

Université de Montréal

**Corrélat neuroanatomiques de l'apprentissage de  
séquences motrices chez les personnes jeunes et âgées**

par

Catherine Vien

Département de Psychologie  
Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée  
en vue de l'obtention du grade de  
PhD en Psychologie – Recherche et intervention  
option neuropsychologie clinique

Mai, 2018

© Catherine Vien, 2018

## Résumé

La capacité d'apprendre de nouvelles habiletés motrices est essentielle à la réalisation des activités de la vie quotidienne, et ce tout au long de la vie. Suite à leur acquisition, les nouvelles traces mnésiques demeurent initialement dans un état fragile jusqu'à ce qu'elles soient transformées en formes plus robustes par l'entremise d'un processus nommé « consolidation ». Il est désormais reconnu que le sommeil, et plus précisément les fuseaux de sommeil, contribueraient significativement à la consolidation de la mémoire motrice séquentielle chez les jeunes adultes. Toutefois, l'effet du vieillissement sur les différents stades de ce type d'apprentissage ne demeure que partiellement compris à ce jour. De fait, bien que des études comportementales aient démontré que la phase initiale d'apprentissage soit relativement épargnée, les participants plus âgés ont tendance à démontrer des déficits lors de la consolidation de nouvelles séquences motrices. Par ailleurs, les substrats neuronaux de ce type d'apprentissage ont surtout été caractérisés chez de jeunes adultes, révélant l'implication d'un large réseau de régions de matières grises corticales et sous-corticales. Jusqu'à récemment, cependant, peu d'études s'étaient penchées sur le rôle des faisceaux de matière blanche connectant ces régions et aucune n'avait investigué la manière dont des altérations de la matière blanche pourrait contribuer au déficit de consolidation observé chez la personne âgée. De plus, le lien entre matière blanche, fuseaux de sommeil et consolidation n'avait encore jamais été caractérisé. L'objectif général de cette thèse était donc d'établir les corrélats de matière blanche associés à l'acquisition initiale et de la consolidation d'une nouvelle séquence motrice à différents stades de l'âge adulte. Un objectif additionnel était d'investiguer la nature de la relation entre l'intégrité de la matière blanche, la consolidation motrice et les fuseaux de sommeil, étant donné le rôle présumé de ces oscillations neuroélectriques dans ce processus mnésique. Afin d'atteindre ces buts, nous avons utilisé l'imagerie de diffusion pour quantifier les propriétés de la matière blanche chez des participants adultes jeunes et plus âgés entraînés à une tâche de pianotage des doigts apprise explicitement, avant et après une période équivalente de sieste ou de repos éveillé. D'abord, nos analyses ont démontré qu'une meilleure performance lors de l'apprentissage initial était associée aux propriétés microstructurelles de la capsule interne et du genou du corps calleux,

soient des faisceaux de matière blanche connectant, entre autres, les régions motrices frontales homologues, les régions motrices sous-corticales ainsi que la moelle épinière. De façon intéressante, ces résultats suggèrent que les mêmes régions de matière blanche sous-tendent la phase initiale d'apprentissage chez les adultes jeunes et plus âgés. Dans un second temps, les analyses ont révélé que les caractéristiques du faisceau thalamo-cortical, reconnu comme reliant des régions cérébrales motrices et étant impliqués dans l'expression des fuseaux de sommeil, peuvent avoir un impact significatif sur la consolidation de séquences motrices par le biais d'une modulation du nombre de fuseaux de sommeil post-apprentissage. Ceci nous amène à proposer que les difficultés observées chez la personne âgée sur le plan de la consolidation motrice pourraient découler en partie d'une dégradation liée à l'avancement en âge des régions de matière blanche impliquées dans l'expression des fuseaux de sommeil. Les implications de la présente thèse sont notables puisqu'une meilleure compréhension des substrats neuroanatomiques et neurophysiologiques de l'apprentissage moteur au cours de l'âge adulte pourrait éventuellement contribuer au développement de stratégies d'intervention visant la réduction des déficits de mémoire observés dans le vieillissement normal.

**Mots-clés** : apprentissage moteur, consolidation, matière blanche, vieillissement, sommeil, imagerie de diffusion, polysomnographie, mémoire.

## **Abstract**

The learning of new motor skills is necessary for the performance of everyday activities throughout the lifespan. Memory consolidation refers to the process during which a newly acquired memory is transformed from an initial labile trace into a more stable and resistant form. Interestingly, there is now compelling evidence that sleep, and sleep spindles in particular, contribute to the consolidation of newly acquired motor sequences in young adults. Although a lot remains unknown regarding the effects of aging on this mnemonic process, behavioral studies have shown that while the initial learning phase is relatively spared in older participants, the latter tend to demonstrate an impairment in the consolidation of learned motor sequences. Work investigating the neural substrates mediating the different phases of motor sequence learning has mostly focused on the grey matter regions involved in this process, establishing that both cortico-cerebellar and cortico-striatal networks contribute to the initial learning stage, while consolidation and long term storage is mostly dependent on a distributed cortico-striatal circuit. Yet, until recently, very few studies had investigated the white matter substrates of motor sequence learning in healthy aging, and none had addressed how white matter differences may contribute to the age-related consolidation deficit. Moreover, no study had yet to investigate whether structural connectivity affects motor sequence consolidation in relationship with sleep spindles. To address these knowledge gaps, we set to characterize the white matter correlates of motor sequence learning and consolidation in healthy young and older adults, and assess the way sleep spindles interact with consolidation processes and this specific neural network. We achieved these goals with the use of diffusion weighted imaging in groups of young and older participants who were trained on an explicit finger sequence learning task before and after an afternoon nap, or an equivalent period of rest. First, our results extend the current knowledge of the neural processes underlying motor memory acquisition by showing that performance improvement relates to white matter characteristics in fiber tracts connecting motor related regions (ie. the internal capsule and the corpus callosum), and that this structure-behavior relationship is preserved across the adult life. Furthermore, our findings reveal that thalamo-cortical white matter indirectly affects motor memory consolidation through sleep spindles modulation in both young and older adults.

Although still conjectural, these results suggest that age-related alterations in the white matter tracts known to be involved in sleep spindle expression may constitute one of the neural underpinnings of the motor memory consolidation impairment observed in the elderly. The present work has significant implications as a better understanding of the neural and physiological mechanisms underlying motor skill learning can eventually contribute to the development of interventions aimed to mitigate age-related declines in memory.

**Keywords:** motor sequence learning, consolidation, white matter, aging, sleep, diffusion weighted imaging, polysomnography, memory.

# Table des matières

<b>Résumé.....</b>	<b>I</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>III</b>
<b>Table des matières .....</b>	<b>V</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>VII</b>
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>VIII</b>
<b>Remerciements.....</b>	<b>IX</b>
<b>Avant-propos.....</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I : Contexte théorique .....</b>	<b>2</b>
1. Apprentissage et mémoire .....	2
1.1. Apprentissage de séquences motrices .....	3
1.2. Consolidation et sommeil.....	4
1.3. Corrélats neuronaux de l'apprentissage de séquences motrices .....	6
1.4. Effet du vieillissement sur l'apprentissage moteur et l'architecture du sommeil .....	9
2. Brève introduction à l'imagerie de diffusion.....	12
3. Connectivité structurelle et fonctions cognitives.....	18
3.1. Caractéristiques des faisceaux de matière blanche et apprentissage moteur .....	18
3.2. Caractéristiques des faisceaux de matière blanche et sommeil.....	20
3.3. Effet du vieillissement sur la connectivité structurelle .....	20
4. Objectifs et hypothèses de recherche.....	21
<b>Chapitre II : Publications scientifiques .....</b>	<b>24</b>
Article 1 : Age-Related White Matter Correlates of Motor Sequence Learning and Consolidation.....	24
Article 2 : Thalamo-cortical white matter underlies motor memory consolidation via modulation of sleep spindles in young and older adults.....	62
<b>Chapitre III : Discussion.....</b>	<b>93</b>
1. Résumé et discussion des principaux résultats .....	93

1.1 L'architecture de matière blanche : un élément fondamental du fonctionnement cognitif et moteur .....	97
1.1.1 Le rôle critique de la connectivité structurelle dans l'apprentissage moteur	97
1.1.2 Corrélats biologiques des métriques dérivées de l'IRMd.....	98
1.2 Le rôle des fuseaux de sommeil dans la consolidation motrice.....	100
1.2.1 Impact des propriétés structurelles des fibres de matière blanche sur l'expression des fuseaux de sommeil.....	100
1.2.2 Caractéristiques des fuseaux de sommeil et consolidation.....	101
1.2.3 Mécanismes d'action des fuseaux de sommeil.....	102
1.3 Impact du vieillissement sur les corrélats microstructuraux de l'apprentissage et la consolidation motrice.....	103
1.3.1 Modifications de l'architecture de matière blanche en lien avec le vieillissement.....	103
1.3.2 Peut-on parler d'un déficit de consolidation chez la personne âgée?.....	104
1.3.3 Avancement en âge et changements potentiels dans la nature de la relation entre apprentissage moteur et architecture de matière blanche.....	106
2. Contribution originale de la thèse.....	108
3. Limites et considérations méthodologiques .....	110
4. Perspectives futures et implications .....	112
5. Conclusion.....	114
<b>Bibliographie.....</b>	<b>116</b>

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Électroencéphalogramme .....	6
<b>Figure 2.</b> Modèle intégratif de Doyon et collaborateurs.....	8
<b>Figure 3.</b> Ellipsoïdes et tenseurs de diffusion.....	14
<b>Figure 4.</b> Architecture de la matière blanche du cerveau humain .....	17



## Liste des abréviations

AD : Diffusivité axiale (*Axial Diffusivity*)

DLPFC : Cortex préfrontal dorsolatéral (*Dorsolateral Prefrontal Cortex*)

DTI : Imagerie du tenseur de diffusion (*Diffusion Tensor Imaging*)

EEG : Électroencéphalographie (*Electroencephalography*)

FA : Anisotropie fractionnelle (*Fractional Anisotropy*)

HARDI : Imagerie de diffusion à haute résolution angulaire (*High Angular Resolution Diffusion Imaging*)

IRM : Imagerie par résonance magnétique (*MRI : Magnetic Resonance Imaging*)

IRMd : Imagerie de diffusion (*DWI : Diffusion Weighted Imaging*)

M1 : Cortex moteur primaire (*Primary Motor Cortex*)

MD : Diffusivité moyenne (*Mean Diffusivity*)

MSL : Apprentissage de séquences motrices (*Motor Sequence Learning*)

NREM : Sommeil non-paradoxal (*Non-REM sleep*)

PFC : Cortex préfrontal (*Prefrontal Cortex*)

PM : Cortex prémoteur (*Premotor Cortex*)

RD : Diffusivité radiale (*Radial Diffusivity*)

REM : Sommeil paradoxal (*Rapid Eye Movement Sleep*)

SMA : Aire motrice supplémentaire (*Supplementary Motor Area*)

tACS : Stimulation transcranienne à courant alternatif (*Transcranial Alternating Current Stimulation*)

tDCS : Stimulation transcranienne à courant direct (*Transcranial Direct Current Stimulation*)

TMR : Réactivation mnésique ciblée (*Targeted Memory Reactivation*)

# Remerciements

Sincèrement, je tiens à remercier...

Mon directeur de recherche, Dr Julien Doyon. Merci pour la confiance que tu m'as accordée, pour ta grande générosité et pour ton soutien tout au long de ce périple de longue haleine.

Mes collègues du laboratoire : Samuel, Arnaud<sup>2</sup>, Alexandra, Catherine, Chadi, Ali, Ella. J'ai eu une chance inouïe de vous avoir à mes côtés pour partager tous ces hauts, ces bas et ces bières. Merci à Francine, Ovidiu et Arnaud<sup>1</sup>, pour tout votre support (moral et technique). Un merci spécial à Stuart, de m'avoir prise sous son aile lors de mes premiers balbutiements dans le monde de la recherche.

Ma cohorte : Anne, Émilie O., Emilie S., Jessica, Marie-Élaine, Vincent, Mathieu, Vanessa, Joni. Merci d'avoir partagé avec moi cette incroyable aventure qu'est le doctorat en neuropsychologie. On a traversé quelque chose d'unique ensemble et comme on dit, l'adversité, ça rapproche.

Mes collègues et anciennes superviseuses de l'IUGM : Adriana, Anik, Beatriz. Merci pour tout ce que vous m'avez appris et pour l'incroyable opportunité que vous m'avez offerte.

Mes amis et ma famille. Merci pour vos encouragements et votre appui sans faille, depuis toujours.

Mon Basile. Merci pour tout.

## **Avant-propos**

La capacité d'apprendre de nouvelles habiletés motrices est essentielle à la réalisation des activités de la vie quotidienne. L'acquisition de ce type d'aptitude requiert de la pratique, qu'il s'agisse d'activités d'apparence simple telle la saisie d'un objet ou encore du perfectionnement d'une séquence de mouvements hautement complexe comme dans le cadre de la pratique d'un sport de haut niveau. De façon intéressante, il est maintenant reconnu que le sommeil joue un rôle primordial dans la consolidation de ce type d'apprentissage chez les jeunes adultes. On observe toutefois qu'au cours du vieillissement normal, la capacité de consolider de nouvelles séquences motrices s'altère. Parallèlement, l'avancement en âge est accompagné de changements sur le plan de la quantité et de la qualité du sommeil. Dans le contexte actuel du vieillissement de la population, il est indéniable qu'une meilleure compréhension de la relation entre les capacités d'apprentissage et l'avancement en âge s'avère particulièrement pertinente. Bien que les corrélats neuronaux de l'apprentissage de séquences motrices aient été explorés par le passé, certaines limites sur le plan des technologies d'imagerie accessibles jusqu'à récemment ont eu pour effet que la majorité des travaux à ce sujet se sont limités à l'étude du rôle des structures de la matière grise. L'introduction relativement récente de l'imagerie de diffusion a toutefois entraîné un regain d'attention envers les connexions structurelles entre ces régions, ainsi que pour l'impact des propriétés de ces faisceaux de matière blanche sur différentes fonctions cognitives et motrices.

Cette thèse s'intéresse donc aux corrélats de matière blanche de l'acquisition et la consolidation post-sommeil d'une nouvelle séquence motrice chez l'adulte jeune et plus âgé. Le premier chapitre est consacré au contexte théorique dans lequel s'inscrit cet ouvrage et décrit de façon exhaustive la littérature scientifique actuelle portant sur les concepts principaux liés à notre sujet de recherche. Une brève introduction à la technique d'imagerie de diffusion y est également présentée. Le second chapitre recense les manuscrits des deux études issues de nos travaux, actuellement publiées ou en révision dans des journaux scientifiques de renom révisés par les pairs. Enfin, le troisième et dernier chapitre fait une présentation sommaire de ces articles, puis y sont discuté de façon détaillée leurs résultats, limites et implications.

# Chapitre I : Contexte théorique

## 1. Apprentissage et mémoire

La mémoire est habituellement définie comme la faculté d'encoder, d'entreposer puis de rappeler les informations et les expériences du passé. Bien que longtemps considérée comme un système homogène, il est désormais clairement établi que ce que l'on appelle généralement mémoire correspond davantage à un ensemble de sous-systèmes au fonctionnement relativement distinct. Cette notion fut initialement mise en évidence par les travaux de Dr Brenda Milner sur le sujet H.M. (1957), qui était incapable d'apprendre de nouvelles informations mais dont les souvenirs encodés préalablement à une opération chirurgicale, consistant à lui retirer bilatéralement une large portion des deux hippocampes et des tissus environnants, étaient demeurés relativement intacts.

Une première distinction entre les différents types de mémoire est celle faite entre les formes dites « déclarative » et « non déclarative » (Anderson, 1976). La mémoire déclarative réfère aux souvenirs qui peuvent être rappelés consciemment, et comprend deux sous-catégories : les faits (mémoire sémantique) et les événements (mémoire épisodique). À l'opposé, la mémoire non déclarative comprend la mémoire dite procédurale, laquelle se rapporte à l'apprentissage de divers « savoir-faire » y compris les habiletés motrices. Ce deuxième type de mémoire, et la mémoire procédurale motrice en particulier, est impliqué dans de nombreuses activités demandant l'exécution simple ou complexe d'une séquence de gestes, allant d'une banale poignée de main à la maîtrise d'un instrument de musique. Ainsi, la capacité de planifier, d'apprendre et de conserver de nouveaux apprentissages moteurs est essentielle à la réalisation des activités de la vie quotidienne. Il n'est donc pas surprenant qu'une vaste quantité d'études ait porté sur les déterminants comportementaux ainsi que sur les substrats neuronaux et neurophysiologiques sous-tendant ce type d'apprentissage.

## 1.1. Apprentissage de séquences motrices

Un des principaux paradigmes de recherche permettant de mieux comprendre la plasticité cérébrale du système moteur et son fonctionnement est l'apprentissage de séquences motrices (MSL : *Motor Sequence Learning*). Ce type d'apprentissage fait référence au processus par lequel les éléments simples et stéréotypés qui constituent un nouveau mouvement parviennent à être exécutés automatiquement et sans effort, de manière à éventuellement former une séquence unitaire bien maîtrisée (Willingham, 1998). Les paradigmes MSL se déclinent en une grande variété de protocoles, mais requièrent habituellement que les participants produisent une séquence de mouvements en appuyant sur un clavier avec les doigts, ou en touchant légèrement le pouce avec les autres doigts, dans un ordre précis et ordonné. La séquence de mouvement à effectuer peut-être apprise explicitement avant l'entraînement ou de manière implicite pendant la pratique (Doyon et al., 2009, 2011; Robertson, Pascual-Leone, & Miall, 2004). Elle peut également être auto-initiée (Karni et al., 1995), indiquée par un stimulus visuel ou auditif (Nissen & Bullemer, 1987), ou intercalée avec une séquence de mouvements aléatoires (Bennett, Madden, Vaidya, Howard, & Howard, 2010). Malgré ces différences méthodologiques, la pratique permet typiquement aux participants d'augmenter la vitesse de leurs mouvements de doigts et de réduire l'intervalle entre chaque pression, ce qui entraîne une diminution du temps total nécessaire pour compléter l'ensemble de la séquence. Par la même occasion, on observe également une réduction du nombre d'erreurs avec la pratique; ces deux mesures représentant respectivement la vitesse ainsi que la précision d'exécution qui permettent une quantification de la performance. Ces améliorations comportementales progressives sont considérées comme reflétant l'apprentissage de la séquence, et peuvent être utilisées comme des indices de consolidation de la mémoire lors de retests subséquents.

On considère communément que l'apprentissage de séquences motrices se déroule selon plusieurs phases distinctes (Doyon & Benali, 2005a; Doyon, Gabitov, Vahdat, Lungu, & Boutin, 2018). Tout d'abord, une première phase d'apprentissage rapide a lieu lors de l'entraînement initial, caractérisée par une amélioration importante observable au cours de cette même session. Ensuite, on note la présence d'une seconde phase plus lente s'échelonnant

au cours des sessions de pratique subséquentes, pouvant s'étendre sur des jours, voir des mois, et pendant laquelle de légers gains de performances peuvent tout de même être mis en évidence. Une phase additionnelle, appelée de consolidation, serait initiée durant la pratique initiale puis amplifiée entre les différentes sessions d'entraînement. Ce serait pendant cette troisième phase que la trace mnésique, initialement dans un état précaire, serait transformée en une forme plus durable et résistante à l'interférence (Dayan & Cohen, 2011; Dudai, Karni, & Born, 2015; Nettersheim, Hallschmid, Born, & Diekelmann, 2015).

