94-007-4546-9_43
15. Castel AD, Pratt J, Drummond E. The effects of action video game experience on the time course of inhibition of return and the efficiency of visual search. *Acta Psychol (Amst)* 2005, 119(2):217-230. doi: 10.1016/j.actpsy.2005.02.004
16. Zhang Y, Du G, Yang Y, Qin W, Li X, Zhang Q. Higher integrity of the motor and visual pathways in long-term video game players. *Front Hum Neurosci* 2015; 9, 98. doi: 10.3389/fnhum.2015.00098
17. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a tool for mapping the central nervous system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol-Supplement* 1996; 46:43-51.
18. Pascual-Leone A, Tarazona F, Keenan J, Tormos JM, Hamilton R, Catala MD. Transcranial magnetic stimulation and neuroplasticity. *Neuropsychologia*, 1999; 37:207-217.
19. Wassermann EM, McShane LM, Hallett M, Cohen LG. Non-invasive mapping of muscle representations in human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 85:1-8.
20. Grafton ST, Hazeltine E, Ivry RB. Abstract and effector-specific representations of motor sequences identified with PET. *J Neurosci* 1998; 18(22):9420-9428.
21. Honda M, Deiber MP, Ibanez V, Pascual-Leone A, Zhuang P, Hallett M. Dynamic cortical involvement in implicit and explicit motor sequence learning. A PET study. *Brain* 1998; 121(Pt 11):2159-2173.

22. Morin-Moncet O, Beaumont V, de Beaumont L, Lepage JF, Theoret H. BDNF Val66Met polymorphism is associated with abnormal interhemispheric transfer of a newly acquired motor skill. *J Neurophysiol*, 2014; 111(10):2094-2102. doi: 10.1152/jn.00388.2013
23. Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M. Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science* 1994; 263(5151):1287-1289.
24. Perez MA, Wise SP, Willingham DT, Cohen LG. Neurophysiological mechanisms involved in transfer of procedural knowledge. *J Neurosci* 2007; 27(5):1045-1053. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4128-06.2007
25. Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 1998 79(2):1117-1123.
26. Pascual-Leone A, Nguyet D, Cohen LG, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Hallett M. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J Neurophysiol* 1995; 74(3):1037-1045.
27. Sanes JN, Donoghue JP. Plasticity and primary motor cortex. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23:393-415. doi: 10.1146/annurev.neuro.23.1.393
28. Ziemann U, Muellbacher W, Hallett M, Cohen LG. Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain* 2001; 124(Pt 6):1171-1181.
29. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Screening questionnaire before TMS: an update. *Clin Neurophysiol* 2011; 122(8):1686. doi: 10.1016/j.clinph.2010.12.037
30. Bavelier D, Achtman RL, Mani M, Focker J. Neural bases of selective attention in action video game players. *Vision Res* 2012; 61:132-143. doi: 10.1016/j.visres.2011.08.007
31. Mishra J, Zinni M, Bavelier D, Hillyard SA. Neural basis of superior performance of action videogame players in an attention-demanding task. *J Neurosci* 2011; 31(3):992-998. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4834-10.2011
32. Willingham DB, Wells LA, Farrell JM, Stemwedel ME. Implicit motor sequence learning is represented in response locations. *Mem Cognit* 2000; 28:366 –375.

33. Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Mazzone P, et al. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol* 2004; 115(2):255-266.
34. Hardwick RM, Rottschy C, Miall RC, Eickhoff SB. A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain. *Neuroimage* 2013; 67:283-297. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.11.020
35. Doyon J, Penhune V, Ungerleider LG. Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia* 2003; 41(3):252-262.
36. Doyon J, Bellec P, Amsel R, Penhune V, Monchi O, Carrier J, et al. Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behav Brain Res* 2009; 199(1):61-75. doi: 10.1016/j.bbr.2008.11.012
37. Muellbacher W, Richards C, Ziemann U, Wittenberg G, Wetz D, Boroojerdi B, et al. Improving hand function in chronic stroke. *Arch Neurol* 2002; 59(8):1278-1282.
38. Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Cohen L, Hallett M. Role of the human motor cortex in rapid motor learning. *Exp Brain Res* 2001; 136(4):431-438.
39. Muller-Dahlhaus JF, Orekhov Y, Liu Y, Ziemann U. Interindividual variability and age-dependency of motor cortical plasticity induced by paired associative stimulation. *Exp Brain Res* 2008; 187(3):467-475. doi: 10.1007/s00221-008-1319-7
40. Murakami T, Muller-Dahlhaus F, Lu MK, Ziemann U. Homeostatic metaplasticity of corticospinal excitatory and intracortical inhibitory neural circuits in human motor cortex. *J Physiol* 2012; 590(22):5765-5781. doi: 10.1113/jphysiol.2012.238519
41. Koeneke S, Lutz K, Herwig U, Ziemann U, Jancke L. Extensive training of elementary finger tapping movements changes the pattern of motor cortex excitability. *Exp Brain Res* 2006; 174(2):199-209. doi: 10.1007/s00221-006-0440-8
42. Rioult-Pedotti MS, Friedman D, Donoghue JP. Learning-induced LTP in neocortex. *Science* 2000; 290(5491):533-536.
43. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 91:79-92.

44. Cicinelli P, Traversa R, Bassi A, Scivoletto G, Rossini PM. Interhemispheric differences of hand muscle representation in human motor cortex. *Muscle Nerve* 1997; 20:535–542.
45. Mills KR, Nithi KA. Corticomotor threshold to magnetic stimulation: Normal values and repeatability. *Muscle Nerve* 1997; 20:570–576.
46. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: A transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 1996; 40:367–378.
47. Kozel FA, Nahas Z, deBrux C, Molloy M, Lorberbaum JP, Bohning D, Risch SC, et al. How coil–cortex distance relates to age, motor threshold, and antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*,2000; 12:376–384.
48. McConnell KA, Nahas Z, Shastri A, Lorberbaum JP, Kozel FA, Bohning DE, et al. The transcranial magnetic stimulation motor threshold depends on the distance from coil to underlying cortex: A replication in healthy adults comparing two methods of assessing the distance to cortex. *Biol Psychiatry* 2001; 49:454–459.
49. Stokes MG, Chambers CD, Gould IC, Henderson TR, Janko NE, Allen NB, et al. Simple metric for scaling motor threshold based on scalp–cortex distance: Application to studies using transcranial magnetic stimulation. *J Neurophysiol* 2005; 94:4520–4527.
50. Herbsman T, Forster L, Molnar C, Dougherty R, Christie D, Koola J, et al. Motor Threshold in Transcranial Magnetic Stimulation: The Impact of White Matter Fiber Orientation and Skull-to-Cortex Distance. *Hum Brain Mapp* 2009; 30(7):2044–2055.
51. Klöppel S, Bäumer T, Kroeger J, Koch MA, Büchel C, Münchau A, et al. The cortical motor threshold reflects microstructural properties of cerebral white matter. *Neuroimage* 2008; 40(4):1782-91.
52. Fields DR. A new mechanism of nervous system plasticity: activity-dependent myelination. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16(12):756-67.
53. Sampaio-Baptista C, Khrapitchev AA, Foxley S, Schlagheck T, Scholz J, Jbabdi S, et al. Motor skill learning induces changes in white matter microstructure and myelination. *The Journal of Neuroscience* 2013; 33(50):19499 –19503.