Ainsi, la consolidation de la mémoire réfère aux mécanismes physiologiques, neurochimiques et neuroanatomiques par lesquels une trace mnésique récemment acquise devient plus stable. Cette étape est primordiale puisque même si un souvenir ou une nouvelle habileté motrice ont été appris avec succès, il sera impossible de les rappeler après délai s'il n'a pas été consolidé efficacement. De façon intéressante, une grande quantité de travaux réalisés au cours des 25 dernières années ont mis en évidence le rôle clé du sommeil dans la consolidation de la mémoire procédurale, et plus spécifiquement de la mémoire motrice séquentielle (Plihal & Born, 1997; Smith & Macneill, 1994; Walker, Brakefield, Hobson, & Stickgold, 2003; voir King & al., 2017, pour une revue récente de la littérature à ce sujet).

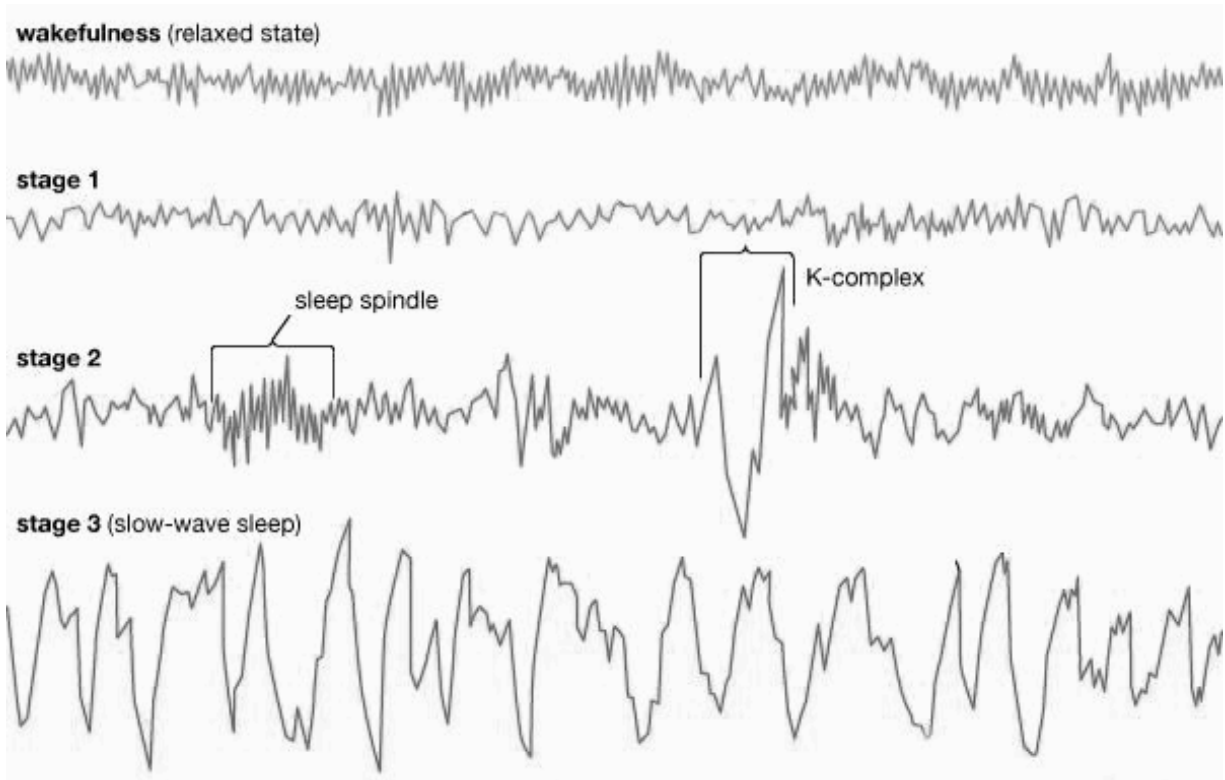
## **1.2. Consolidation et sommeil**

Malgré les apparences, le sommeil n'est pas une simple perte de conscience mais bien un état physiologique complexe, pendant lequel le cerveau est aussi actif sinon plus qu'à l'état d'éveil (Kryger, Roth & Dement, 2000). Il est possible de regrouper les différents états de sommeil sous deux catégories distinctes : le sommeil non-paradoxal (NREM) et le sommeil paradoxal (REM). Le sommeil non-paradoxal est conventionnellement sous-divisé en quatre stades, se suivant sur un continuum de profondeur et de synchronicité, mesurés par le moyen de l'électro-encéphalographie (EEG) [voir **Fig. 1**]. Le premier stade est considéré comme le stade de l'endormissement, durant lequel le sommeil y est le plus léger. Le deuxième stade est similaire au premier, mais on y note la présence de marqueurs électro-physiologiques nommés complexes K et fuseaux de sommeil (en anglais : *sleep spindle*). Les troisième et quatrième stades sont appelés sommeil lent profond et on y observe une majorité d'ondes lentes. À

l'opposé, le sommeil paradoxal est défini par une activité électro-physiologique proche de celle de l'état d'éveil, une atonie musculaire ainsi que des mouvements de roulade oculaire (REM : *Rapid Eye Movements*), et c'est lors de ce dernier stade que se produisent les rêves. Ces différents stades se succèdent dans des cycles d'environ 90 minutes, tout au long de la nuit. La composition des cycles varie toutefois; les premiers présentant davantage de sommeil lent profond et les derniers de stade 2 et de sommeil paradoxal (McCarley, 2007).

Tel qu'évoqué précédemment, il est maintenant admis que le sommeil joue un rôle primordial dans la consolidation de certains types d'apprentissage moteur (Diekelmann & Born, 2010; Doyon et al., 2018; Rasch & Born, 2013). En effet, de nombreuses études effectuées dans notre laboratoire et ailleurs suggèrent que, suite à une période de sommeil, la performance à une tâche séquentielle de pianotage des doigts apprise explicitement se voit significativement améliorée chez les jeunes adultes (Brawn et al., 2010; Debas et al., 2010; Doyon, Korman, et al., 2009; Fogel et al., 2013; Nishida & Walker, 2007, voir Albouy et al., 2013 pour une récitation de la littérature). De façon plus spécifique, les données suggèrent qu'une nuit de sommeil tout comme une période de sieste en journée, provoquent une augmentation significative de l'apprentissage, tel que mesurée par l'amélioration hors-ligne et la résistance à l'interférence, comparativement à une période d'éveil de durée équivalente. Des recherches récentes supportent la notion selon laquelle ce serait le sommeil de stade 2 en particulier, et plus précisément les fuseaux de sommeil, qui seraient responsables de ce processus (Ackermann & Rasch, 2014; Barakat et al., 2011, 2013; Boutin et al., 2018; Fogel et al., 2017; Latchoumane, Ngo, Born, & Shin, 2017; Laventure et al., 2016; Lustenberger et al., 2016).

Les fuseaux de sommeil sont définis comme de courts états d'activité neuroélectrique entre 11 et 17 Hz se propageant le long de la boucle thalamo-corticale (Bonjean et al., 2011). Il est présumé que leur rôle dans la consolidation de l'apprentissage moteur découlerait de leur implication dans le processus de potentialisation synaptique à long terme, soit le mécanisme considéré comme sous-tendant la réactivation de la trace mnésique motrice et permettant le passage à un état plus permanent (Bermann et al., 2008, Genzel et al., 2014; Rasch et Born 2013; Rosanova et Ulrich 2005).



**Figure 1.** Électroencéphalogramme présentant les ondes cérébrales typiques durant l'éveil et les différents stades du sommeil non-paradoxal (adapté de *Encyclopædia Britannica*).

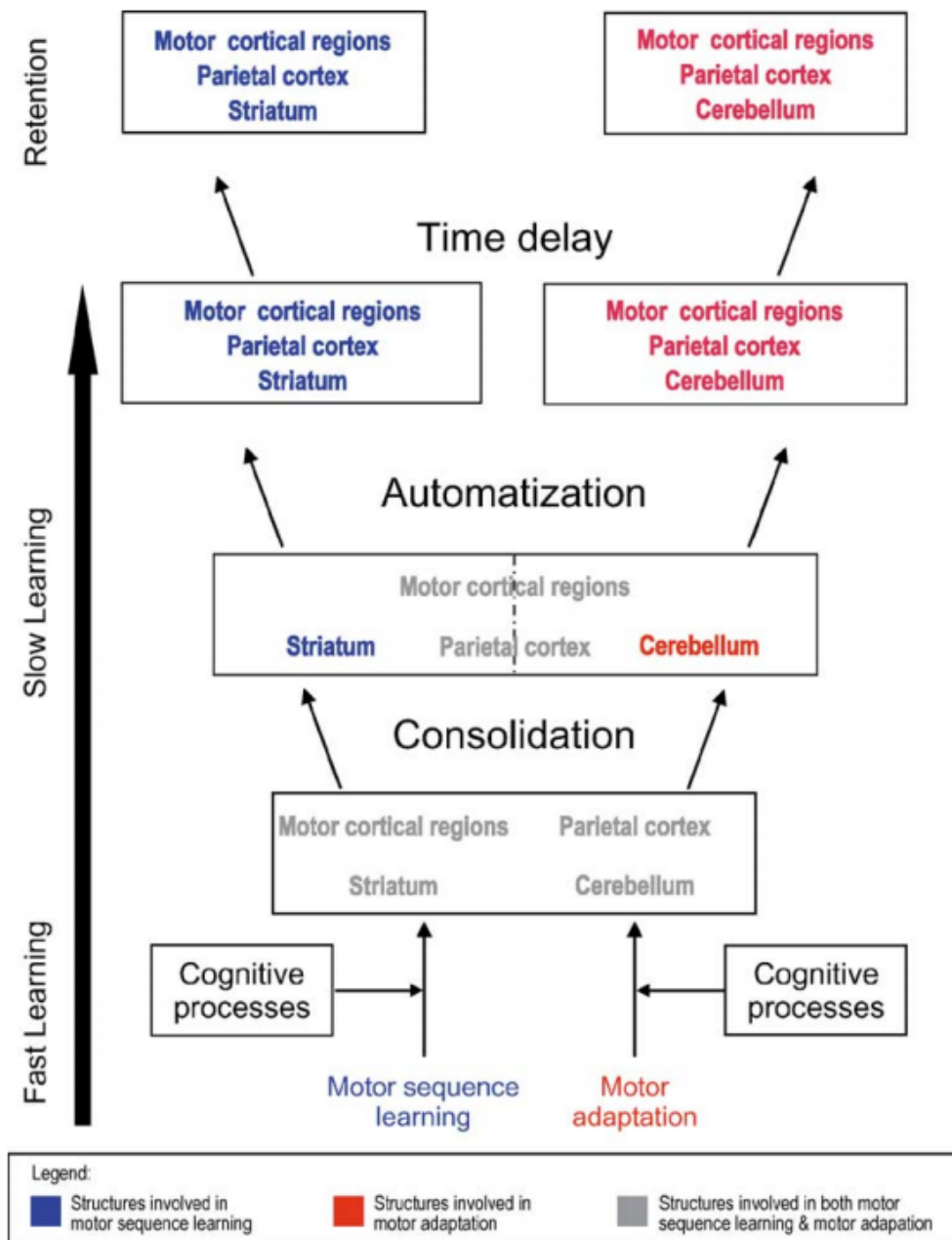
### 1.3. Corrélats neuronaux de l'apprentissage de séquences motrices

Les substrats neuronaux sous-tendant l'apprentissage de séquences motrices chez les jeunes adultes ont été caractérisés de manière extensive par le passé (Doyon & Benali, 2005; Doyon, Bellec, et al., 2009; Doyon et al., 2018; Grafton, Hazeltine, & Ivry, 1995; Penhune & Doyon, 2002; Penhune & Steele, 2012; Seidler et al., 2002; Ungerleider, Doyon, & Karni, 2002) [voir **Fig. 2**]. Il est désormais établi que la phase initiale d'acquisition entraîne une activation étendue qui inclut, sans y être limitée, les noyaux de la base, le cervelet et l'hippocampe, de même que des régions corticales tels l'aire motrice supplémentaire (SMA : *Supplementary Motor Area*), le cortex moteur primaire (M1), le cortex préfrontal (PFC : *Prefrontal cortex*), le cortex pariétal et le cortex prémoteur (PM).



On note toutefois que les contributions respectives de ces différentes structures varient en fonction des différentes phases de l'apprentissage [voir **Fig. 2**]. Ainsi, l'activité dans le striatum augmenterait avec la pratique, parallèlement à une diminution de celle du cervelet (Penhune & Doyon, 2002). Cette tendance serait particulièrement marquée lorsque la performance comportementale atteint un niveau asymptotique. De plus, Lehéricy et collaborateurs (2005) ont avancé que le circuit incluant le noyau caudé et le cortex préfrontal dorso-latéral, ainsi que les régions dorso-rostrales du putamen, serait impliqué de façon critique dans le processus initial d'acquisition d'une représentation exacte et précise de la séquence motrice. La partie plus ventrale du putamen, quant à elle, jouerait plutôt un rôle dans l'exécution de la séquence une fois celle-ci bien apprise ou automatisée (Lehéricy et al., 2005). En plus de son rôle bien connu au niveau de l'exécution de mouvements, le cervelet et ses structures reliées seraient également nécessaires dans le processus d'acquisition, tant au niveau de la connaissance explicite de la séquence à apprendre que pour l'identification et la rectification d'erreurs (Orban et al., 2010; Steele & Penhune, 2010). Finalement, certains travaux récents ont aussi démontré que l'hippocampe serait activé pendant la phase initiale d'acquisition et celle de consolidation, indépendamment du fait que la séquence motrice ait été apprise de manière implicite ou explicite (Fernández-Seara, Aznárez-Sanado, Mengual, Loayza, & Pastor, 2009; Gheysen, Van Opstal, Roggeman, Van Waelvelde, & Fias, 2010). De ce fait, les travaux effectués dans notre laboratoire appuient l'idée selon laquelle les phases précoces de l'apprentissage seraient prises en charge par des réseaux cortico-striatal et cortico-cérébelleux (en lien avec l'hippocampe), alors que la rétention à long terme des mémoires motrices séquentielles dépendrait essentiellement du réseau cortico-striatal (Doyon et al., 2009; Doyon et Ungerleider, 2002; Doyon et Benali, 2005; Debas et al., 2010; Fogel et al., 2017; Vahdat et al., 2017; Albouy et al., 2013).

Mentionnons par ailleurs que, s'appuyant sur le modèle classique proposé par Doyon et collaborateurs (Doyon et al., 2009; Doyon et al., 2003) décrit ci-haut, un nouveau modèle intégratif a récemment été proposé par notre équipe afin de caractériser de façon plus spécifique l'engagement de ces nombreuses structures aux différents stades de l'apprentissage de séquences motrices, tout en prenant en considération la contribution de la moelle épinière (voir Doyon et al., 2018).



**Figure 2.** Modèle original de Doyon et collaborateurs (Doyon et al., 2003) décrivant les changements de plasticité cérébrale au sein des réseaux cortico-striatal et cortico-cérébelleux durant les différentes phases de l'apprentissage de séquences motrices et l'adaptation motrice, respectivement.

#### **1.4. Effet du vieillissement sur l'apprentissage moteur et l'architecture du sommeil**

Il est notoire qu'avec le vieillissement certaines facultés cognitives s'altèrent. De ce fait, bien que la plupart des études visant à caractériser les processus d'acquisition et de consolidation des mémoires de séquences motrices aient été faites chez les jeunes adultes, ceux-ci ont également été explorés chez les personnes âgées, principalement de manière comportementale.

Tout d'abord, il est important de noter que, pendant la phase d'apprentissage rapide de paradigmes MSL, les adultes plus âgés démontrent une amélioration significative de leur performance découlant de la pratique, ce qui suggère qu'ils auraient la capacité d'apprendre de nouvelles séquences motrices (Brown, Robertson, & Press, 2009; Fogel et al., 2013; Howard & Howard, 1989; Nemeth & Janacek, 2011; Nemeth et al., 2010; Romano et al., 2010; Wilson, Baran, Pace-Schott, Ivry, & Spencer, 2012). On remarque même que dans certaines conditions, le niveau de performance initial sur une tâche d'apprentissage de séquences motrices ne diffère pas entre les sujets jeunes et âgés (Spencer, Gouw, & Ivry, 2007). Toutefois, lorsque la complexité de la tâche ou la longueur de la séquence explicite à mémoriser est augmentée, les adultes âgés peuvent présenter des déficits d'apprentissages comparés aux jeunes, se manifestant par exemple par un rythme d'apprentissage plus lent ou par une amplitude des gains de performance plus faible (I. J. Bennett et al., 2010; I. Bennett, Madden, Vaidya, Howard Jr., & Howard, 2011; King et al., 2013; Rieckmann & Bäckman, 2009; Willingham, Salidis, & Gabrieli, 2002).

Sur le plan de la consolidation, on relève que bien que les adultes plus âgés démontrent une rétention des apprentissages entre les différentes sessions de pratique pouvant se maintenir jusqu'à une année complète, la taille de ces gains en performance est généralement moins grande que chez les jeunes adultes (Brown et al., 2009; Nemeth & Janacek, 2011; Romano et al., 2010; Spencer et al., 2007; Wilson et al., 2012, voir King et al., 2013, pour une révision des écrits). De plus, les adultes plus âgés ne semblent pas démontrer de façon consistante les gains spontanés dits hors-ligne, c'est-à-dire en absence de pratique additionnelle, qui sont

typiquement observés chez les jeunes adultes. À cet effet, plusieurs études basées sur un protocole MSL explicite rapportent que la performance des participants âgés, contrairement à celle des participants plus jeunes, n'est pas améliorée significativement suite à une période de sommeil (Scullin et Blivise, 2015; Wen-Jun et al, 2017). Ces résultats suggèrent donc la présence potentielle d'un déficit de la consolidation des apprentissages moteurs chez les personnes âgées.

Considérant l'implication du cortex frontal et du striatum dans la phase initiale d'acquisition de séquences motrices, il est envisageable que les déficits de performance observés chez les sujets âgés lors d'une tâche MSL puissent être attribués en grande partie à une dégradation de l'activité impliquant le système cortico-striatal. En effet, il est généralement accepté que le vieillissement normal s'accompagne d'altérations dans les régions impliquées dans les domaines cognitifs et moteurs (Rieckmann & Bäckman, 2009; Salthouse, 1996). À cet effet, plusieurs études rapportent des changements structurels significatifs au niveau du cortex moteur et du striatum, incluant une diminution de volume dans ces régions (Allen, Bruss, Brown, & Damasio, 2005; Kennedy & Raz, 2005; Raz et al., 2005). Par ailleurs, le patron d'activation observé lors de l'apprentissage de séquences motrices chez les adultes âgés suggère que l'hippocampe pourrait potentiellement compenser pour le fonctionnement réduit du striatum chez ceux-ci. En effet, alors que chez les jeunes adultes l'activité hippocampique diminue et l'activité striatale augmente en fonction de l'apprentissage, l'activité de ces deux régions augmente chez les adultes plus âgés (Rieckmann, Fischer, & Bäckman, 2010). Cette augmentation pourrait permettre aux sujets âgés de maintenir un niveau de performance similaire à celui des jeunes dans certaines conditions, malgré les réductions structurelles et fonctionnelles du striatum et des aires corticales impliquées. Il est toutefois à noter que l'hippocampe présente également des changements structurels, dont un plus petit volume, avec le vieillissement (Allen et al., 2005; Raz et al., 2005). Les altérations du système cortico-striatal et de l'hippocampe semblent donc être les principaux substrats des déficits d'apprentissage de séquences motrices observés avec l'âge.