54. Bischoff-Grethe A, Goedert KM, Willingham DT, Grafton ST. Neural substrates of response-based sequence learning using fMRI. *J Cogn Neurosci* 2004; 16(1):127-138. doi: 10.1162/089892904322755610
55. Daselaar SM, Rombouts SA, Veltman DJ, Raaijmakers JG, Jonker C. Similar network activated by young and old adults during the acquisition of a motor sequence. *Neurobiol Aging* 2003; 24(7):1013-1019.
56. Holper L, Biallas M, Wolf M. Task complexity relates to activation of cortical motor areas during uni- and bimanual performance: a functional NIRS study. *Neuroimage* 2009; 46(4):1105-1113. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.03.027
57. Muellbacher W, Facchini S, Boroojerdi B, Hallett M. Changes in motor cortex excitability during ipsilateral hand muscle activation in humans. *Clin Neurophysiol* 2000; 111(2):344-349.
58. Tinazzi M, Zanette G. Modulation of ipsilateral motor cortex in man during unimanual finger movements of different complexities. *Neurosci Lett* 1998; 244(3):121-124.
59. Japikse KC, Negash S, Howard JH, Howard DV. Intermanual transfer of procedural learning after extended practice of probabilistic sequences. *Exp Brain Res* 2003; 148(1):38-49. doi: 10.1007/s00221-002-1264-9
60. Parlow SE, Kinsbourne M. Asymmetrical transfer of training between hands: implications for interhemispheric communication in normal brain. *Brain Cogn* 1989; 11(1):98-113.
61. Rand MK, Hikosaka O, Miyachi S, Lu X, Miyashita K. Characteristics of a long-term procedural skill in the monkey. *Exp Brain Res* 1998; 118(3):293-297.
62. Ghacibeh GA, Mirpuri R, Drago V, Jeong Y, Heilman KM, Triggs WJ. Ipsilateral motor activation during unimanual and bimanual motor tasks. *Clin Neurophysiol* 2007; 118(2):325-332. doi: 10.1016/j.clinph.2006.10.003
63. Kobayashi M, Hutchinson S, Schlaug G, Pascual-Leone A. Ipsilateral motor cortex activation on functional magnetic resonance imaging during unilateral hand movements is related to interhemispheric interactions. *Neuroimage* 2003; 20(4):2259-2270.
64. Kobayashi M, Theoret H, Pascual-Leone A. Suppression of ipsilateral motor cortex facilitates motor skill learning. *Eur J Neurosci* 2009; 29(4):833-836. doi: 10.1111/j.1460-9568.2009.06628.

65. Chen R. Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2004; 154(1):1-10. doi: 10.1007/s00221-003-1684-1
66. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC. Direct demonstration of interhemispheric inhibition of the human motor cortex produced by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 1999; 124(4):520-524.
67. Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 1992; 453:525-546.
68. Meyer BU, Roricht S, Graf von Einsiedel H, Kruggel F, Weindl A. Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain* 1995; 118 (Pt 2):429-440.
69. Waldvogel, D., van Gelderen, P., Muellbacher, W., Ziemann, U., Immisch, I., & Hallett, M. (2000). The relative metabolic demand of inhibition and excitation. *Nature*, 406(6799), 995-998. doi: 10.1038/35023171
70. Reis J, Swayne OB, Vandermeeren Y, Camus M, Dimyan MA, Harris-Love M, et al. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *Jphysiol* 2008; 586(2):325-351.
71. Kobayashi M, Hutchinson S, Théoret H, Schlaug G, Pascual-Leone A. Repetitive TMS of the motor cortex improves ipsilateral sequential simple finger movements. *Neurology*. 2004; 62:91–98.
72. Feng J, Spence I, Pratt J. Playing an action video game reduces gender differences in spatial cognition. *Psychol Sci* 2007; 18(10):850-855. doi: 10.1111/j.1467-9280.2007.01990.
73. Bastani A, Jaberzadeh S. A higher number of TMS-elicited MEP from a combined hotspot improves intra- and inter-session reliability of the upper limb muscles in healthy individuals. *PLoS ONE* 2012; 7(10): e47582.
74. Doeltgen SH, Ridding MC, O'Beirne GA, Dalrymple-Alford J, Huckabee ML. Test-retest reliability of motor evoked potentials (MEPs) at the submental muscle group during volitional swallowing. *J Neurosci Methods* 2009;178(1):134-7. doi: 10.101
75. Chang WH, Fried PJ, Saxena S, Jannati A, Gomes-Osman J, Kim YH, Pascual-Leone A. Optimal number of pulses as outcome measures of neuronavigated transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2016 Aug;127(8):2892-7.

76. Powers KL, Brooks PJ, Aldrich NJ, Palladino MA, Alfieri L. Effects of video-game play on information processing: a meta-analytic investigation. *Psychon Bull Rev* 2013; 20(6):1055-1079. doi: 10.3758/s13423-013-0418-z