Comment expliquer ce déficit de consolidation chez la personne vieillissante ? Une réponse à cette question pourrait être reliée aux changements de certaines caractéristiques du sommeil chez ce groupe d'âge. En effet, le vieillissement normal s'accompagne d'une modification de l'architecture du sommeil, avec une tendance vers une réduction de la qualité et de la quantité de sommeil (voir Ohayon et al., 2004, pour une revue). De fait, des enregistrements polysomnographiques ont montré que le sommeil des sujets âgés présente une plus grande proportion de sommeil lent léger (stades 1 et 2), ainsi qu'une réduction du sommeil lent profond (stades 3 et 4) et du sommeil paradoxal (Carrier & Bliwise, 2003; Carskadon & Dement, 1985; Landolt & Borbély, 2001). On note également que les fuseaux de sommeil sont significativement altérés avec l'âge. Ainsi, plusieurs études rapportent que l'amplitude, la durée et le nombre des fuseaux de sommeil diminuent de façon importante au cours du vieillissement (Crowley, Trinder, Kim, Carrington, & Colrain, 2002; Nicolas, Petit, Rompré, & Montplaisir, 2001; Wei, Riel, Czeisler, & Dijk, 1999). Considérant l'implication de ces marqueurs neuroélectriques dans la consolidation de la mémoire procédurale, il est possible d'avancer que les modifications de l'architecture du sommeil observables chez les personnes âgées, et en particulier l'altération des fuseaux de sommeil, pourraient jouer un rôle dans les détériorations de gains de performance associés à l'apprentissage d'une séquence motrice, lesquels étant notamment observés après une période de sommeil chez les sujets jeunes (Fogel et al., 2013, 2017).

Ainsi, il est raisonnable de croire que le déficit de consolidation de mémoire procédurale parfois observable chez les personnes âgées pourrait être attribué en partie à la détérioration de leur architecture de sommeil, ainsi qu'à l'interaction entre le sommeil et les substrats neuronaux sous-tendant la consolidation de l'apprentissage de séquences motrices (i.e. le réseau cortico-striatal et l'hippocampe). Une étude récente réalisée au sein de notre laboratoire (Fogel et al., 2013), dont le but était d'explorer les corrélats neuronaux fonctionnels de la consolidation de séquences motrices pendant le sommeil, a mis en évidence le fait que les fuseaux de sommeil étaient liés à une augmentation de l'activation dans le putamen entre les sessions d'entraînement et de retest chez les jeunes adultes, alors qu'ils étaient associés à une activation dans le réseau cortico-cérébelleux chez les adultes plus âgés. Il est à noter que ce dernier réseau, bien qu'impliqué dans la phase d'acquisition initiale, n'est

pas essentiel à la consolidation de séquences motrices. Cette absence de relation chez les sujets âgés est potentiellement la conséquence des dégradations du système cortico-striatal et de l'architecture de sommeil qui se produisent avec l'avancement en âge.

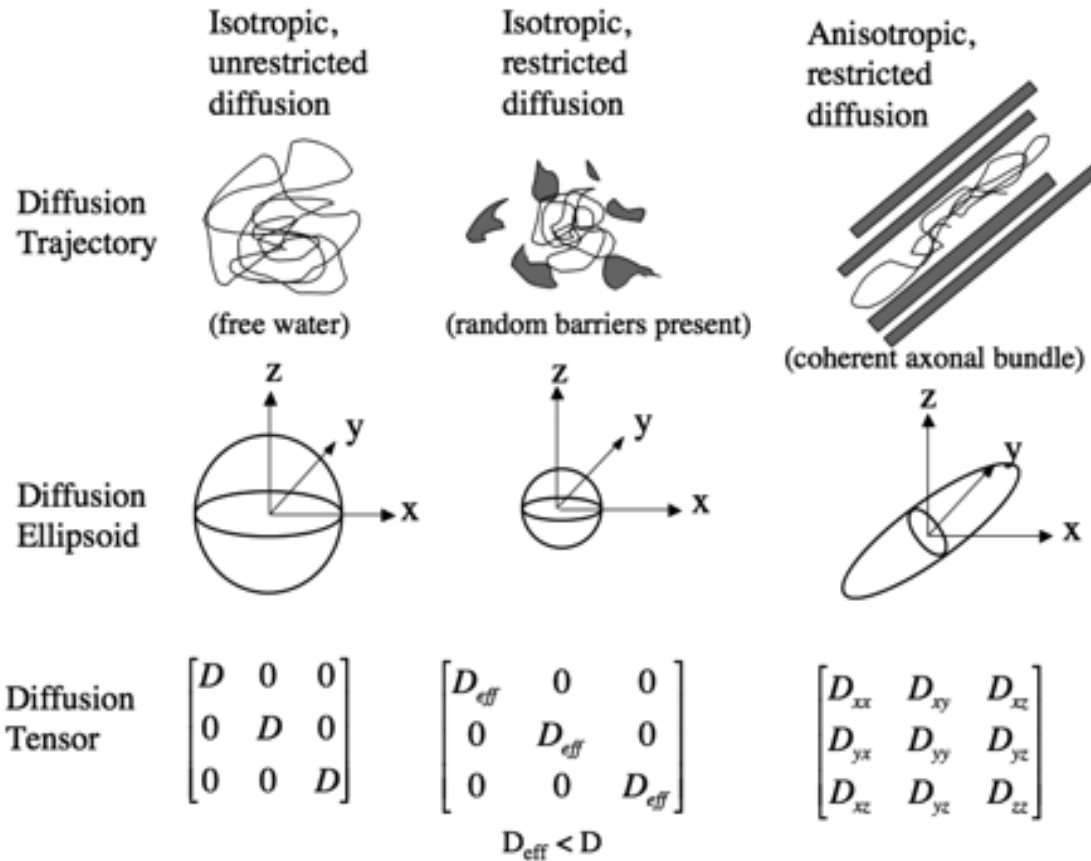
Somme toute, jusqu'à ce jour, la plupart des travaux visant à identifier les corrélats neuronaux de l'apprentissage moteur chez les personnes jeunes et âgées se sont surtout limités à l'étude anatomique et fonctionnelle des régions de matière grise impliquées dans ce processus. Cependant, il est possible de supposer que l'intégrité des fibres de matières blanches qui permettent la connexion entre ces différentes structures pourraient également jouer un rôle critique dans l'acquisition et la consolidation de ce type d'apprentissage, et que l'étude des caractéristiques des ces faisceaux pourrait potentiellement contribuer à expliquer les changements observés avec le vieillissement normal. L'on sait, par exemple, que le volume total de matière blanche et la longueur des fibres myélinisées semblent diminuer entre 15% et 20% avec l'âge, et que ces axones peuvent présenter des agrégats fibrillaires ou des corps denses qui entravent les fonctions de transport axoplasmique (Faith M. Gunning-Dixon, Brickman, Cheng, & Alexopoulos, 2009; F M Gunning-Dixon, Head, McQuain, Acker, & Raz, 1998; Tang, Nyengaard, Pakkenberg, & Gundersen, 1997). Il apparait toutefois que si, jusqu'à récemment, peu d'équipes s'étaient intéressées à ce type de question, c'était principalement en raison des limites de la technologie en matière d'imagerie. En effet, on observe que le développement des techniques d'imagerie de diffusion, et la récente augmentation de leur accessibilité, ont entraîné une hausse considérable du nombre de travaux portant sur les changements liés à l'âge dans la matière blanche, et leurs effets sur les fonctions cognitives et motrices (voir Assaf, Johansen-Berg et Thiebaut de Scotten, 2017, pour une présentation récente de la contribution de l'imagerie de diffusion aux domaines de la neuroanatomie et de la neuroplasticité).

## **2. Brève introduction à l'imagerie de diffusion**

Introduite pour la première fois par LeBihan en 1985, l'imagerie de diffusion (IRMd) est une technique d'imagerie par résonance magnétique (IRM) relativement récente qui permet d'évaluer la structure et l'intégrité de la matière blanche dans le cerveau humain *in vivo*. Par la

suite, Basser et collaborateurs (1994) proposèrent le modèle du tenseur de diffusion (DTI) qui permet de décrire en trois dimensions la nature anisotrope du mouvement des molécules d'eau contraintes par la structure sous-jacente du milieu où elles évoluent.

Le principe à la base de cette technique d'imagerie est la diffusion de la molécule d'eau, dont les déplacements dans le cerveau sont limités par les tissus environnants, ce qui permet l'inférence de certaines caractéristiques propres aux faisceaux de fibres. En effet, les molécules d'eau se diffusent trois à sept fois plus rapidement le long des axones des neurones qui sont alignés parallèlement, comparativement à la diffusion dans la direction perpendiculaire, puisque cette dernière est restreinte par certaines caractéristiques microstructurelles telles les membranes cellulaires, gaines de myélines et neurofilaments (Beaulieu, 2002). À l'opposé, dans un milieu sans obstacle, comme dans le liquide céphalorachidien se trouvant dans les ventricules cérébraux, la diffusion se fait également dans toutes les directions. Ainsi, il est généralement admis que l'IRMd permet une mesure indirecte de la position, de l'orientation et de l'altération des fibres de matière blanche. Ces informations sont acquises par l'entremise de séquences IRM spécifiques qui mesurent la diffusion de l'eau en appliquant successivement des gradients de diffusion dans un minimum de six directions (Basser et al., 1994), permettant ainsi la construction d'un tenseur de diffusion [voir **Fig. 3**]. Ce tenseur correspond à une forme ellipsoïde dont les caractéristiques sont calculées dans chacun des voxels. Il peut avoir une forme allongée, une forme de disque ou une forme de sphère et représente la direction de diffusion la plus probable à l'intérieur d'un même voxel. Plusieurs propriétés de la diffusion de la molécule d'eau peuvent être calculées à partir des valeurs propres dérivées de ce tenseur, les deux plus répandus étant l'anisotropie fractionnelle et la diffusivité moyenne.



**Figure 3.** Ellipsoïdes et tenseurs de diffusion correspondant à la diffusion dans des milieux restreignant à des degrés variables le mouvement de la molécule d'eau (Mukherjee, Berman, Chung, Hess, & Henry, 2008). Les trois milieux dépeints pourraient hypothétiquement correspondre, respectivement, au liquide céphalo-rachidien, à la matière grise (dendrites et corps cellulaires neuronaux) et à la matière blanche (faisceaux d'axones).

L'anisotropie fractionnelle (FA) est une mesure de l'anisotropie de la diffusion de l'eau, et peut être considérée comme un reflet de la direction des structures cellulaires dans les fibres. On appelle anisotropie la propriété d'être dépendant de la direction d'un milieu, à l'opposé de l'isotropie. La FA est une valeur scalaire entre zéro et un, qui est définie à partir des valeurs propres du tenseur de diffusion. Ainsi, dans un milieu tout à fait isotropique, dans lequel la molécule d'eau pourrait se déplacer dans toutes les directions sans contraintes, le tenseur aurait la forme d'une sphère et la valeur de la FA serait de zéro. De façon opposée,



dans un milieu anisotrope, par exemple au milieu d'un large faisceau d'axones orientés parallèlement comme le corps calleux, la FA aurait tendance à se rapprocher du chiffre un. L'anisotropie fractionnelle est donc généralement considérée comme une mesure de l'orientation de la diffusion très sensible à l'intégrité de l'axone ou de sa gaine de myéline (voir Zatorre et al., 2012, cependant, pour une description des limites quant à l'interprétation possible des données provenant de la FA).

La diffusivité moyenne (MD), quant à elle, représente une mesure de la quantité totale de diffusion à l'intérieur d'un voxel, indépendamment de la direction. Une augmentation de cette valeur implique une plus grande diffusion libre des molécules d'eau à l'intérieur de cet espace. Puisqu'il a été établi qu'une telle augmentation pourrait faire référence à des anomalies au niveau des microstructures cellulaires, la MD permettrait également de caractériser l'intégrité de la matière blanche. Pour plus de précision, il est possible de décomposer la MD en deux autres mesures : la diffusivité axiale (AD) et la diffusivité radiale (RD). La diffusivité axiale fait référence à la diffusivité parallèle à l'axone, et les modèles animaux laissent supposer qu'elle pourrait ainsi être associée plus spécifiquement à l'intégrité axonale (Budde, Xie, Cross, & Song, 2009), alors que la diffusivité radiale, soit dans la direction perpendiculaire, se rapporterait davantage aux propriétés de la gaine de myéline (Song et al., 2003).

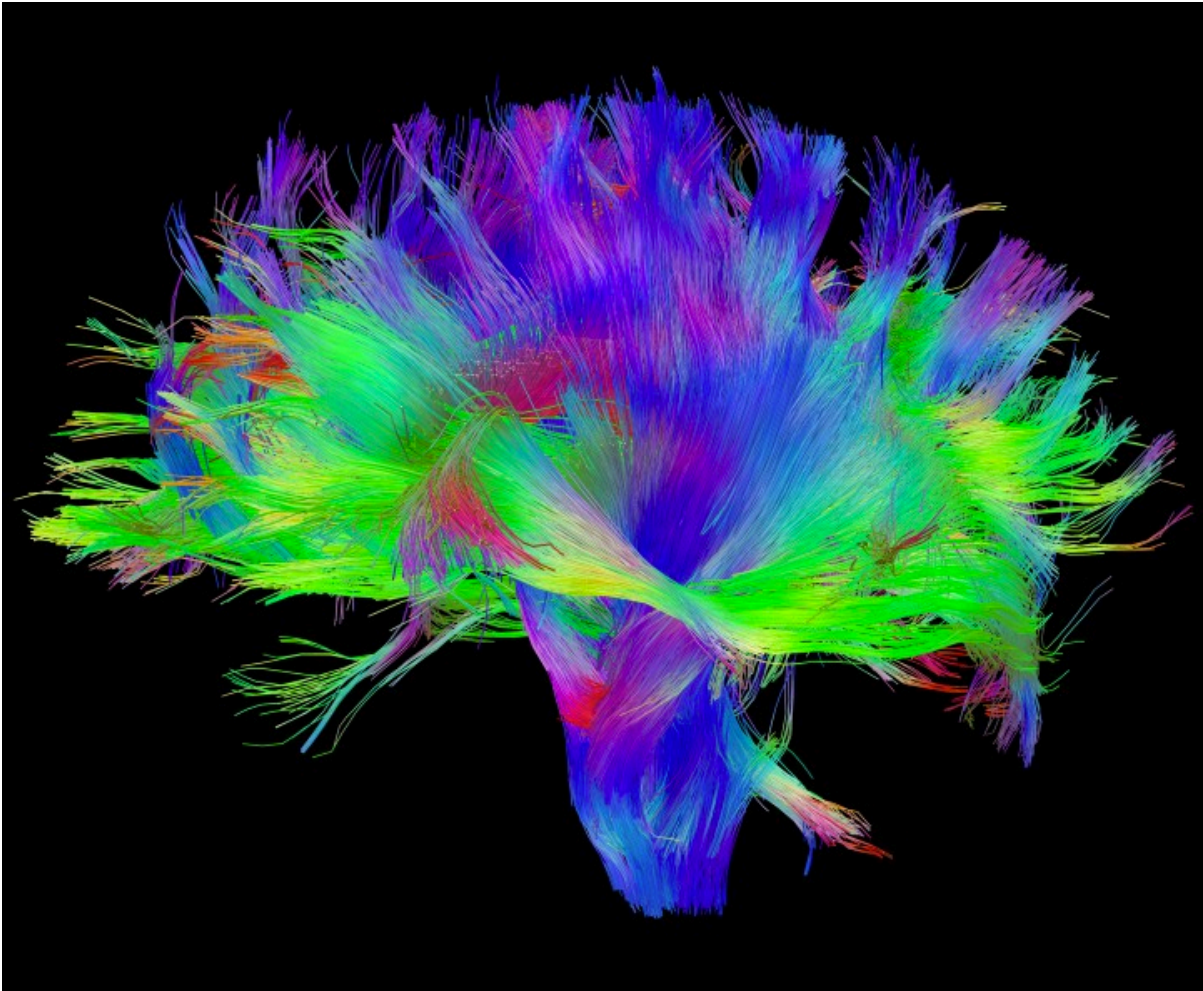
Soulignons que bien que la FA et les autres métriques dérivées du tenseur de diffusion soient extrêmement sensibles aux variations de l'intégrité de la matière blanche, il est essentiel de garder en tête qu'il s'agit de mesures composites également influencées par l'architecture sous-jacente des faisceaux de fibres (Behrens, Berg, Jbabdi, Rushworth, & Woolrich, 2007). Ainsi, leur valeur peut refléter le degré de myélinisation, la taille des axones et leur densité, mais aussi la force relative d'autres populations de fibres au même emplacement (Beaulieu, 2002; Jbabdi, Behrens, & Smith, 2010). L'interprétation de ces mesures doit donc toujours être faite avec prudence, notamment dans les régions de croisement de fibres. Pour pallier cette limite, une nouvelle mesure permettant une estimation de la complexité de l'organisation de la matière blanche dans le cerveau humain a récemment été introduite, qui consiste à quantifier le nombre d'orientation de fibres dans chaque voxel (NuFO ; *Number of fiber*

*orientation*) (Flavio Dell'Acqua, Simmons, Williams, & Catani, 2013; Jeurissen & Leemans, 2010). Cette technique novatrice permet une interprétation plus spécifique du lien entre la FA et le comportement, mais elle demeure toutefois peu utilisée hors du champ de recherche méthodologique à ce jour. Mentionnons également que d'autres techniques de reconstruction du signal de diffusion ont éventuellement été développées comme alternatives au tenseur en contexte de croisement de fibres, dont les méthodes à haute résolution angulaire (*High Angular Resolution Diffusion Imaging* : HARDI) (Tuch, 2004; Van J. Wedeen, 2005). Leur popularité demeure néanmoins relativement limitée comparativement à celle du DTI, possiblement en raison de leur apparente complexité d'implantation.

Sur le plan des analyses statistiques, plusieurs études d'imagerie ont d'ailleurs tenté d'utiliser des cartes de FA dans des analyses de type « voxelwise » afin d'identifier les changements de la matière blanche qui accompagnent le développement, le vieillissement ou la maladie. Il demeurerait toutefois très difficile de tirer des conclusions valides à partir de ce type d'analyse jusqu'à récemment puisqu'il n'existait pas de méthodes satisfaisantes d'aligner les images de FA entre différents sujets. La méthode TBSS (*tract based spatial statistics*) développée par Smith et ses collaborateurs (2006) permet de résoudre cette problématique via la création d'un « squelette de matière blanche » représentant les régions communes à l'ensemble des participants, sur lequel sont projetées les cartes de FA individuelles. Des tests statistiques peuvent ensuite être effectués au sein de ce « squelette » afin de mettre en évidence diverses relations structure-comportement dans les voxels correspondant approximativement au centre des faisceaux de matière blanche principaux.

Ainsi, les différentes métriques dérivées du modèle du tenseur de diffusion (ou des modèles HARDI) reflètent le mouvement de la molécule d'eau dans un point donné du cerveau, procurant une information locale sur le phénomène de diffusion. Il est ensuite possible de regrouper ces valeurs locales en une information plus globale par le biais d'algorithmes de tractographie (aussi appelée *fiber tracking*) [voir **Fig. 4**]. Ces analyses en tractographie permettent la reconstruction des faisceaux de matière blanche en assumant que ceux-ci suivent la trajectoire de la direction principale de diffusion des voxels adjacents. En identifiant des indices de diffusion quantitatifs (FA, MD, AD, RD) le long d'un faisceau, il est

possible d'inférer les propriétés microstructurelles des tissus chez des individus sains ou pathologiques et d'effectuer des comparaisons de groupes ou des études de cas individuel. De façon notable, la tractographie demeure à ce jour la seule technique permettant la cartographie *in vivo* du connectome structurel du cerveau humain.