6. Figure Captions

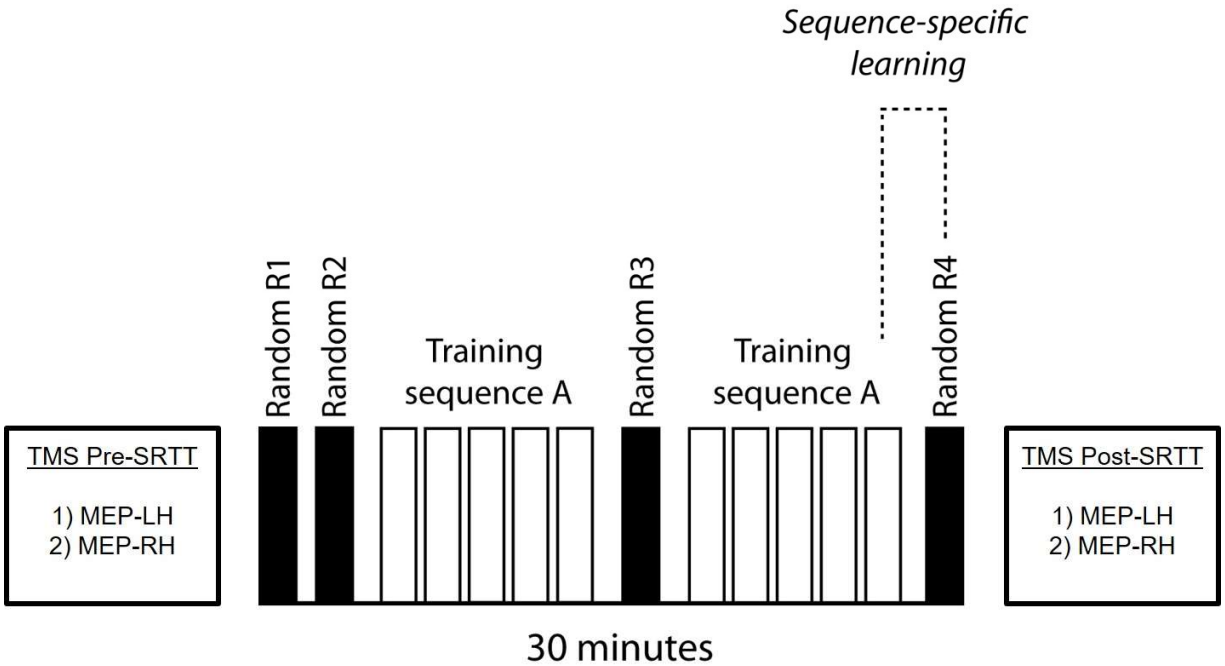


Fig 1. The order of the random (R) and training blocks (A) during the SRTT task is displayed. For all participants, Motor Evoked Potentials (MEP) were measured with TMS before (Pre-SRTT) and after (Post-SRTT) the SRTT over the FDI muscle representation in the left (LH) and right (RH) M1, beginning with the left hemisphere.