**Figure 4.** Architecture de la matière blanche du cerveau humain, générée par le biais d'algorithmes de tractographie. Les fibres sont colorées en fonction de leur orientation : rouge = gauche-droite, vert = antérieur-postérieur, bleu = supérieur-inférieur. (source : [www.humanconnectomeproject.org](http://www.humanconnectomeproject.org))

### **3. Connectivité structurelle et fonctions cognitives**

L'introduction de l'imagerie de diffusion a donc ouvert la porte, grâce à son caractère non-invasif, à tout un pan de recherche en neurosciences, notamment dans les champs de la neuroanatomie et de la plasticité cérébrale (Assaf, Johansen-Berg et Thiebaut de Scotten, 2017). L'analyse des caractéristiques des faisceaux de matière blanche, via les différentes métriques dérivées des modèles locaux et globaux de diffusion, a permis de valider notre compréhension de divers syndromes classiques de déconnexion (par exemple, l'aphasie de conduction, l'aphasie motrice transcorticale, l'alexie sans agraphie) (Catani & Mesulam, 2008; Epelbaum et al., 2008; Ivanova et al., 2016; Zhang et al., 2010), mais a également mis en évidence le fait que des différences interindividuelles dans la performance de diverses tâches comportementales corrélaient avec les variations microstructurelles des faisceaux de matière blanche congruents. Ces démonstrations ont été faites pour des processus aussi variés que le langage, la mémoire, les habiletés motrices, la motivation, la créativité et l'intelligence, et ce tant dans le contexte du fonctionnement normal que pathologique (Fields, 2008; Johansen-Berg, 2010; Klingberg et al., 2000; Saur et al., 2008; Schmithorst, Wilke, Dardzinski, & Holland, 2005; Takeuchi et al., 2010; Thiebaut de Schotten, Cohen, Amemiya, Braga, & Dehaene, 2014; Thompson-Schill et al., 1997).

#### **3.1. Caractéristiques des faisceaux de matière blanche et apprentissage moteur**

Les quelques travaux en IRM<sub>d</sub> portant sur la plasticité cérébrale et l'apprentissage moteur chez les jeunes adultes semblent confirmer l'idée selon laquelle les caractéristiques microstructurelles des fibres de matière blanche peuvent être liées aux variations de performance observées entre les individus. En ce sens, une des premières et plus saillantes évidences de la présence de plasticité anatomique chez l'humain suite à un apprentissage moteur a été rapportée par Scholz et ses collaborateurs (Scholz, Klein, Behrens, & Johansen-Berg, 2009), qui ont observé une augmentation significative de la FA dans les fibres de matière blanche sous-tendant les régions nécessaires à la coordination entre les yeux et les mains à la suite d'un entraînement de six semaines à une tâche de jonglage. Par la suite, une

corrélation importante a été mise en évidence entre le degré d'amélioration lors de l'apprentissage d'une séquence de contractions manuelles et les valeurs de FA au niveau du cervelet et de la matière blanche adjacente au gyrus précentral, soit la région associée à l'aire motrice primaire (Tomassini et al., 2011). Toujours au niveau du cervelet, il a été démontré que la FA dans la région connectant cette structure avec les aires motrices et prémotrices du cortex serait également corrélée avec le niveau d'adaptation dans une tâche visuomotrice (Della-Maggiore, Scholz, Johansen-Berg, & Paus, 2009). Par ailleurs, on observe que les variations dans la performance à une tâche motrice bimanuelle de coordination sont associées aux propriétés microstructurelles de certaines régions du corps calleux, le plus important faisceau de matière blanche reliant les deux hémisphères cérébraux (Johansen-Berg, Della-Maggiore, Behrens, Smith, & Paus, 2007; Sisti et al., 2012). De la même façon, des changements dans le faisceau cortico-spinal, les ganglions de la base et les connexions du cortex préfrontal dorsolatéral ont récemment été mis en évidence chez des adultes ayant participé à un entraînement impliquant l'exécution de mouvements doigts-à-pouce opposé sur 4 semaines, signe possible d'une réorganisation neuroplastique (Reid et al., 2017) .

Relativement à l'apprentissage de séquences motrices, il a été rapporté que l'apprentissage à long terme d'une séquence acquise implicitement pouvait être prédit par des indices de connectivité structurelle, telle la FA, dans les fibres qui lient le cortex sensorimoteur et la partie postérieure du putamen (Song, Sharma, Buch, & Cohen, 2012). De plus, des valeurs de FA plus élevées dans les faisceaux de matière blanche connectant les régions cérébrales impliquées dans l'apprentissage audiomoteur, permettent de prédire un apprentissage plus rapide dans une tâche consistant à jouer une courte pièce au piano (Engel et al., 2013). Ces derniers résultats signifient que les propriétés des fibres de matière blanche liant des aires fonctionnellement associées reflèteraient une prédisposition pour la vitesse à laquelle un individu peut apprendre une nouvelle tâche complexe comme le pianotage avec les doigts d'une séquence précise. Toujours chez les jeunes adultes, une équipe a récemment combiné plusieurs techniques, dont l'imagerie du tenseur de diffusion, des analyses de tractographie et de *voxel-based morphometry* afin d'identifier les corrélats structuraux de l'apprentissage moteur, et ont conclu que certaines mesures d'apprentissage de séquences motrices étaient associées à l'intégrité des fibres sous-tendant les cortex sensorimoteurs

bilatéraux (Steele, Scholz, Douaud, Johansen-Berg, & Penhune, 2012). Ainsi, les données issues du nombre restreint d'études en imagerie de diffusion portant sur ce type d'apprentissage suggèrent que les différences interindividuelles dans l'architecture de la matière blanche pourraient bel et bien être un reflet du potentiel d'apprentissage moteur.

### **3.2. Caractéristiques des faisceaux de matière blanche et sommeil**

À notre connaissance, une seule équipe s'est penchée sur les régions de matière blanche sous-tendant les oscillations neuroélectriques qui caractérisent le sommeil, soient les fuseaux de sommeil et les ondes lentes. Ainsi, Piantoni et ses collaborateurs (2013) ont démontré, via une analyse exploratoire de type « *whole brain* », que les jeunes adultes dont les fuseaux de sommeil avaient une plus grande amplitude présentaient des indices de AD plus élevés dans différents faisceaux de matière blanche, incluant au niveau du corps calleux et des fibres environnante du thalamus. Par ailleurs, ils ont mis en évidence une association entre la pente ascendante de l'onde lente et cette même métrique de diffusivité dans divers fascicules temporaux et frontaux, dont le forceps mineur et le corps calleux. Selon les auteurs, ces résultats feraient la démonstration du rôle de la matière blanche comme pilier, ou « *structural backbone* », de la génération et propagation des oscillations de sommeil. Ainsi, les variations interindividuelles dans l'intégrité de la matière blanche des ces régions du cerveau expliqueraient une part des différences observées au niveau des caractéristiques du sommeil entre les individus. Bien que prometteurs, ces résultats sont néanmoins initiaux et manquent de spécificité puisqu'ils découlent d'une analyse par voxels (et non par faisceaux). Les substrats de matière blanche de l'architecture du sommeil demeurent donc très peu explorés à ce jour.

### **3.3. Effet du vieillissement sur la connectivité structurelle**

Sur le plan du vieillissement, il est désormais reconnu que l'avancement normal en âge est caractérisé par une augmentation globale de diffusivité moyenne et d'une réduction de l'anisotropie fractionnelle (Inano, Takao, Hayashi, Abe, & Ohtomo, 2011; Lindenberger, Li, Backman, Sullivan, & Pfefferbaum, 2006). Bien que ces différences soient présentes dans l'entièreté du cerveau, on remarque que le déclin suit généralement un gradient antérieur-

postérieur, c'est-à-dire que les altérations s'accroissent dans les régions frontales antérieures pour se propager graduellement dans les régions postérieures avec l'avancement en âge (Abe et al., 2002; Bennett et al., 2010; Madden et al., 2012; Yoon, Shim, Lee, Shon, & Yang, 2008).

Plus directement en lien avec l'apprentissage moteur, l'intégrité des fibres de matière blanche faisant la connexion entre le noyau caudé et le cortex préfrontal dorsolatéral serait diminuée chez les sujets âgés, comparés aux sujets jeunes (Bennett et al., 2011). La dégradation de ce faisceau de fibres, considéré comme directement impliqué dans l'association et la répétition d'éléments, a d'ailleurs été directement associée à la détérioration en lien avec l'âge de la performance à une tâche implicite d'apprentissage de séquences motrices (Bennett et al., 2011), suggérant une relation similaire entre l'intégrité structurelle et les capacités d'apprentissage moteur chez les sujets jeunes et âgés. La littérature à ce sujet étant encore particulièrement limitée à ce jour, une seule étude subséquente a porté sur cette même question. Celle-ci a rapporté, de façon opposée, que le rôle de l'intégrité de la matière blanche serait particulièrement crucial chez les individus âgés, ceux-ci présentant une corrélation entre les gains de performance et les caractéristiques microstructurelles des fibres connectant les régions corticales motrices et prémotrices qui ne serait pas présente chez les individus jeunes (Schulz et al., 2013). Ces données suggèrent la présence d'une relation critique entre l'intégrité structurelle et l'apprentissage moteur dans le vieillissement normal, possiblement absente chez les jeunes adultes, mais ces résultats demeurent controversés.

#### **4. Objectifs et hypothèses de recherche**

Ainsi, plusieurs questions n'ont pas encore été adressées dans la littérature actuelle. De quelle façon les corrélats microstructuraux de l'acquisition d'une séquence motrice explicite varient-ils avec le vieillissement? L'intégrité de la matière blanche est-elle associée à la consolidation hors-ligne d'une nouvelle séquence motrice chez les personnes jeunes et âgées? De plus, considérant le rôle critique que joue le sommeil dans la consolidation de certains types d'apprentissage moteur, quel est le lien entre l'intégrité des faisceaux, les modifications de l'architecture de sommeil observées avec l'âge et la consolidation d'une séquence motrice apprise explicitement?

Afin d'adresser ces questions et de combler les fossés dans la littérature, et donc d'être en mesure de développer une compréhension plus exhaustive des substrats neuronaux sous-tendant l'apprentissage de nouvelles séquences motrices et l'effet de l'âge sur ceux-ci, la présente thèse vise plusieurs objectifs originaux et novateurs.

Le premier but du projet est d'établir les corrélats microstructuraux de l'acquisition initiale d'une nouvelle séquence motrice apprise explicitement, et ce chez les personnes jeunes et âgées. Il est à noter qu'à notre connaissance, ceux-ci n'ont encore jamais été explorés dans le cas d'un protocole MSL explicite. Nos hypothèses sont les suivantes :

- 1) Considérant que les capacités d'acquisition d'une nouvelle séquence motrice sont relativement préservées lors du vieillissement normal, et ce malgré que les personnes plus âgées soient significativement plus lentes que les jeunes (Howard & Howard, 1989), il est attendu que les sujets âgés présentent un niveau d'apprentissage similaire aux sujets jeunes lors de la session initiale d'entraînement à la tâche de séquence motrice. Plus spécifiquement, il n'y aurait pas de différence significative entre les groupes quant à l'amélioration de la performance au cours de la première session d'entraînement.
- 2) Il est attendu que la capacité d'apprentissage des personnes jeunes et plus âgées lors de la première session de pratique soit corrélée à l'intégrité des faisceaux sous-tendant la phase initiale d'acquisition de séquences motrices (réseaux cortico-striatal et cortico-cérébelleux, possiblement en lien avec l'hippocampe).
- 3) Il est attendu que l'intégrité des faisceaux liée à la capacité d'apprentissage moteur ne diffère pas entre les deux groupes, c'est-à-dire que les sujets présentent une relation structure-fonction similaire malgré la différence d'âge. Cette hypothèse est amenée afin d'éclairer la controverse présente dans la littérature actuelle, et de mieux comprendre les résultats suggérant que l'intégrité de la matière blanche jouerait un rôle plus critique chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes (Schulz et al., 2013), contrairement à ce qui avait été proposé précédemment par Bennett et collaborateurs (2011).



Plus important encore, le second but de cette thèse est d'examiner de quelle manière l'intégrité de la matière blanche est associée aux gains de performance hors-ligne dans une tâche de séquence motrice explicite chez des sujets jeunes et âgés. En effet, les corrélats microstructuraux de la consolidation hors-ligne de séquences motrices sont encore à ce jour complètement inconnus. En ce sens, il est attendu que :

- 1) Les sujets âgés présentent un déficit de consolidation de la mémoire procédurale. Plus précisément, il est escompté qu'ils démontrent des gains de type hors-ligne plus faibles que les sujets jeunes, notamment parce que seuls ces derniers devraient bénéficier de la période de sommeil entre les deux périodes de performance de la tâche motrice.
- 2) L'amplitude des gains hors-ligne est corrélée à des valeurs reflétant l'intégrité de la matière blanche au niveau des faisceaux impliqués dans la consolidation de séquences motrices. Ceux-ci incluent les faisceaux du réseau cortico-striatal, dont les fibres reliant les cortex moteur primaire, prémoteur et l'aire motrice supplémentaire, le putamen, le globus pallidus et le thalamus.
- 3) La nature de la relation entre l'intégrité de ces faisceaux et la consolidation de l'apprentissage moteur ne devrait pas différer entre les sujets jeunes et âgés.

Le troisième et dernier but de cette étude est davantage de type exploratoire, et vise à approfondir notre compréhension du lien entre l'intégrité de la matière blanche, l'architecture de sommeil et la consolidation motrice post-sommeil chez l'adulte. Il est attendu que :

- 1) Les fuseaux de sommeil soient associés à la consolidation d'une séquence motrice apprise explicitement.
- 2) Les caractéristiques des fuseaux de sommeil soient associées à l'intégrité des faisceaux dans le réseau cortico-striatal. Rappelons que les fuseaux de sommeil se propagent le long de la boucle thalamocorticale (Bonjean et al., 2011), un faisceau de matière blanche faisant également partie de ce réseau.

## **Chapitre II : Publications scientifiques**

### **Article 1 : Age-Related White Matter Correlates of Motor Sequence Learning and Consolidation**

Catherine Vien<sup>a,b</sup>, Arnaud Boré<sup>a</sup>, Ovidiu Lungu<sup>a,b</sup>, Habib Benali<sup>c</sup>, Julie Carrier<sup>a,b,d</sup>, Stuart Fogel<sup>a,b,e</sup>\*, Julien Doyon<sup>a,b</sup>\*

*<sup>a</sup>Functional Neuroimaging Unit, C.R.I.U.G.M., Montreal, QC, Canada. <sup>b</sup>University of Montreal, Montreal, QC, Canada <sup>c</sup>NSERM/UPMC, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France <sup>d</sup>Centre of Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Coeur de Montreal, Montreal, Qc, Canada <sup>e</sup>The Brain & Mind Institute, Department of Psychology, Western University, London, Ontario, Canada*

\* Stuart Fogel and Julien Doyon are co-senior authors with equal contributions

## **Abstract**

Older adults show impaired consolidation in motor sequence learning (MSL) tasks, failing to demonstrate the sleep-dependant performance gains usually seen in young individuals. To date, few studies have investigated the white matter substrates of MSL in healthy aging, and none have addressed how fiber pathways differences may contribute to the age-related consolidation deficit. Accordingly, we used diffusion-weighted magnetic resonance imaging to explore how white matter characteristics relate to performance using an explicit MSL task in young and older participants. Analysis revealed that initial learning scores were correlated to white matter microstructure in the corticospinal tract and within the corpus callosum regardless of age. Furthermore, sleep-dependant consolidation scores, in young adults only, were related to white matter tract organization in a frontal area where several major fiber bundles cross each other. These findings further our understanding of the neural correlates of MSL in healthy aging, and provide the first evidence that age-related white matter differences in tract configuration may underlie the age-related motor memory consolidation deficit.

## **Introduction**

The ability to learn and maintain new motor skills is essential for the performance of everyday activities throughout the lifespan, and as the average age of the world's population continues to rise, a comprehensive understanding of the relationship between aging and motor learning is imperative. Yet, the effects of aging on motor memory acquisition and consolidation remain rather poorly understood. To study these mnemonic processes, investigators have often used motor sequence learning (MSL) paradigms (Doyon, Bellec, et al., 2009). The motor skill learned through practice of such tasks has been shown to follow distinct acquisition phases: a first fast learning stage in which considerable improvement in performance takes place within a single training session, a second slower stage in which further gains can be observed across several sessions, and finally, a consolidation phase during which savings from the initial training session, and even spontaneous gains in performance, can be observed between periods of practice (Doyon, Bellec, et al., 2009; Doyon & Benali, 2005; Karni, 1996; Walker, 2005). Accumulated evidence has revealed that the newly formed motor memory trace is transformed into an enduring, resilient long-term memory during the later stage (Doyon, Korman, et al., 2009; Karni et al., 1995; Walker, 2005; Walker & Stickgold, 2004), and that sleep facilitates this consolidation process, especially for sequences of movements that are explicitly known to participants (Debas et al., 2010; Doyon, Korman, et al., 2009; Maquet, 2001; Robertson, Pascual-Leone, & Press, 2004; Walker, Brakefield, Morgan, Hobson, & Stickgold, 2002).

Work investigating the neural substrates mediating the different phases of MSL in young participants has repeatedly shown that both cortico-cerebellar and cortico-striatal networks, as well as the hippocampus, contribute to the initial (fast) learning stage of a motor sequence, while consolidation and long-term storage are believed to be mostly dependent on a distributed cortico-striatal circuit (Geneviève Albouy et al., 2008, 2013; Debas et al., 2010; Doyon, Bellec, et al., 2009; Doyon & Benali, 2005; Penhune & Steele, 2012; Seidler et al., 2002; Ungerleider et al., 2002). Although much less is known regarding the effects of aging on motor sequence learning and consolidation, results from behavioral studies have shown that performance in the initial learning phase is relatively spared in older healthy participants

(Brown et al., 2009; Howard & Howard, 1989; Spencer et al., 2007a). Yet, recent work has also revealed that older participants tend to demonstrate impairments in the consolidation of learned motor sequences, notably by failing to produce the expected gains in performance usually observed in young adults following a retention period that includes sleep (Fogel et al., 2013; Nemeth & Janacsek, 2011; Spencer et al., 2007a; Wilson et al., 2012).

The age-related changes in neural substrates and plasticity underlying older adults' ability to learn and consolidate motor sequence memory traces have yet to be fully understood, but evidence from functional and structural imaging studies suggests that deficits could be mainly related to a degradation in the frontal cortex and striatum (i.e. the cortico-striatal system) with age (Rieckmann and Bäckman, 2009; Rieckmann et al., 2010, see King et al., 2013 for a review). For instance, contrary to young participants, older adults are showing an increase in hippocampal activity as a function of practice during the initial learning phase, a finding that has been interpreted as a compensatory mechanism used to maintain similar initial learning rates despite the decline in structure and function of the striatum normally observed with aging (Rieckmann & Bäckman, 2009; Rieckmann et al., 2010). Second, a recent functional imaging study carried out in our laboratory investigating the role of sleep in MSL consolidation has revealed that the impairment in motor sequence consolidation in older participants is related to an interaction between altered sleep architecture and a decrease of activity in parts of the cortico-striatal system (i.e. in the putamen) (Fogel et al., 2013). In addition to functional changes, substantial structural alterations in regions known to contribute to MSL, including volume reductions in the frontal cortex, striatum and hippocampus (Gunning-Dixon, Head, McQuain, Acker, & Raz, 1998; Kaasinen & Rinne, 2002; Raz et al., 2005; Rieckmann et al., 2010), have also been found to explain part of the deficits in motor sequence learning and consolidation in the older population.

The latter results are particularly significant, as there is evidence that the structural integrity and underlying configuration of white matter connecting these brain regions plays a significant role in MSL (Engel et al., 2013; S. Song et al., 2012; Steele et al., 2012). While the majority of structural studies investigating the white matter correlates of motor memory in young healthy individuals have found that better performance is associated with higher

fractional anisotropy (FA; a widely used measure obtained from Diffusion Tensor Imaging) (Della-Maggiore et al., 2009; Engel et al., 2013; Scholz et al., 2009; S. Song et al., 2012; Tomassini et al., 2011), others have also reported an association with reduced FA values (Huang, Lu, Song, & Wang, 2013; Steele et al., 2012; Taubert et al., 2010). The reason for such discrepant findings is still conjectural, but evidence gathered so far suggests that the latter results may be due to the fact that FA is a composite metric that reflects not only white microstructural integrity, as usually reported, but the local fiber tract architecture as well (Behrens et al., 2007). Indeed, it is now widely recognized that FA is a complex measure influenced not only by myelination, axon size and axon density, but also by the relative strength of other fiber populations within the same region (Beaulieu, 2002; Jbabdi et al., 2010). However, to this day, only a handful of studies have taken into account the underlying fiber tract configuration when interpreting differences in FA. Furthermore, the latter have only approximated tract organization through the concomitant interpretation of other non-specific tensor-derived metrics such as axonal (AD), radial (RD) and mean diffusivity (MD). Yet in recent years, a simple, effective way of appraising the complexity of white matter organization in the human brain has been proposed (F Dell'Acqua et al., 2009; Jeurissen & Leemans, 2010). This new method consists of quantifying the number of fiber orientations (NuFO) in each voxel through a Constrained Spherical Deconvolution technique (Tournier, Calamante, Gadian, & Connelly, 2004), but this innovative measure remains relatively unknown outside the realm of methodological literature. NuFO are estimated as the number of local maxima of the fiber orientation distribution profile in each voxel and can be visualized as maps where the gray scale intensity of each voxel corresponds to the number of fibers it contains. As such, NuFO may contribute substantially to a more precise interpretation of associations between FA and behavior.

To our knowledge, only two studies have investigated age differences in the white matter correlates of MSL. First, Bennett and collaborators found that the integrity of the tracts linking both the caudate and hippocampus to the dorsolateral prefrontal cortex was related to motor sequence learning, and that this relationship did not differ between young and older adults (I. Bennett et al., 2011). Second, Schulz and colleagues reconstructed 28 intra- and inter-hemispheric pathways connecting primary and secondary motor areas in young and older

participants, and found that tract-related integrity correlated with training gains on an explicit motor sequence task in older participants only (Schulz et al., 2013). Yet, no study so far has explored the extent to which altered tract-related characteristics could contribute to the deficit observed with age on motor sequence consolidation. Furthermore, previous studies have either focused on single tracts of interest or used FA as a reflection of white matter integrity without assessing the contribution of crossing fibers, which can obfuscate the outcome and interpretation of white matter analysis techniques.

In response to this knowledge gap, the present study set two aims: 1) to characterize the white matter correlates of motor sequence learning and sleep-dependent consolidation in healthy young and older adults across the whole brain, while taking into account fiber tract configuration, and 2) to determine the extent to which these structure-behavior relationships are affected by age differences. The latter sets to understand the structural changes that occur with age and that might explain why sleep does not afford the benefit to memory consolidation in the older population. To achieve these goals, we used diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) to characterize structural properties of white-matter pathways in groups of young and older participants who were trained on a finger MSL task and retested after an afternoon nap or an equivalent period of rest. We expected to find significant associations between behavioral performance and various diffusion measures in white matter connecting cortical and subcortical motor-related regions known to contribute to the acquisition and consolidation of motor sequence memories (Dayan & Cohen, 2011; Doyon, Bellec, et al., 2009). In addition, we hypothesized that older adults would show altered tract-related white matter characteristics and fewer offline gains in performance (i.e. behavioral changes that reflect consolidation) compared to younger adults.

## **Material and methods**

### **Participants**

Groups of young healthy volunteers ( $n = 28$ , 17 female) between 20 and 35 years of age ( $M = 24.5$ ,  $SD = 4.0$ ), and older healthy individuals ( $n = 29$ , 20 female) between the age of

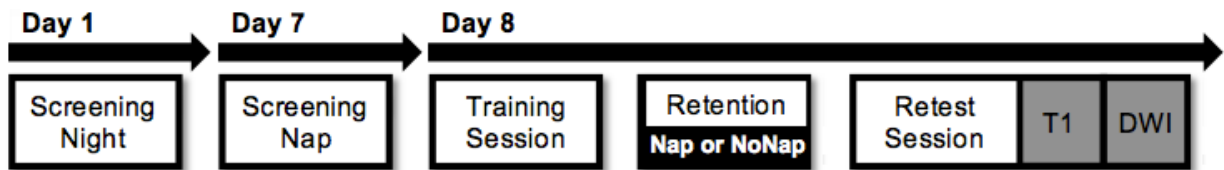
55 and 75 years ( $M = 62.8$ ,  $SD = 4.0$ ) participated in the study. Participants were included if they were right handed, non-smokers and free from medication known to interfere with sleep. To be included, participants were required to have a normal body mass index ( $\leq 28$ ), no history of neurological, psychological, psychiatric or sleep disorders, and not be an extreme morning nor an evening type (Horne & Ostberg, 1976). Participants were excluded, however, if they had any previous formal training as a typist, were musicians or considered themselves to be expert video game players. Both young and older participants also had to score 8 or less on the short version of the Beck Depression (Beck, Rial, & Rickels, 1974) and Beck Anxiety Scales (Beck, Epstein, Brown, & Steer, 1988). Participants who worked at night or had taken a trans-meridian trip less than 3 months prior to the study were excluded. Participants were required to abstain from alcohol, nicotine and caffeine during the experiment as well as to keep a regular sleep-wake cycle and to abstain from daytime naps. Participants' sleep-wake cycles were monitored throughout the experiment with a wrist-worn actigraph and a sleep journal. Each participant underwent a 90-minute acclimatization nap in the sleep laboratory beginning at 1:00 PM less than three days prior to the study. At least five minutes of consolidated stage 2 sleep during the acclimatization nap was required in order to be included in the study. In addition to the criteria described above, only participants with no signs of cognitive impairment ( $>24$ ,  $M = 27$ ,  $\pm 1.7$ ) on the Mini Mental State Exam (Cockrell & Folstein, 1988) were included. Older participants also underwent an overnight polysomnographic screening night to exclude participants with an apnea-hypoapnea index higher than 5 or a periodic limb movements index higher than 10. Ethical and scientific approval for the study was obtained from the Ethics Committee at the "Institut de Gériatrie de Montréal", Montreal, Quebec, Canada, and informed written consent was obtained prior to participation.

### **General Procedure**

Following the screening process (see Fig. 1 for overall experimental design), participants were asked to come to the laboratory at 10:30 AM. Upon arrival, they were administered the Stanford Sleepiness Scale (Maclean, Fekken, Saskin, & Knowles, 1992) and the Psychomotor Vigilance Task (Dinges & Powell, 1985) to measure both subjective and



objective sleepiness immediately prior to the training session. Participants were then trained on the MSL task (see section 2.4 for more information). Participants were randomly assigned to either the Nap or NoNap condition for the 90-minute retention interval that began at 1:00 PM. Participants in the Nap condition were allowed to nap for a maximum of 90 minutes. By contrast, participants in the NoNap condition were asked to remain awake during the same 90-minute interval, and were allowed to read quietly while supine in bed under dim ambient light. The retest session took place 1.5 hours after the nap or wake period to avoid sleep inertia effects. Sleep characteristics were assessed through recorded polysomnography using a Brain Products 16-channel, V-Amp16 system, and included electroencephalography from 10 scalp derivations, electrooculography and bipolar submental electromyogram (see Table S1 and S2 in the Supplementary Material for details). Diffusion weighted images were acquired at the end of the retest session after having acquired a high-resolution T1-weighted scan (see section 2.4 and 4.2 for more details).



**Figure 1.** Overall experimental design. On the first day of the experimental protocol, older participants underwent an overnight screening night. One week later, all participants underwent a screening nap from 13:00 to 14:30. On the following morning, the training session on the MSL task began at 11:00 and lasted ~45 min. Afterwards, participants had a light lunch before being assigned to either the Nap or NoNap condition. The retention interval began at 13:00 and lasted 90 min, with an additional hour for recovery from any sleep inertia effects. The afternoon retest session began at 16:00 and lasted ~45 min. It comprised a retest session on the MSL task, a T1-weighted anatomical scan and the DWI acquisition.

## **Motor Sequence Learning task**

MSL was tested with an adapted version of the sequential finger-tapping task first developed by Karni and collaborators (Karni et al., 1995). An MR-compatible response box comprising four push buttons located in a horizontal row at equal distance from each other was used. Participants were required to practice an explicitly known 5-item sequence of finger movements (4-1-3-2-4, where 1 stands for the index finger and 4 for the little finger) with their non-dominant hand. They were first taught the sequence explicitly and were asked to practice until they were able to reproduce it 3 times in a row without making any error. During the training session, participants were instructed to perform the explicitly learned sequence by tapping the finger movements as quickly as possible, while making as few errors as possible. The training and retest sessions consisted of 14 blocks of practice (indicated by a green cross displayed on a screen via a projector) with 60 key presses each (equivalent to 12 correct, 5-item sequences) and were separated by blocks of 15 seconds rest time (indicated by a red cross). Timing of the 60 finger movements and the number of errors made in each block were recorded. Even though both speed and accuracy are important components of the MSL task, earlier research in the field has consistently focused on movement speed only (Genevieve Albouy et al., 2015; Debas et al., 2010; Karni et al., 1998; Spencer, Gouw, & Ivry, 2007b; Walker et al., 2002; Wilson et al., 2012). This is because accuracy in sequence learning paradigms similar to that employed in the current study is typically high and shows little modulation as a function of practice. Thus, movement speed was chosen as preferred performance measure. To minimize age-related differences in performance (i.e., reaction time), the individual key presses were un-cued (i.e., self-initiated) and the speed was measured by the inter-response-interval for correct responses only.

## **MRI Scanning protocol**

T1 and diffusion weighed images (DWI) were acquired with a 12-channel head coil and a 3.0T Siemens TIM TRIO magnetic resonance imaging system (T1: TR = 2300 ms, TE = 2.98 ms, TI = 900 ms, Flip Angle = 9°, 176 slices, FoV = 256×256 mm<sup>2</sup>, matrix size = 256×256×176, voxel size = 1×1×1 mm<sup>3</sup>; DWI: TR = 9300 ms, TE = 94 ms, Flip Angle = 90°, voxel size: 2x2x2 mm<sup>3</sup>, no gap). The DWI corresponded to a high angular resolution diffusion

MRI (HARDI) acquisition using spin echo EPI diffusion-encoded images performed along 64 independent directions, with b-value of 1000 s/mm<sup>2</sup>. A reference image with no diffusion weighting was also obtained for each dataset.

### **Behavioral Data Analysis**

It should be noted that, as the participants in the present study are the same as in Fogel et al (2013), the behavioral data were re-analyzed with a focus on their relationship with white matter. As such, to test for improvement on the MSL task as a function of practice during the training session, a mixed design [block (1-14) X age group (Young, Older)] ANOVA was carried out on the raw data from inter-key-press intervals. Additional follow-up ANOVAs were used to verify whether there were any differences between the Nap and NoNap groups in both young and older participants during training, or an age by sleep interaction. To quantify sequence learning during the initial phase, standardized performance scores (referred hereafter as “learning rate”) were calculated for each participant by taking the percent change from the mean of the first four blocks of the training session compared to the mean of the last four blocks of the training session.

To examine performance gains (reflecting consolidation) across the retention interval, gains scores were calculated by taking the percent change from the mean of the last four blocks of the training session compared to the mean of the first four blocks of the retest session. An ANOVA [sleep/wake condition X age group] was conducted using the gain scores to test for a possible interaction of age and the sleep condition. Finally, Holm-Bonferroni corrected independent t-tests were used to compare the effect of sleep between the Young-Nap and Old-Nap groups, while one sample t-tests were used to test if groups had significant change from training to retest (i.e., gains significantly different from zero).

### **DWI Data Analysis**

#### **Preprocessing**

The FMRIB Diffusion toolbox FDT of FSL 5.0.6 (Behrens et al., 2003) was used to correct all images for participant movement and eddy-currents, and to create maps of diffusion

parameters. These parameters include FA, in addition to the other metrics derived from the eigenvalues of the diffusion tensor (AD, RD, MD). In order to quantify the number of fiber orientations in each voxel, Constrained Spherical Deconvolution (Tournier et al., 2004) with a maximum spherical harmonic degree of 8 was performed using the Dipy library (Garyfallidis et al., 2014) and NuFO maps were calculated based upon the number of distinct local maxima of the Fiber Orientation Distribution detected in each voxel. To exclude spurious local maxima due to noise, a relative peak threshold of 0.5 and a minimum separation angle of 25° were applied.

### **Tract-Based Spatial Statistics**

Voxelwise statistical analysis of FA data and other diffusion metrics was conducted using FSL's tract-based spatial statistics (TBSS) (Smith et al., 2006). A mean FA image was created and thinned to generate a study-specific mean FA skeleton, which is meant to represent the centers of tracts common to all participants. FA data were then projected onto individual FA skeletons that were subsequently used for the group permutation-based non-parametric statistical analysis implemented in FSL's tool "randomize" (using 10 000 permutations). The mean FA skeleton was thresholded at  $FA > 0.2$  to limit the analysis to regions where the major tracts existed in all individuals. Results are reported at a significance level of  $p < 0.05$ , corrected for multiple comparisons using threshold-free cluster enhancement (Smith & Nichols, 2009). To identify the fiber regions that are important for motor sequence learning and to determine whether they differ between age groups, voxel-wise FA measures were correlated with performance scores (learning rate and offline gains) for each participant using the following contrasts: 1) young – older, 2) young and 3) older. In order to exclude regions related to simple motor execution speed and better identify segments of white matter tracts specific to MSL, individual mean response times were also entered into the model as a control covariate. Clusters where FA were found to correlate significantly with learning rate or offline gains were further investigated by assessing AD, RD and MD values at the peak voxel, as this constitutes the point where the association between behavior and white matter microstructure is most significant, and can therefore be thought to represent a general tendency in the related cluster. This approach was elected since tensor-derived metrics can

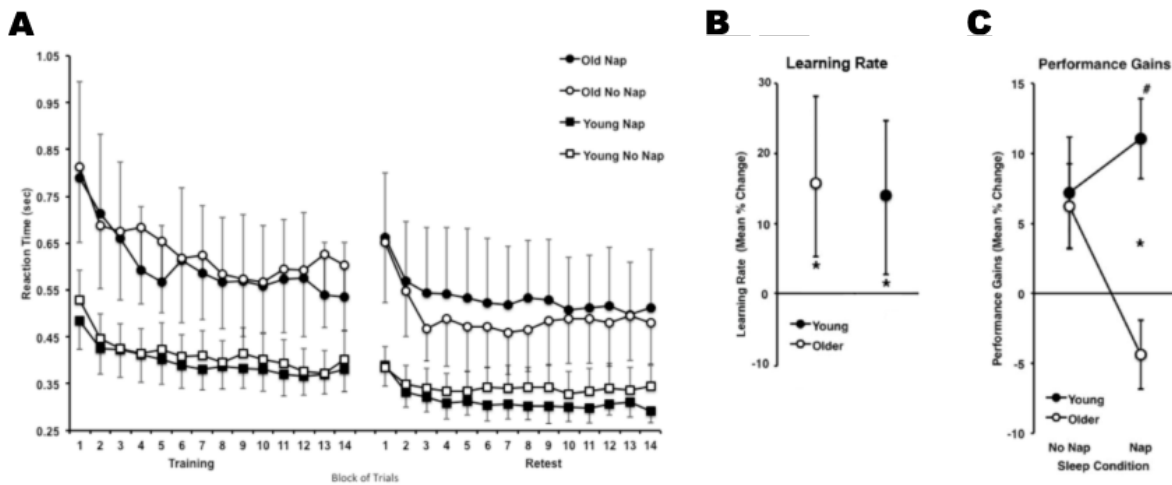
contribute precious information about the neural substrates underlying differences in FA when combined in distinctive “diffusion patterns”, while an isolated difference in MD, AD or RD is very difficult to interpret (Zhang et al., 2010). In addition, NuFO values were investigated in the same skeleton regions to allow better interpretation of FA within the context of the underlying fiber tract organization.

## **Results**

### **MSL Task Performance**

Training Session: the age group (young, older) by training block (1 to 14) ANOVA revealed a significant effect of block ( $F_{13,689} = 32.13$ ,  $p < .001$ ) and a significant age group by block interaction ( $F_{13,689} = 4.08$ ,  $p < .001$ ). Repeated-measures ANOVAs were used to decompose this interaction and confirmed that both young ( $F_{13,338} = 14.41$ ,  $p < .0001$ ) and older participants ( $F_{13,351} = 19.93$ ,  $p < .0001$ ) improved significantly on the MSL task over the course of the training session. Additionally, Holm-Bonferroni corrected one-sample t-tests revealed a significant change in performance from the beginning to the end of the training session (i.e., learning rate significantly different from zero) in both the younger ( $t_{27} = 5.73$ ,  $p < .0001$ ) and older participants ( $t_{28} = 7.26$ ,  $p < .0001$ ), with no significant difference between age groups ( $t_{55} = 0.92$ ,  $p = 0.36$ ). This indicates that the rate of improvement over the training session did not differ between young and older participants. Yet, as expected, older participants’ performance was slower than that of their younger counterparts, overall ( $F_{1,53} = 14.69$ ,  $p < .0001$ ). There was no significant sleep/wake condition by block interaction during the training session, nor a significant age group by sleep/wake condition interaction, indicating that the four groups did not differ prior to being assigned to the Nap or NoNap condition. Altogether, these results suggest that both Nap and NoNap groups had similar performance during the initial learning phase of the motor skill, and that while age did have an impact on general performance speed during the training session, older participants exhibited a similar pattern of improvement and thus normal learning as compared with the young group.

Consolidation: an age (Young, Older) by sleep condition (Nap, NoNap) by session (last 4 blocks of training, first 4 blocks of retest) repeated measures ANOVA revealed a significant 2-way interaction ( $F_{1,53} = 4.87, p < .05$ ) for sleep/wake condition (Nap, NoNap) and age (Young, Older). Holm-Bonferroni corrected independent t-tests demonstrated that, as expected, the Young-Nap group had greater performance improvement with a daytime nap than that of the Old-Nap group ( $t_{26} = 3.87, p < .01$ ). Yet, there was no significant difference between the Young-NoNap and Old-NoNap ( $t_{27} = 0.19, p = 0.851$ ) groups, or between the Old-Nap and Old-NoNap groups ( $t_{27} = 2.11, p = .134$ ). In addition, Holm-Bonferroni corrected one-sample t-tests used to identify groups that had a significant change from training to retest, which revealed that only the Young-Nap group had significant gains in performance ( $t_{12} = 4.32, p < .01$ ). There were no significant gains in performance in the Young-NoNap ( $t_{14} = 2.28, p = .116$ ), Old-Nap ( $t_{14} = -1.47, p = .163$ ) or Old-NoNap ( $t_{13} = 1.51, p = .310$ ) groups. This indicates that diurnal sleep enhanced task performance in the young Nap group, but not in the young NoNap group, nor in older participants.