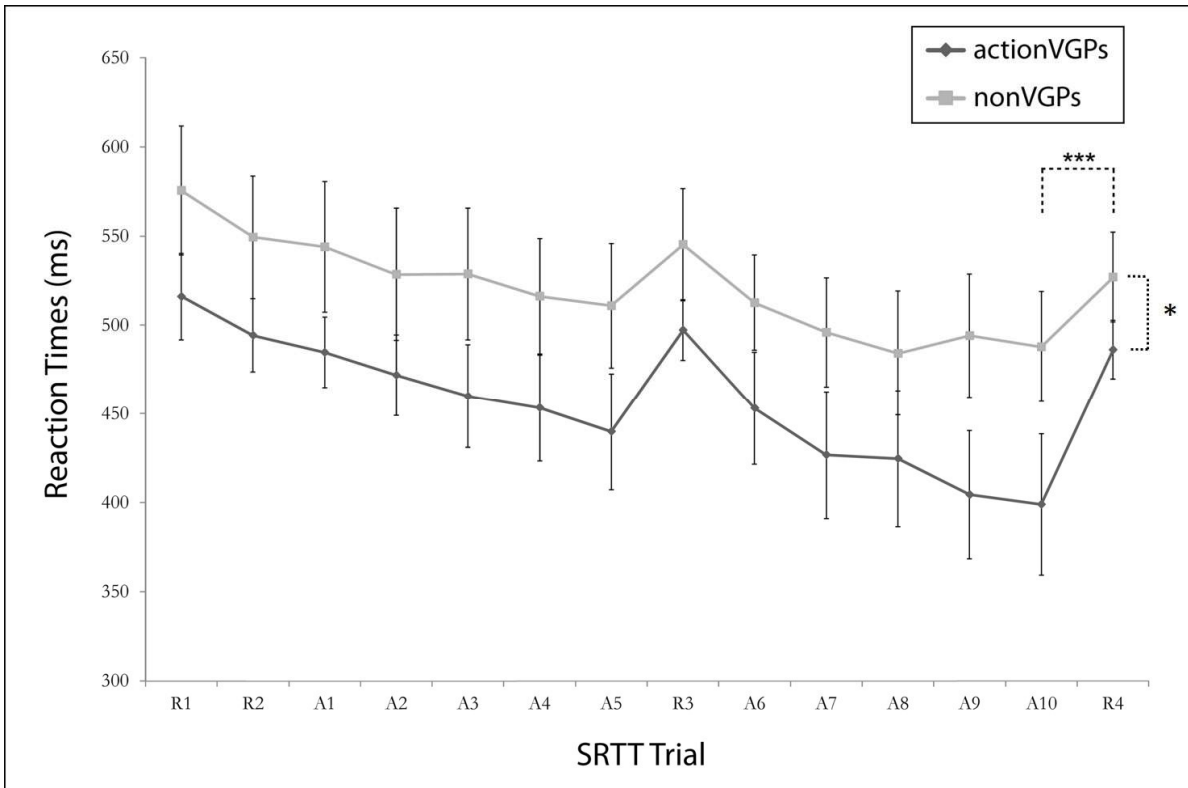


Fig 2. The general trend of the average reaction times (RT) are displayed in random and sequence blocks on the SRTT. However, the analysis was conducted on blocks A10 and R4. Motor sequence learning was evidenced with a significant difference in RT between A10 and R4 among both groups ($F = 22.324$; $p < 0.001$). In addition, the actionVGP group had faster RT on A10 and R4 compared to nonVGP ($F = 5.874$; $p = 0.024$) which suggest enhanced visuomotor processing abilities. *** $p < 0.001$