**Figure 2.** Behavioral results. (A) Performance speed (inter-key press interval) during training for both young and older participants in the Nap and NoNap conditions. (B) Learning rate (percent change in mean inter-key press intervals) from the beginning (mean

of the first 4 blocks) to the end of training (mean of the last 4 blocks) for both Young and Older participants. \* indicates a significant change in performance from the beginning to the end of the training session (i.e., learning rate significantly different from zero) in both the young and older participants, with no significant difference between age groups. (C) Performance gains (percent change in mean inter-key press intervals) from the end of training (mean of the last 4 blocks) to the beginning of retest (mean of the first 4 blocks) for both Young and Older participants in the Nap and NoNap conditions (Fogel et al, 2013). \* indicates significantly greater mean gains in performance at retest in Young participants as compared with older participants in the Nap condition. # indicates significant gain in performance in Young Nap Condition.

### **Age-Group Differences In White Matter Characteristics**

As expected, FA was lower in older than in younger adults ( $p < .001$ , corrected) in extended white matter regions (cluster size = 49843 voxels; peak voxel:  $x = -12$   $y = 39$ ,  $z = -16$ ) (see Fig. S1 in Supplemental Material). Although this difference was notable in a large majority of the skeleton voxels, an *anterior-posterior gradient* could nevertheless be observed with a more pronounced age-related decline in the genu of the corpus callosum and associated frontal regions. None of the regions of the skeleton revealed significantly higher FA in the older compared to younger adults. Group comparisons for additional measures of white matter diffusivity (AD, RD, MD) yielded a coherent pattern of results, namely the general decrease in AD and increase of both RD and MD, which has come to be considered typical of the alteration in white matter integrity seen in normal aging (see Supplementary Material, Table S3, for cluster sizes and additional details). No significant age-related difference in NuFO was identified.

### **White Matter Correlates of Sequence Learning**

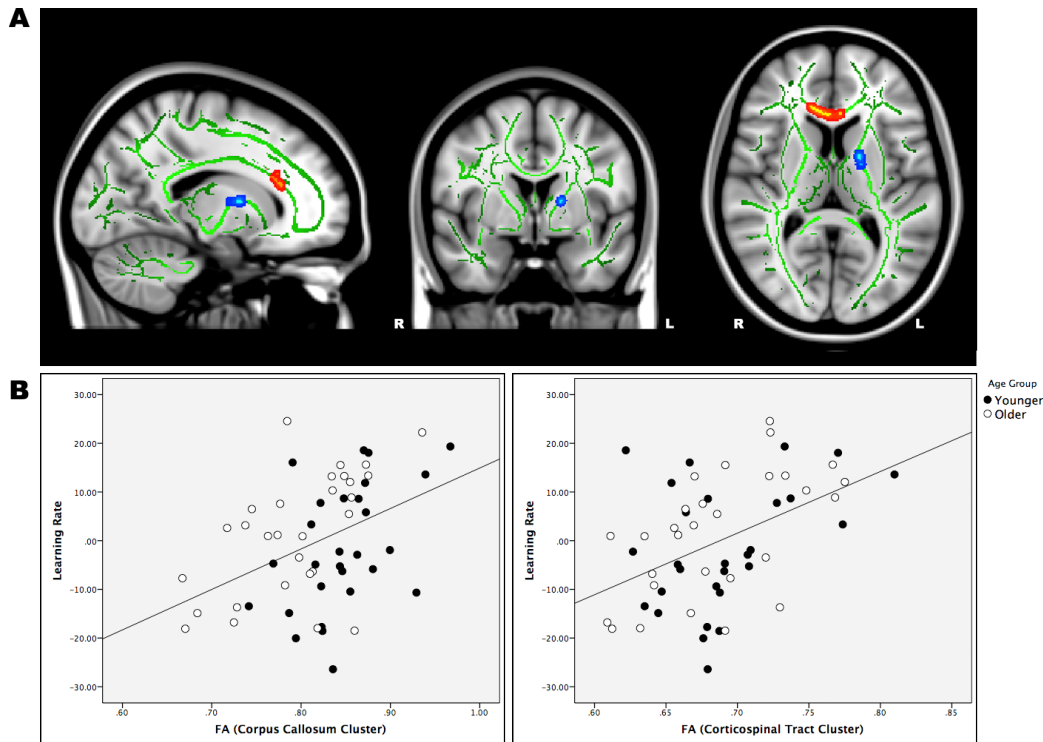
Consistent with the behavioral results showing that both young and older adults learned and improved at a similar rate on the MSL task during the training session, the TBSS analysis yielded two distinct clusters in which FA was positively associated with the learning rate in all

participants ( $p < .05$ , corrected). One cluster corresponded to the genu of the corpus callosum (cluster size = 750 voxels; peak voxel:  $x = 8$   $y = 26$ ,  $z = 13$ ), while the second cluster was located in the left corticospinal tract in a region corresponding to the internal capsule (cluster size = 18 voxels; peak voxel:  $x = -17$   $y = 1$ ,  $z = 9$ ) (see Fig. 3). No areas in which the relationship between white matter and learning rate differed between young and older participants were revealed by the analysis. Moreover, the TBSS analysis did not yield any regions where the learning rate was associated with NuFO, in either age group.

To allow for a more detailed interpretation of the discovered FA relationship, AD, RD and MD values were extracted at the peak voxel of each cluster, and additional correlations with learning rate were calculated. This analysis yielded congruent patterns of association in both clusters. Indeed, the learning rate correlated negatively with both RD ( $r(55) = -0.41$ ,  $p < .01$ ) and MD ( $r(55) = -0.36$ ,  $p < .01$ ) in the corpus callosum cluster, as well as with RD ( $r(55) = -0.49$ ,  $p < .01$ ) and MD ( $r(55) = -0.43$ ,  $p < .01$ ) in the corticospinal cluster.

Altogether, these results suggest that white matter characteristics in the corpus callosum and corticospinal tract underlie the initial phase of explicit motor sequence learning, and that this structure-behavior relationship does not significantly differ between young and older adults.





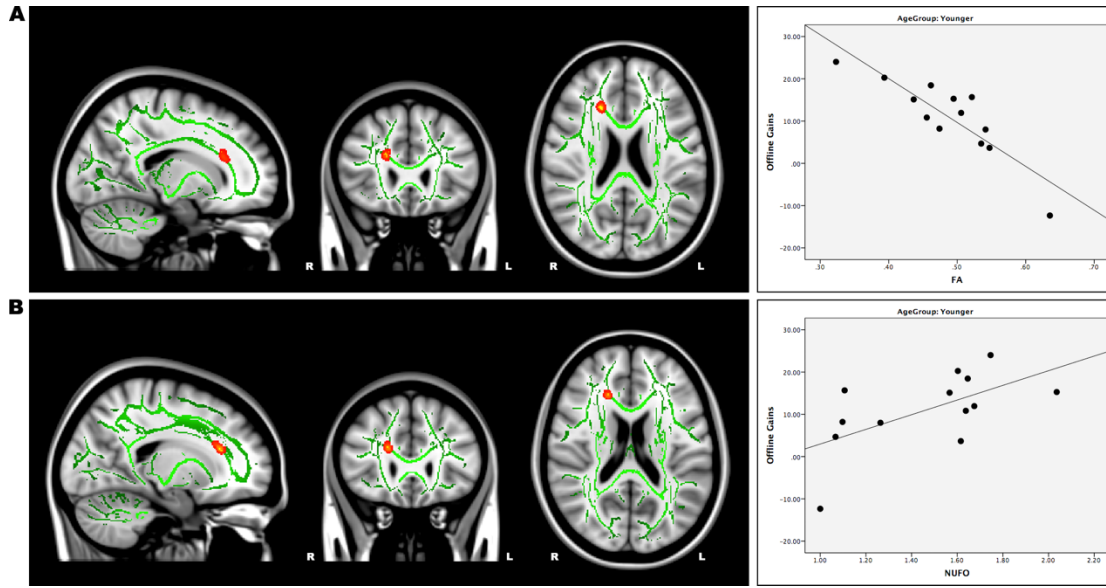
**Figure 3.** White Matter Correlates of Sequence Learning. **(A)** Clusters exhibiting a positive correlation between FA and learning rate during initial training session ( $p < .05$ , corrected). First cluster corresponded to the genu of the corpus callosum (cluster size = 750 voxels; peak voxel:  $x = 8$   $y = 26$ ,  $z = 13$ ; shown in red), while the second cluster was located in the left corticospinal tract in a region corresponding to the internal capsule (cluster size = 18 voxels; peak voxel:  $x = -17$   $y = 1$ ,  $z = 9$ ; shown in blue). No areas in which the relationship between white matter and learning rate differed between young and older participants were revealed by the TBSS analysis. All cluster sizes reported correspond to the raw skeleton where significant associations were identified; clusters were thickened for display. **(B)** To visually represent the relationship between FA and the learning rate in both clusters, data points were plotted for older (filled black circles) and younger participants (open circles). On the left, scatterplot showing the correlation of the learning rate and the FA values extracted from the peak voxel in the corpus callosum cluster ( $r(55) = .42$ ,  $p < .01$ ). On the right, scatterplot showing the correlation of the learning rate and the FA values extracted from the peak voxel in the corticospinal tract cluster ( $r(55) = .46$ ,  $p < .01$ ).

## White Matter Correlates Of Sleep-Dependent Consolidation

The TBSS analysis revealed a small cluster in the frontal area (where fibers from the corona radiata, corpus callosum and superior longitudinal fasciculus cross), in which FA correlated negatively with consolidation scores in younger adults who underwent the 90-minutes nap ( $p < .05$ , corrected for multiple comparisons) (cluster size = 49 voxels; peak voxel:  $x = 20$ ,  $y = 28$ ,  $z = 21$ ). Explaining in part this association, an additional TBSS analysis confirmed that gains in performance were associated positively with NuFO within the same region ( $p < .05$ , corrected) (cluster size = 28 voxels; peak voxel:  $x = 19$ ,  $y = 28$ ,  $z = 20$ ), suggesting that a higher number of fiber crossings was related to greater offline gains in this specific area (see Fig. 4). By contrast, no clusters were revealed in the Young-NoNap, Old-Nap nor Old-NoNap groups.

Again, the cluster was further investigated by assessing AD, RD and MD values. The analysis revealed a significant positive correlation between offline gains and RD in the Young-Nap condition only ( $r_{12} = .75$ ,  $p < .01$ ). In light of the later results, we estimated that an additional analysis would allow to verify that the revealed relationship between FA and performance was truly related to the consolidation process. Hence, a supplementary TBSS analysis was carried out to investigate whether the white matter correlates of motor sequence consolidation differed between the Young-Nap and Young-NoNap groups. The latter identified several regions in which the association between FA and offline gains was statistically different ( $p < 0.05$ , corrected) between young participants who slept and those who did not (see Fig. S2 in Supplemental Material). Importantly, these regions included, amongst others, the small cluster (cluster size = 49 voxels; peak voxel:  $x = 20$ ,  $y = 28$ ,  $z = 21$ ) described above.

Altogether, we believe that these results strengthen the conclusion that the relationship between FA and offline gains revealed in this specific white matter region are specifically related to sleep-dependent consolidation, and thus suggest that white matter organization relates to sleep-dependent motor memory consolidation in young adults.



**Figure 4.** White Matter Correlates Of Sleep-Dependent Consolidation. **(A)** On the left: cluster exhibiting a negative association between FA and offline gains gain (reflecting consolidation across the retention interval) in the Young-Nap group (cluster size = 49 voxels; peak voxel:  $x = 20$ ,  $y = 28$ ,  $z = 21$ ;  $p < .05$ , corrected for multiple comparisons). On the right: scatterplot showing the significant correlation of FA and offline gains at the cluster’s peak voxel ( $r(11) = -0.88$ ,  $p < .01$ ) **(B)** On the left: cluster exhibiting a positive association between NuFO and offline gains in the same group (cluster size = 28 voxels; peak voxel:  $x = 19$ ,  $y = 28$ ,  $z = 20$ ;  $p < .05$ , corrected). On the right: scatterplot showing the significant correlation of NuFo and offline gains at the cluster’s peak voxel ( $r(11) = .68$ ,  $p < .05$ ). No significant associations were revealed by the TBSS analyses in the Young-NoNap, Old-Nap and Old-NoNap groups. All cluster sizes reported correspond to the raw skeleton where significant associations were identified; clusters were thickened for display.

## Discussion

The present work aimed to further our understanding of the age-related changes in white matter structural differences in explicit motor sequence learning and sleep-dependent memory consolidation. To our knowledge, this study employed a whole brain analysis for the first time (instead of an *a priori* tract-selected approach), which revealed that explicit motor

sequence learning is related to white matter characteristics in the corpus callosum and corticospinal tract in both young and older participants. Second, our findings showed that the offline motor memory consolidation process in young participants is related to the number of fiber tract crossings at a specific frontal area where fibers from the corona radiata, corpus callosum and superior longitudinal fasciculus cross, while no such relationship was detected in older adults. The present findings constitute the first evidence that, in addition to the sleep-related functional changes that occur within the cortico-striatal network (eg. Debas et al., 2014, 2010), age-related differences in the consolidation of a motor sequences memory trace is related to properties of the white matter organization connecting motor brain structures.

### **White matter characteristics related to motor sequence learning in young and older healthy adults.**

The present pattern of results demonstrate that better motor sequence learning scores are associated with higher FA values in the genu of the corpus callosum as well as parts of the corona radiata in all participants. These white matter tracts connect, amongst others, homologous motor-related frontal areas as well as cortical and subcortical motor associated regions with the spinal cord; structures that have repeatedly been found to play a critical role in motor sequence learning and performance (Doyon and Benali, 2005; Doyon et al., 2009a, 2003; Lungu et al., 2010; Vahdat et al., 2015). These structural results are coherent with the functional correlates identified in our previous work (Fogel et al, 2013), which showed that, during the training session, irrespective of age, activations were maximal at, but not limited to, the primary motor, sensorimotor and supplementary motor areas as well as the striatum and cerebellum. These results are also in accord with those from previous DWI studies in older individuals, in whom diffusivity measures like FA have been found to correlate positively with learning scores in fiber tracts connecting intra- and interhemispheric motor areas (Schulz et al., 2013) as well as those connecting subcortical (caudate, hippocampus) with frontal motor areas (I. Bennett et al., 2011). The present results thus add to a growing body of DWI investigations conducted in younger adults, which have shown that inter-individual differences in white matter characteristics can explain differences in motor learning capacity (Della-Maggiore et al., 2009; Tomassini et al., 2011). Our findings also extend to other studies, which

have reported that individual differences of FA in the cortico-striatal network are associated with superior motor sequence skill gained implicitly (S. Song et al., 2012), faster learning of piano melodies (Engel et al., 2013) and enhanced synchronization performance on a temporal motor sequence task (Steele & Penhune, 2010). Yet, in order to make inferences regarding the biological signification of a relationship between FA and behavioral measures, one must first assess the underlying white matter tract configuration. In this case, the fact that the learning-related clusters identified in the present study were localized in regions (i.e., corpus callosum and the corticospinal tract) known to contain limited major crossing fibers lends us to believe that higher FA is indeed a reflection of better white matter microstructural integrity. Moreover, we found that the positive correlation between FA and motor learning was characterized by a concurrent pattern of reduced RD and MD. A reverse pattern of variation of these diffusivity metrics (i.e. a reduction in FA combined with augmented RD and MD) is generally considered to reflect myelin disruption or loss (Budde et al., 2007; S.-K. Song et al., 2003, 2005). This suggests that the acquisition of a new motor skill is dependent upon the structural integrity of the white matter supporting this process, and more specifically, that motor sequence learning relates to microstructural characteristics in the tracts known to connect motor-related regions (ie. the corpus callosum and corticospinal tract).

One of the main unresolved issues in the literature is whether young and older adults present a similar structure-behavior relationship regarding white matter correlates of sequence learning. While one group of researchers found that the brain-behavior relationship did not differ significantly between the two age groups (I. Bennett et al., 2011), another reported that this relationship was detectable in older participants only (Schulz et al., 2013). The present study replicates and expands the earlier findings by showing that the same white matter fibers underlie the initial phase of explicit motor sequence learning in both young and older participants, with no significant differences detected between age groups.

Moreover, participants who showed a greater amount of learning during the acquisition phase had higher FA values in the left hemisphere (i.e., ipsilateral to the hand used to perform the task). Similar results have been reported previously, in which fast learners on a challenging and complex piano learning task had higher FA values in the ipsilateral corticospinal tract

(Engel et al., 2013). Functional MRI activations in the ipsilateral motor cortex, during the production of a complex motor task involving sequential unimanual finger movements, have also been reported (Verstynen, Diedrichsen, Albert, Aparicio, & Ivry, 2005). Thus it is possible that the motor sequence task used in the present study proved to be particularly challenging, hence requiring the recruitment of ipsilateral motor-related brain areas.

### **White matter characteristics related to motor sequence consolidation in young and older healthy adults.**

Given the importance for sleep in memory consolidation, and the fact that older participants do not benefit in the same way as younger participants, this study aimed to determine whether age-related microstructural differences within white matter tracts could constitute one of the neural underpinnings of the impairment in motor memory consolidation seen in older individuals. The present results show that the level of offline consolidation in young participants was related to properties of the white matter in a specific cluster located in the right frontal area where fibers from the corona radiata, corpus callosum and superior longitudinal fasciculus pass. By contrast, no associations between the lack of performance gains (consolidation) and diffusion measures were observed in the older adults. The brain regions that are connected by these fiber tracts include striatal and cortical regions, which are important for motor learning and consolidation. Once more, this is consistent with our previously published fMRI results (Fogel et al., 2013), which revealed that while young participants who slept showed increased activity in the hippocampus, cerebellum, cingulate, frontal temporal and parietal cortex, the older participants in the nap group showed decreased activity in these regions from training to retest. As the identified cluster is known to contain distinct fiber populations that cross, the biological interpretation of the association between FA and consolidation within this region would typically pose a challenge. Yet here, the fact that a pattern of reduced FA and increased RD was combined with increased NuFO allows us to conclude that young adults who presented a higher number of crossing fiber tract (i.e. a more complex fiber tract configuration) showed superior consolidation. Accordingly, our results demonstrate that white matter organization relates differently to sleep-dependent motor memory consolidation in young and older adults.

It is surprising that no direct relationship was observed between offline gains and diffusion metrics in older participants. However, this does not exclude the possibility that age-related alterations in white matter integrity could contribute to the sleep-dependent motor memory deficit observed in the aging population. Indeed, the combined effect of several factors (i.e. age-related structural, functional and physiological alterations) may very well have a significant, yet non-specific, impact on this cognitive process. Cross-sectional and longitudinal diffusion tensor imaging studies investigating how human brain white matter structure changes with age have generally revealed extensive annual decreases in FA and increases in AD, RD and MD; (Burzynska et al., 2010; Sexton et al., 2014); the latter pattern reflecting heavy white matter changes in the course of healthy aging. Furthermore, a recent study showed that individual differences in white matter diffusion relate to sleep oscillations, namely that individuals with higher spindle power and density have higher AD and RD in numerous white matter tracts including the genu of the corpus callosum, the superior longitudinal fasciculus and the tracts surrounding the thalamus (Piantoni et al., 2013), that is to say in the same fiber tracts that were associated with motor memory consolidation in young adults in the current study. Although conjectural, it could thus be concluded that the breakdown of the relationship between white matter integrity and sleep-dependent offline gains in older participants represents the deterioration of a functionally significant relationship that is only observed in young adults.

### **Methodological considerations**

To improve our understanding of age-related white matter structural differences on motor sequence learning, the current study's statistical analyses were carried out using TBSS, a method commonly used for voxel-based analysis of DWI data at the whole brain level. Nonetheless, this technique is limited in terms of a lack of anatomical specificity in regions where pathways of different structures merge (see Bach et al., 2014, for a thorough presentation of potential pitfalls). More specifically, TBSS is not tract-specific, and can be difficult to interpret in regions with complex fiber architecture including many crossings and varying orientations. In addition, group differences can only be detected in a limited set of

voxels because statistical analyses are restricted to the FA-skeleton. While this skeletonization process lessens residual image misalignment and precludes the need for data smoothing, it is based upon the assumption that the effect of interest occurs in voxels where the local FA is highest. Consequently, this entails that group differences localized in very small, minor fiber tracts could have been missed by the statistical analysis and remained undetected.

The present study identified regions where motor learning and consolidation are related to brain structures, but because DWI were acquired at the end of the retest session, our experimental design does not allow us to conclude whether the observed effects were due to pre-existing differences, training, or a combination of the two. With a single time point, it is thus impossible to comment on how the regions identified may have changed as a result of practice. Indeed, a number of studies have not only reported structural changes after long-term motor training (weeks to months) (Blumenfeld-Katzir, Pasternak, Dagan, & Assaf, 2011; Sampaio-Baptista et al., 2013; Scholz et al., 2009), but also after a training period as short as two hours in structures known to show rapid plasticity (i.e. the hippocampus and parahippocampus) (Hofstetter, Tavor, Tzur Moryosef, & Assaf, 2013; Sagi et al., 2012; Tavor, Hofstetter, & Assaf, 2013). Nonetheless, as the total amount of training received by the participants prior to the DWI acquisition was substantially shorter in the present study, it seems rather unlikely that it was sufficient to alter the structure of white matter and to produce changes in the different diffusivity measures (FA, AD, RD, MD, NuFO). Therefore, the detected differences in FA and other metrics found here most likely reflected pre-existing variations in the structure of white matter, and not brain reorganization.

Importantly, we should acknowledge that unraveling different profiles of diffusivity and linking them to specific biological processes remains controversial at this point in time. Hence, it is preferable to interpret variability in FA as a tool for identifying fiber tracts that are involved in motor skill learning, while being extremely prudent in our interpretation of how underlying microstructure alters the FA measurements and impacts behavior. Further analysis (e.g., tractography using constrained spherical deconvolution) will be needed to better assess pathway configuration, and better characterize white matter structures that are associated with motor sequence learning and consolidation in healthy aging.



Lastly, it should be noted that the "older" adults who participated in this study were all relatively young older adults in exceptional good health; a fact that could potentially limit the generalization of our current findings.

## **Conclusion**

In summary, the present study extends our current knowledge of the neuronal processes underlying motor memory acquisition and consolidation as well as their relationship to healthy aging, by showing how performance relates to white matter characteristics in fiber tracts connecting different motor-related regions in young and older adults. More specifically, our data show that the integrity of the corticospinal tract and the microstructural characteristics of the corpus callosum contribute to motor sequence learning in both age groups. Furthermore, our results reveal that white matter organization in young and older adults differentially contribute to sleep-dependent motor memory consolidation, as offline consolidation in young participants was associated to diffusion measures (specifically, FA and NuFO) in the right frontal area. By contrast, no association between white matter and offline gains was observed in the older adults, suggesting that the association that supports this benefit of sleep may deteriorate with age. Taken together, these results suggest that age-related differences in white matter that connect regions important for motor sequence learning and consolidation may contribute to the deficit in sleep-dependent memory consolidation for motor sequence learning observed in older adults.

## **Acknowledgements**

The authors are grateful for financial support from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR; identifying # MOP-97830) and Ministère du développement, de l'innovation et de l'exportation (MDEIE; PSR-SIIRI-704). Financial support for author CV provided by the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ) and by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR).

## References

- Abe, O., Aoki, S., Hayashi, N., Yamada, H., Kunimatsu, A., Mori, H., ... Ohtomo, K. (2002). Normal aging in the central nervous system: quantitative MR diffusion-tensor analysis. *Neurobiology of Aging*, *23*(3), 433–441.
- Albouy, G., Fogel, S., King, B. R., Laventure, S., Benali, H., Karni, A., ... Doyon, J. (2015). Maintaining vs. enhancing motor sequence memories: Respective roles of striatal and hippocampal systems. *NeuroImage*, *108*, 423–434.  
<http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.12.049>
- Albouy, G., Fogel, S., Pottiez, H., Nguyen, V. A., Ray, L., Lungu, O., ... Doyon, J. (2013). Daytime sleep enhances consolidation of the spatial but not motoric representation of motor sequence memory. *PloS One*, *8*(1), e52805.  
<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0052805>
- Albouy, G., Sterpenich, V., Baiteau, E., Vandewalle, G., Desseilles, M., Dang-Vu, T., ... Maquet, P. (2008). Both the Hippocampus and Striatum Are Involved in Consolidation of Motor Sequence Memory. *Neuron*, *58*(2), 261–272.
- Allen, J. S., Bruss, J., Brown, C. K., & Damasio, H. (2005). Normal neuroanatomical variation due to age: The major lobes and a parcellation of the temporal region. *Neurobiology of Aging*, *26*(9), 1245–1260.
- Bach, M., Laun, F. B., Leemans, A., Tax, C. M. W., Biessels, G. J., Stieltjes, B., & Maier-Hein, K. H. (2014). Methodological considerations on tract-based spatial statistics (TBSS). *NeuroImage*, *100C*, 358–369. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.06.021>
- Barakat, M., Carrier, J., Debas, K., Lungu, O., Fogel, S., Vandewalle, G., ... Doyon, J. (2013). Sleep spindles predict neural and behavioral changes in motor sequence consolidation. *Human Brain Mapping*, *34*(11), 2918–28. <http://doi.org/10.1002/hbm.22116>
- Barakat, M., Doyon, J., Debas, K., Vandewalle, G., Morin, A., Poirier, G., ... Carrier, J. (2011). Fast and slow spindle involvement in the consolidation of a new motor sequence. *Behavioural Brain Research*, *217*(1), 117–121.
- Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a

- technical review. *NMR in Biomedicine*, 15(7–8), 435–55. <http://doi.org/10.1002/nbm.782>
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56(6), 893–7.
- Beck, A. T., Rial, W. Y., & Rickels, K. (1974). Short form of depression inventory: cross-validation. *Psychological Reports*, 34(3), 1184–6.
- Behrens, T. E. J., Berg, H. J., Jbabdi, S., Rushworth, M. F. S., & Woolrich, M. W. (2007). Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage*, 34(1), 144–55. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.09.018>
- Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Nunes, R. G., Clare, S., ... Smith, S. M. (2003). Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magnetic Resonance in Medicine : Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 50(5), 1077–88. <http://doi.org/10.1002/mrm.10609>
- Bennett, I. J., Madden, D. J., Vaidya, C. J., Howard, D. V., & Howard, J. H. (2010). Age-related differences in multiple measures of white matter integrity: A diffusion tensor imaging study of healthy aging. *Human Brain Mapping*, 31(3), 378–90. <http://doi.org/10.1002/hbm.20872>
- Bennett, I., Madden, D., Vaidya, C., Howard Jr., J., & Howard, D. (2011). White matter integrity correlates of implicit sequence learning in healthy aging. *Neurobiol Aging*, 32(12), 2317 e1-12. <http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.03.017>
- Blumenfeld-Katzir, T., Pasternak, O., Dagan, M., & Assaf, Y. (2011). Diffusion MRI of structural brain plasticity induced by a learning and memory task. *PloS One*, 6(6), e20678. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0020678>
- Bonjean, M., Baker, T., Lemieux, M., Timofeev, I., Sejnowski, T., & Bazhenov, M. (2011). Corticothalamic feedback controls sleep spindle duration in vivo. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(25), 9124–34. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0077-11.2011>

- Brown, R. M., Robertson, E. M., & Press, D. Z. (2009). Sequence skill acquisition and off-line learning in normal aging. *PloS One*, *4*(8), e6683.  
<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0006683>
- Budde, M. D., Kim, J. H., Liang, H.-F., Schmidt, R. E., Russell, J. H., Cross, A. H., & Song, S.-K. (2007). Toward accurate diagnosis of white matter pathology using diffusion tensor imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, *57*(4), 688–95.  
<http://doi.org/10.1002/mrm.21200>
- Budde, M. D., Xie, M., Cross, A. H., & Song, S.-K. (2009). Axial diffusivity is the primary correlate of axonal injury in the experimental autoimmune encephalomyelitis spinal cord: a quantitative pixelwise analysis. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *29*(9), 2805–13. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4605-08.2009>
- Burzynska, A. Z., Preuschhof, C., Bäckman, L., Nyberg, L., Li, S.-C., Lindenberger, U., & Heekeren, H. R. (2010). Age-related differences in white matter microstructure: region-specific patterns of diffusivity. *NeuroImage*, *49*(3), 2104–12.  
<http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.041>
- Carrier, J., & Bliwise, D. (2003). *Sleep*. (M. Billiard, Ed.). Boston, MA: Springer US.  
<http://doi.org/10.1007/978-1-4615-0217-3>
- Carskadon, M. A., & Dement, W. C. (1985). Sleep loss in elderly volunteers. *Sleep*, *8*(3), 207–21.
- Cockrell, J. R., & Folstein, M. F. (1988). Mini-Mental State Examination (MMSE). *Psychopharmacology Bulletin*, *24*(4), 689–92.
- Crowley, K., Trinder, J., Kim, Y., Carrington, M., & Colrain, I. M. (2002). The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production. *Clinical Neurophysiology*, *113*(10), 1615–1622.
- Dayan, E., & Cohen, L. G. (2011). Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron*, *72*(3), 443–454. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.10.008>
- Debas, K., Carrier, J., Barakat, M., Marrelec, G., Bellec, P., Hadj Tahar, A., ... Doyon, J.

- (2014). Off-line consolidation of motor sequence learning results in greater integration within a cortico-striatal functional network. *NeuroImage*, *99*, 50–8.  
<http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.022>
- Debas, K., Carrier, J., Orban, P., Barakat, M., Lungu, O., Vandewalle, G., ... Doyon, J. (2010). Brain plasticity related to the consolidation of motor sequence learning and motor adaptation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(41), 17839–44. <http://doi.org/10.1073/pnas.1013176107>
- Dell'Acqua, F., Coward, J., Simmons, A., Murphy, D., Williams, S., & Catani, M. (2009). Mapping Crossing Fibres of the Human Brain with Spherical Deconvolution: Towards an Atlas for Clinico-Anatomical Correlation Studies. In *Proceedings 17th Scientific Meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine* (Vol. Honolulu, p. 3563).
- Dell'Acqua, F., Simmons, A., Williams, S. C. R., & Catani, M. (2013). Can spherical deconvolution provide more information than fiber orientations? Hindrance modulated orientational anisotropy, a true-tract specific index to characterize white matter diffusion. *Human Brain Mapping*, *34*(10), 2464–83. <http://doi.org/10.1002/hbm.22080>
- Della-Maggiore, V., Scholz, J., Johansen-Berg, H., & Paus, T. (2009). The rate of visuomotor adaptation correlates with cerebellar white-matter microstructure. *Human Brain Mapping*, *30*(12), 4048–4053. <http://doi.org/10.1002/hbm.20828>
- Dinges, D. F., & Powell, J. W. (1985). Microcomputer analyses of performance on a portable, simple visual RT task during sustained operations. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, *17*(6), 652–655. <http://doi.org/10.3758/BF03200977>
- 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. *Behavioural Brain Research*, *199*(1), 61–75.  
<http://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.11.012>
- Doyon, J., & Benali, H. (2005). Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Current Opinion in Neurobiology*, *15*(2), 161–7.  
<http://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.004>

- Doyon, J., Korman, M., Morin, A., Dostie, V., Hadj Tahar, A., Benali, H., ... Carrier, J. (2009). Contribution of night and day sleep vs. simple passage of time to the consolidation of motor sequence and visuomotor adaptation learning. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 195(1), 15–26. <http://doi.org/10.1007/s00221-009-1748-y>
- 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. [http://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00158-6](http://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00158-6)
- Doyon, J., Song, A. W., Karni, A., Lalonde, F., Adams, M. M., & Ungerleider, L. G. (2002). Experience-dependent changes in cerebellar contributions to motor sequence learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(2), 1017–22. <http://doi.org/10.1073/pnas.022615199>
- Engel, A., Hijmans, B. S., Cerliani, L., Bangert, M., Nanetti, L., Keller, P. E., & Keysers, C. (2013). Inter-individual differences in audio-motor learning of piano melodies and white matter fiber tract architecture. *Hum Brain Mapp*. <http://doi.org/10.1002/hbm.22343>
- Fernández-Seara, M. A., Aznárez-Sanado, M., Mengual, E., Loayza, F. R., & Pastor, M. A. (2009). Continuous performance of a novel motor sequence leads to highly correlated striatal and hippocampal perfusion increases. *NeuroImage*, 47(4), 1797–1808.
- Fogel, S. M., Albouy, G., Vien, C., Popovicci, R., King, B. R., Hoge, R., ... Doyon, J. (2013). fMRI and sleep correlates of the age-related impairment in motor memory consolidation. *Human Brain Mapping*. <http://doi.org/10.1002/hbm.22426>
- Fogel, S. M., & Smith, C. T. (2011). The function of the sleep spindle: A physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(5), 1154–1165.
- Fogel, S. M., Smith, C. T., & Cote, K. A. (2007). Dissociable learning-dependent changes in REM and non-REM sleep in declarative and procedural memory systems. *Behavioural Brain Research*, 180(1), 48–61.
- Garyfallidis, E., Brett, M., Amirbekian, B., Rokem, A., van der Walt, S., Descoteaux, M., &

- Nimmo-Smith, I. (2014). Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data. *Frontiers in Neuroinformatics*, 8, 8. <http://doi.org/10.3389/fninf.2014.00008>
- Gheysen, F., Van Opstal, F., Roggeman, C., Van Waelvelde, H., & Fias, W. (2010). Hippocampal contribution to early and later stages of implicit motor sequence learning. *Experimental Brain Research*, 202(4), 795–807. <http://doi.org/10.1007/s00221-010-2186-6>
- Grafton, S. T., Hazeltine, E., & Ivry, R. (1995). Functional mapping of sequence learning in normal humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 7(4), 497–510. <http://doi.org/10.1162/jocn.1995.7.4.497>
- Gunning-Dixon, F. M., Head, D., McQuain, J., Acker, J. D., & Raz, N. (1998). Differential aging of the human striatum: a prospective MR imaging study. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 19(8), 1501–7.
- Hofstetter, S., Tavor, I., Tzur Moryosef, S., & Assaf, Y. (2013). Short-Term Learning Induces White Matter Plasticity in the Fornix. *Journal of Neuroscience*, 33(31), 12844–12850. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4520-12.2013>
- Horne, J. A., & Ostberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International Journal of Chronobiology*, 4(2), 97–110.
- Howard, D. V., & Howard, J. H. (1989). Age differences in learning serial patterns: Direct versus indirect measures.
- Huang, R., Lu, M., Song, Z., & Wang, J. (2013, December 3). Long-term intensive training induced brain structural changes in world class gymnasts. *Brain Structure and Function*, pp. 1–20. <http://doi.org/10.1007/s00429-013-0677-5>
- Inano, S., Takao, H., Hayashi, N., Abe, O., & Ohtomo, K. (2011). Effects of age and gender on white matter integrity. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 32(11), 2103–9. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A2785>
- Jbabdi, S., Behrens, T. E. J., & Smith, S. M. (2010). Crossing fibres in tract-based spatial statistics. *NeuroImage*, 49(1), 249–56. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.08.039>

- Jeurissen, B., & Leemans, a. (2010). Estimating the number of fiber orientations in diffusion MRI voxels: a constrained spherical deconvolution study. *Proceedings of the ...*, 45(5), 3536.
- Johansen-Berg, H., Della-Maggiore, V., Behrens, T. E. J., Smith, S. M., & Paus, T. (2007). Integrity of white matter in the corpus callosum correlates with bimanual co-ordination skills. *NeuroImage*, 36, T16-21. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.041>
- Kaasinen, V., & Rinne, J. O. (2002). Functional imaging studies of dopamine system and cognition in normal aging and Parkinson's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26(7), 785–93.
- Karni, A. (1996). The acquisition of perceptual and motor skills: a memory system in the adult human cortex. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 5(1–2), 39–48.
- Karni, A., Meyer, G., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1995). Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*, 377(6545), 155–8. <http://doi.org/10.1038/377155a0>
- Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1998). The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(3), 861–8.
- Kennedy, K. M., & Raz, N. (2005). Age, sex and regional brain volumes predict perceptual-motor skill acquisition. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 41(4), 560–9.
- King, B. R., Fogel, S. M., Albouy, G., & Doyon, J. (2013). Neural correlates of the age-related changes in motor sequence learning and motor adaptation in older adults. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 142. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00142>
- Korman, M., Doyon, J., Doljansky, J., Carrier, J., Dagan, Y., & Karni, A. (2007). Daytime sleep condenses the time course of motor memory consolidation. *Nature Neuroscience*, 10(9), 1206–13. <http://doi.org/10.1038/nn1959>
- Landolt, H.-P., & Borbély, A. A. (2001). Age-dependent changes in sleep EEG topography.



*Clinical Neurophysiology*, 112(2), 369–377.