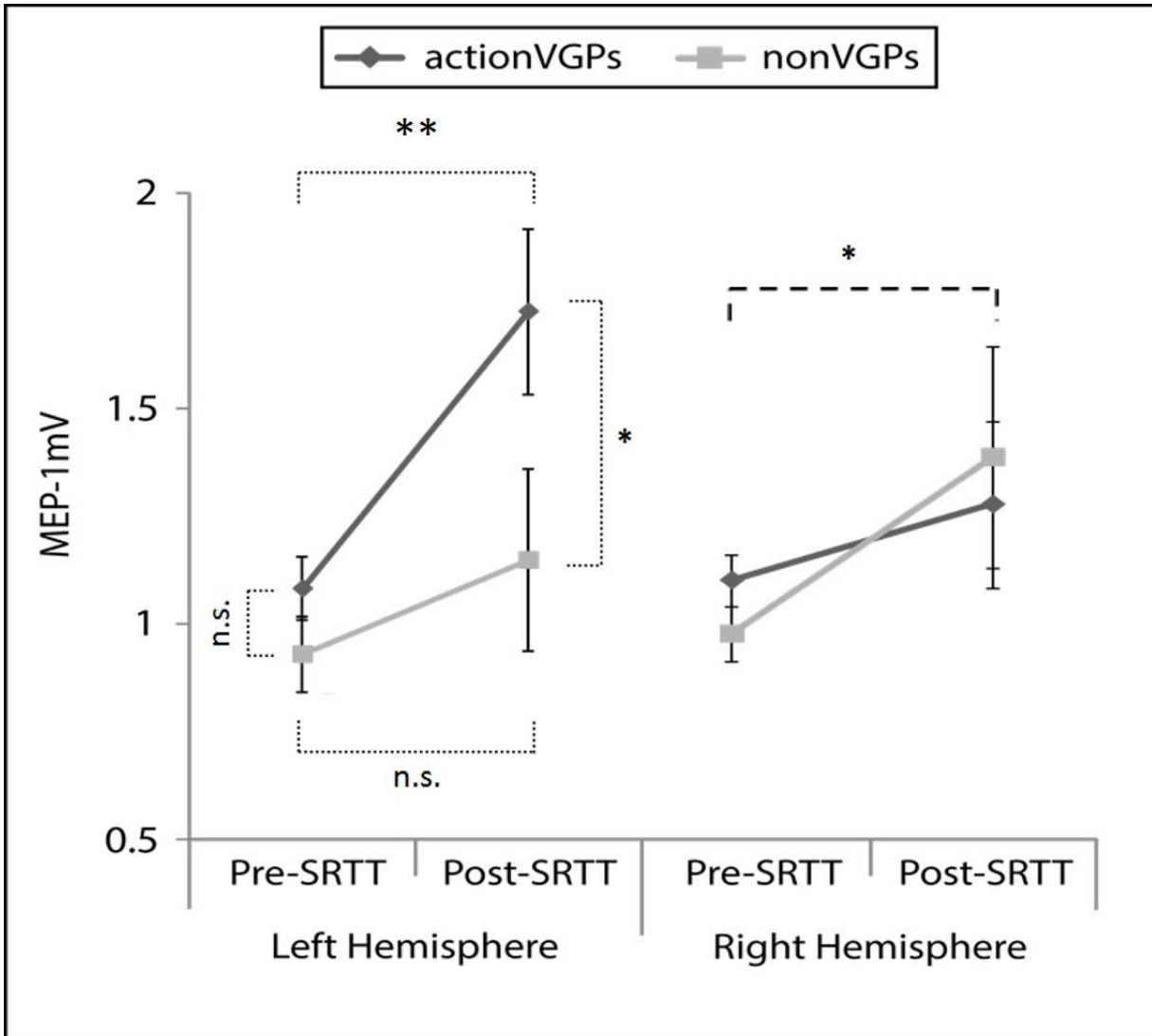


Fig 3. Measures of cortical excitability in the motor cortical representation of the right (Left Hemisphere) first dorsal interosseus (FDI) muscle before (Pre-) and after (Post-) SRTT among actionVGPs and nonVGPs are presented here. A significant *Time X Group* interaction ($F = 5.317$; $p = 0.031$) indicated increased MEP amplitude in the LH from Pre-SRTT to Post-SRTT for the actionVGP group ($t = 4.681$; $p < 0.01$) while the nonVGP group remained stable ($t = 1.788$; $p = 0.404$). In addition, the results showed a non-significant group difference pre-SRTT ($t_{(22)} = 1.845$; $p = 0.316$) and a significant difference post-SRTT ($t_{(22)} = 2.794$; $p = 0.044$). For the Right Hemisphere, both groups showed increased MEP amplitudes after the practice on the SRTT ($F = 5.605$; $p = 0.027$) without differences between groups ($F = 0.004$; $p = 0.95$). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

SRTT	A10 (ms)	R4 (ms)	Learning	Group	Interaction
actionVGP	419 ± 58.88	485 ± 40.9	$F_{(1,22)} = 22.324$	$F_{(1,22)} = 5.874$	$F_{(1,22)} = 3.245$
nonVGP	487 ± 77.22	526 ± 62.71	$p < 0.001$	$p = 0.024$	$p = 0.085$
TMS Intensity	Left M1 (% max)	Right M1 (% max)	Hemisphere	Group	Interaction
<i>Pre-SRTT</i>					
actionVGP	47.411 ± 8.94	47.667 ± 10.04	$F_{(1,22)} = 0.5$	$F_{(1,22)} = 4.404$	$F_{(1,22)} = 0.32$
nonVGP	55.25 ± 12.57	55.5 ± 12.688	$p = 0.487$	$p = 0.048$	$p = 0.577$
TMS MEP	Pre-SRTT (mV)	Post-SRTT (mV)	Time	Group	Interaction
<i>Left M1</i>					
actionVGP	1.081 ± 0.185	1.725 ± 0.479	-	-	$F_{(1,22)} = 5.317$
nonVGP	0.928 ± 0.218	1.147 ± 0.531			$p = 0.031$
<i>Right M1</i>					
actionVGP	1.101 ± 0.151	1.277 ± 0.48	$F_{(1,22)} = 5.605$	$F_{(1,22)} = 0.004$	$F_{(1,22)} = 0.893$
nonVGP	0.976 ± 0.162	1.386 ± 0.647	$p = 0.027$	$p = 0.95$	$p = 0.355$

Table 1. Results of the mixed ANOVAs conducted for the SRTT and the TMS are displayed. For the SRTT, the means and standard deviations of the participants RTs on blocks A10 and R4 are expressed in milliseconds (ms). For the TMS intensity measures, the means and standard deviations represent the percentage of the stimulation device’s maximum output. For the TMS MEP, the means and standard deviations of the participants’ MEP amplitudes are expressed in millivolts (mV).