- Lehéricy, S., Benali, H., Van de Moortele, P.-F., Pélégrini-Issac, M., Waechter, T., Ugurbil, K., & Doyon, J. (2005). Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(35), 12566–71.  
<http://doi.org/10.1073/pnas.0502762102>
- Lindenberger, U., Li, S.-C., Backman, L., Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2006). Diffusion tensor imaging and aging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(6), 749–761.
- Lungu, O., Frigon, A., Piché, M., Rainville, P., Rossignol, S., & Doyon, J. (2010). Changes in spinal reflex excitability associated with motor sequence learning. *Journal of Neurophysiology*, 103(5), 2675–83. <http://doi.org/10.1152/jn.00006.2010>
- Maclean, A. W., Fekken, G. C., Saskin, P., & Knowles, J. B. (1992). Psychometric evaluation of the Stanford Sleepiness Scale. *Journal of Sleep Research*, 1(1), 35–39.  
<http://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1992.tb00006.x>
- Madden, D. J., Bennett, I. J., Burzynska, A., Potter, G. G., Chen, N. K., & Song, A. W. (2012). Diffusion tensor imaging of cerebral white matter integrity in cognitive aging. *Biochim Biophys Acta*, 1822(3), 386–400. <http://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.08.003>
- Maquet, P. (2001). The role of sleep in learning and memory. *Science (New York, N.Y.)*, 294(5544), 1048–52. <http://doi.org/10.1126/science.1062856>
- Morin, A., Doyon, J., Dostie, V., Barakat, M., Hadj Tahar, A., Korman, M., ... Carrier, J. (2008). Motor sequence learning increases sleep spindles and fast frequencies in post-training sleep. *Sleep*, 31(8), 1149–56.
- Mukherjee, P., Berman, J. I., Chung, S. W., Hess, C. P., & Henry, R. G. (2008). Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: theoretic underpinnings. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 29(4), 632–41. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A1051>
- Nemeth, D., & Janacsek, K. (2011). The dynamics of implicit skill consolidation in young and elderly adults. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social*

- Sciences*, 66(1), 15–22. <http://doi.org/10.1093/geronb/gbq063>
- Nemeth, D., Janacsek, K., Londe, Z., Ullman, M. T., Howard, D. V., & Howard, J. H. (2010). Sleep has no critical role in implicit motor sequence learning in young and old adults. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 201(2), 351–8. <http://doi.org/10.1007/s00221-009-2024-x>
- Nicolas, A., Petit, D., Rompré, S., & Montplaisir, J. (2001). Sleep spindle characteristics in healthy subjects of different age groups. *Clinical Neurophysiology*, 112(3), 521–527.
- Nishida, M., & Walker, M. P. (2007). Daytime naps, motor memory consolidation and regionally specific sleep spindles. *PloS One*, 2(4), e341. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0000341>
- Nissen, M. J., & Bullemer, P. (1987). Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. *Cognitive Psychology*, 19(1), 1–32.
- Orban, P., Peigneux, P., Lungu, O., Albouy, G., Breton, E., Laberrenne, F., ... Doyon, J. (2010). The multifaceted nature of the relationship between performance and brain activity in motor sequence learning. *NeuroImage*, 49(1), 694–702.
- Penhune, V. B., & Doyon, J. (2002). Dynamic Cortical and Subcortical Networks in Learning and Delayed Recall of Timed Motor Sequences. *J. Neurosci.*, 22(4), 1397–1406.
- Penhune, V. B., & Steele, C. J. (2012). Parallel contributions of cerebellar, striatal and M1 mechanisms to motor sequence learning. *Behavioural Brain Research*, 226(2), 579–591.
- Piantoni, G., Poil, S.-S., Linkenkaer-Hansen, K., Verweij, I. M., Ramautar, J. R., Van Someren, E. J. W., & Van Der Werf, Y. D. (2013). Individual differences in white matter diffusion affect sleep oscillations. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(1), 227–33. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2030-12.2013>
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., ... Acker, J. D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 15(11), 1676–89. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhi044>

- Rieckmann, A., & Bäckman, L. (2009). Implicit learning in aging: extant patterns and new directions. *Neuropsychology Review*, *19*(4), 490–503. <http://doi.org/10.1007/s11065-009-9117-y>
- Rieckmann, A., Fischer, H., & Bäckman, L. (2010). Activation in striatum and medial temporal lobe during sequence learning in younger and older adults: Relations to performance. *NeuroImage*, *50*(3), 1303–1312.
- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A., & Miall, R. C. (2004). Current concepts in procedural consolidation. *Nature Reviews. Neuroscience*, *5*(7), 576–82. <http://doi.org/10.1038/nrn1426>
- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A., & Press, D. Z. (2004). Awareness modifies the skill-learning benefits of sleep. *Current Biology : CB*, *14*(3), 208–12. <http://doi.org/10.1016/j.cub.2004.01.027>
- Romano, J. C., Howard, J. H., & Howard, D. V. (2010). One-year retention of general and sequence-specific skills in a probabilistic, serial reaction time task. *Memory (Hove, England)*, *18*(4), 427–41. <http://doi.org/10.1080/09658211003742680>
- Sagi, Y., Tavor, I., Hofstetter, S., Tzur-Moryosef, S., Blumenfeld-Katzir, T., & Assaf, Y. (2012). Learning in the fast lane: new insights into neuroplasticity. *Neuron*, *73*(6), 1195–203. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.01.025>
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition.
- Sampaio-Baptista, C., Khrapitchev, A. A., Foxley, S., Schlagheck, T., Scholz, J., Jbabdi, S., ... Johansen-Berg, H. (2013). Motor Skill Learning Induces Changes in White Matter Microstructure and Myelination. *Journal of Neuroscience*, *33*(50), 19499–19503. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3048-13.2013>
- Scholz, J., Klein, M. C., Behrens, T. E., & Johansen-Berg, H. (2009). Training induces changes in white-matter architecture. *Nat Neurosci*, *12*(11), 1370–1371. <http://doi.org/10.1038/nn.2412>
- Schulz, R., Zimmerman, M., Timmermann, J., Wessel, M. J., Gerloff, C., & Hummel, F. C. (2013). White matter integrity of motor connections related to training gains in healthy

aging. *Neurobiology of Aging*.

Seidler, R. D., Purushotham, A., Kim, S.-G., Uğurbil, K., Willingham, D., & Ashe, J. (2002). Cerebellum activation associated with performance change but not motor learning.

*Science (New York, N.Y.)*, *296*(5575), 2043–6. <http://doi.org/10.1126/science.1068524>

Sexton, C. E., Walhovd, K. B., Storsve, A. B., Tamnes, C. K., Westlye, L. T., Johansen-Berg, H., & Fjell, A. M. (2014). Accelerated changes in white matter microstructure during aging: a longitudinal diffusion tensor imaging study. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *34*(46), 15425–36.

<http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0203-14.2014>

Sisti, H. M., Geurts, M., Gooijers, J., Heitger, M. H., Caeyenberghs, K., Beets, I. A., ... Swinnen, S. P. (2012). Microstructural organization of corpus callosum projections to prefrontal cortex predicts bimanual motor learning. *Learn Mem*, *19*(8), 351–357.

<http://doi.org/10.1101/lm.026534.112>

Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., ... Behrens, T. E. J. (2006). Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, *31*(4), 1487–1505.

Smith, S. M., & Nichols, T. E. (2009). Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference.

*NeuroImage*, *44*(1), 83–98. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.061>

Song, S.-K., Sun, S.-W., Ju, W.-K., Lin, S.-J., Cross, A. H., & Neufeld, A. H. (2003). Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *NeuroImage*, *20*(3), 1714–22.

Song, S.-K., Yoshino, J., Le, T. Q., Lin, S.-J., Sun, S.-W., Cross, A. H., & Armstrong, R. C. (2005). Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain.

*NeuroImage*, *26*(1), 132–40. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.01.028>

Song, S., Sharma, N., Buch, E. R., & Cohen, L. G. (2012). White matter microstructural correlates of superior long-term skill gained implicitly under randomized practice. *Cereb Cortex*, *22*(7), 1671–1677. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhr247>

- Spencer, R. M. C., Gouw, A. M., & Ivry, R. B. (2007a). Age-related decline of sleep-dependent consolidation. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *14*(7), 480–4. <http://doi.org/10.1101/lm.569407>
- Spencer, R. M. C., Gouw, A. M., & Ivry, R. B. (2007b). Age-related decline of sleep-dependent consolidation. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *14*(7), 480–484. <http://doi.org/10.1101/lm.569407>
- Steele, C. J., & Penhune, V. B. (2010). Specific increases within global decreases: a functional magnetic resonance imaging investigation of five days of motor sequence learning. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *30*(24), 8332–41. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5569-09.2010>
- Steele, C. J., Scholz, J., Douaud, G., Johansen-Berg, H., & Penhune, V. B. (2012). Structural correlates of skilled performance on a motor sequence task. *Frontiers in Human Neuroscience*. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00289>
- Tang, Y., Nyengaard, J. ., Pakkenberg, B., & Gundersen, H. J. . (1997). Age-Induced White Matter Changes in the Human Brain: A Stereological Investigation. *Neurobiology of Aging*, *18*(6), 609–615.
- Taubert, M., Draganski, B., Anwander, A., Müller, K., Horstmann, A., Villringer, A., & Ragert, P. (2010). Dynamic properties of human brain structure: learning-related changes in cortical areas and associated fiber connections. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *30*(35), 11670–7. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2567-10.2010>
- Tavor, I., Hofstetter, S., & Assaf, Y. (2013). Micro-structural assessment of short term plasticity dynamics. *NeuroImage*, *81*, 1–7. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.050>
- Tomassini, V., Jbabdi, S., Kincses, Z. T., Bosnell, R., Douaud, G., Pozzilli, C., ... Johansen-Berg, H. (2011). Structural and functional bases for individual differences in motor learning. *Hum Brain Mapp*, *32*(3), 494–508. <http://doi.org/10.1002/hbm.21037>
- Tournier, J.-D., Calamante, F., Gadian, D. G., & Connelly, A. (2004). Direct estimation of the

- fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *NeuroImage*, 23(3), 1176–85.  
<http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.037>
- Ungerleider, L. G., Doyon, J., & Karni, A. (2002). Imaging Brain Plasticity during Motor Skill Learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78(3), 553–564.
- Vahdat, S., Lungu, O., Cohen-Adad, J., Marchand-Pauvert, V., Benali, H., & Doyon, J. (2015). Simultaneous Brain-Cervical Cord fMRI Reveals Intrinsic Spinal Cord Plasticity during Motor Sequence Learning. *PLoS Biology*, 13(6), e1002186.  
<http://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002186>
- Verstynen, T., Diedrichsen, J., Albert, N., Aparicio, P., & Ivry, R. B. (2005). Ipsilateral motor cortex activity during unimanual hand movements relates to task complexity. *Journal of Neurophysiology*, 93(3), 1209–22. <http://doi.org/10.1152/jn.00720.2004>
- Walker, M. P. (2005). A refined model of sleep and the time course of memory formation. *The Behavioral and Brain Sciences*, 28(1), 51-64-104.
- Walker, M. P., Brakefield, T., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2003). Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*, 425(6958), 616–20.  
<http://doi.org/10.1038/nature01930>
- Walker, M. P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2002). Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, 35(1), 205–11.
- Walker, M. P., & Stickgold, R. (2004). Sleep-dependent learning and memory consolidation. *Neuron*, 44(1), 121–33. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.031>
- Wei, H. G., Riel, E., Czeisler, C. A., & Dijk, D.-J. (1999). Attenuated amplitude of circadian and sleep-dependent modulation of electroencephalographic sleep spindle characteristics in elderly human subjects. *Neuroscience Letters*, 260(1), 29–32.
- Willingham, D. B. (1998). A neuropsychological theory of motor skill learning.
- Willingham, D. B., Salidis, J., & Gabrieli, J. D. E. (2002). Direct Comparison of Neural Systems Mediating Conscious and Unconscious Skill Learning. *J Neurophysiol*, 88(3), 1451–1460.

Wilson, J. K., Baran, B., Pace-Schott, E. F., Ivry, R. B., & Spencer, R. M. C. (2012). Sleep modulates word-pair learning but not motor sequence learning in healthy older adults. *Neurobiology of Aging*, *33*(5), 991–1000.

<http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.029>

Yoon, B., Shim, Y.-S., Lee, K.-S., Shon, Y.-M., & Yang, D.-W. (2008). Region-specific changes of cerebral white matter during normal aging: A diffusion-tensor analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *47*(1), 129–138.

Zhang, Y., Du, A. T., Hayasaka, S., Jahng, G. ho, Hlavin, J., Zhan, W., ... Schuff, N. (2010). Patterns of age-related water diffusion changes in human brain by concordance and discordance analysis. *Neurobiology of Aging*, *31*(11), 1991–2001.

<http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.10.009>

## **Article 2 : Thalamo-cortical white matter underlies motor memory consolidation via modulation of sleep spindles in young and older adults.**

Catherine Vien<sup>a,b</sup>, Arnaud Boré<sup>a,c</sup>, Arnaud Boutin<sup>a,b,c</sup>, Basile Pinsard<sup>a,b,d</sup>, Julie Carrier<sup>a,b,e</sup>, Julien Doyon<sup>a,c</sup>\*, Stuart Fogel<sup>f</sup>\*

<sup>a</sup> *Functional Neuroimaging Unit, CRIUGM, Montreal, QC, Canada.*

<sup>b</sup> *University of Montreal, Montreal, Canada*

<sup>c</sup> *McConnell Brain Imaging Center, Montreal Neurological Institute, McGill University, Montreal, Canada*

<sup>d</sup> *Sorbonne Université, CNRS, INSERM, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, LIB, 75006 Paris, France*

<sup>e</sup> *Centre for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Coeur de Montreal, Montreal, Canada*

<sup>f</sup> *School of Psychology, University of Ottawa, Ottawa, Canada*

\* Stuart Fogel and Julien Doyon are co-senior authors with equal contributions.



## **Abstract**

The consolidation of the memory trace associated with a newly acquired motor sequence has shown to be supported by thalamo-cortical spindle activity during subsequent sleep, as well as functional changes in a distributed cortico-striatal network. However, to date, no studies have investigated whether the structural white matter connections between these regions affect motor sequence memory consolidation in relation with sleep spindles across the adult life. Here, we used DWI tractography to reconstruct the major fascicles of the cortico-striatal network in both young and older participants who were trained on an explicit finger sequence learning task before and after a daytime nap. Thereby, this allowed us to examine whether post-learning sleep spindles measured using polysomnographic recordings interact with consolidation processes and this specific neural network. Our findings provide evidence corroborating the critical role of NREM2 thalamo-cortical sleep spindles in motor sequence memory consolidation, and show that the post-learning changes in these neurophysiological events relate specifically to white matter characteristics in thalamo-cortical fascicles. Moreover, we demonstrate that microstructure along this fascicle relates indirectly to offline gains in performance through an increase of spindle density over motor-related cortical areas. These results suggest that the integrity of thalamo-cortical projections, via their impact on sleep spindle generation, may represent one of the critical mechanisms modulating the expression of sleep-dependent offline gains following motor sequence learning in healthy adults.

## Introduction

Motor skill learning requires repeated practice, from simple behaviors such as lacing up a shoe, to the mastery of a musical instrument. Interestingly, there is now compelling evidence that sleep contributes to the consolidation of the memory trace for newly acquired motor sequences (Albouy, King, Maquet, & Doyon, 2013; Diekelmann & Born, 2010; Doyon, Gabbitov, Vahdat, Lungu, & Boutin, 2018; Rasch & Born, 2013). Motor memory consolidation refers to the neurophysiological, neurochemical and neuroanatomical processes enhanced by sleep, during which the memory trace is reactivated and transformed from an initial labile trace into a more stable and resistant form (Dayan & Cohen, 2011; Doyon et al., 2018; Dudai, Karni, & Born, 2015; Fogel, Albouy, et al., 2017; Nettersheim, Hallschmid, Born, & Diekelmann, 2015; Vahdat, Fogel, Benali, & Doyon, 2017). This mnemonic process has been demonstrated in young adults by measuring post-sleep performance enhancements (which are not observed after an equivalent period of wakefulness), especially in the case of explicit finger sequence learning paradigms (Brawn, Fenn, Nusbaum, & Margoliash, 2010; Debas et al., 2010; Nishida & Walker, 2007). Moreover, investigators have repeatedly shown that non rapid-eye movement Stage 2 sleep (nREM2), and sleep spindles in particular, play a critical role in motor sequence memory consolidation (Ackermann & Rasch, 2014; Albouy, Fogel, et al., 2013; see King, Hoedlmoser, Hirschauer, Dolfen, & Albouy, 2017 for a detailed review). Indeed, sleep spindles are transient oscillatory bursts (11-17 Hz) of activity occurring mainly in nREM2 sleep that have been implicated as a possible mechanism for post-sleep offline motor sequence improvement (Fogel et al., 2017; Latchoumane, Ngo, Born, & Shin, 2017; Laventure et al., 2016; Lustenberger et al., 2016). These thalamo-cortical electrophysiological events are believed to induce long term potentiation of synapses; a mechanism thought to occur during memory trace reactivation and to underlie long-lasting memory consolidation (Bergmann et al., 2008; Genzel, Kroes, Dresler, & Battaglia, 2014; Rasch & Born, 2013; Rosanova & Ulrich, 2005; Werk, Harbour, & Chapman, 2005)

Work investigating the neural substrates of sleep-related motor sequence memory consolidation in young healthy adults has established that this process is dependent upon a distributed cortico-striatal network (including cortical regions like the supplementary motor

area [SMA], primary motor area [M1] and premotor cortex [PM], as well as subcortical structures such as the putamen) in conjunction with the hippocampus (Albouy, King, et al., 2013; Breton & Robertson, 2017; Fogel et al., 2017; Vahdat, Fogel, Benali, & Doyon, 2017). Moreover, in light of recent evidence that thalamo-cortical sleep spindles facilitate this type of procedural memory consolidation, recent studies have explored the extent to which this mnemonic process depends upon modulation of the cortico-striatal system (Boutin et al., 2018; Fogel et al., 2017; Vahdat et al., 2017). For example, an increase in cortico-striatal functional connectivity during explicit motor learning has shown to be necessary for the subsequent maintenance, and even improvement in performance observed after a period of sleep (Albouy et al., 2013). Furthermore, increases in motor skill learning-related striatal activity have been associated with post-training sleep spindle characteristics (Barakat et al., 2013a; Fogel et al., 2017a; Fogel et al., 2014). Nonetheless, cumulating evidence suggests that the striatum may not directly initiate sleep-dependent consolidation processes, but rather interact with different brain regions during learning and subsequent sleep to further promote consolidation (Vahdat et al., 2017; Boutin et al., 2017; Albouy, King, Maquet, & Doyon, 2013). This suggests that sleep-dependent motor sequence memory consolidation is supported, not by a single structure, but by a distributed interconnected network of brain areas (i.e., the cortico-striatal network). Notably, this implies that spindle-related memory consolidation most likely depends also upon structural white matter connections between these regions. To our knowledge, however, no study has yet investigated whether white matter structural connectivity within the cortico-striatal network affects motor sequence memory consolidation in relationship to sleep spindles.

Research employing recent advances in high-resolution diffusion weighted imaging (DWI) techniques support the notion that the microstructure of white matter pathways may have an impact on various cognitive and motor processes (see Assaf, Johansen-Berg, & Thiebaut de Schotten, 2017, for a comprehensive review presenting DWI and its contribution to the fields of brain anatomy, functional models and plasticity). It has been shown that anatomical connectivity, namely in the cortico-spinal tract and within the corpus callosum, relates to different aspects of motor skill learning (Engel et al., 2013; Huang, Lu, Song, & Wang, 2013; Reid, Sale, Cunnington, Mattingley, & Rose, 2016; Sagi et al., 2012; Song,

Sharma, Buch, & Cohen, 2012; Steele, Scholz, Douaud, Johansen-Berg, & Penhune, 2012), and even that age-related white matter differences can explain some of the changes observed with healthy aging in the acquisition and consolidation of motor memories (Bennett, Madden, Vaidya, Howard Jr., & Howard, 2011; de Lange et al., 2017; Schulz et al., 2014; Serbruyns et al., 2015; Vien et al., 2016). Indeed, the latter results suggest that sleep-dependent motor memory consolidation may be impaired in older adults (Fogel et al., 2013; King, Fogel, Albouy, & Doyon, 2013; Roig, Ritterband-Rosenbaum, Lundbye-Jensen, & Nielsen, 2014), and that such a deficit is associated with significant changes in sleep architecture (Carrier et al., 2011; Carrier, Land, Buysse, Kupfer, & Monk, 2001) and reduced activity within the striatum (Fogel et al., 2014). Still, the white matter correlates of post-sleep motor sequence memory consolidation in healthy aging remain largely unknown. Moreover, it remains to be investigated whether microstructure variations in the cortico-striatal network in relationship with sleep spindles might explain the reduced benefit of sleep to motor skills memory consolidation in older adults.

The aims of the present study were thus to: 1) explore the extent to which sleep-related consolidation of motor sequence memories depend upon structural connectivity characteristics of the cortico-striatal network and whether this relationship is impacted by age, and, 2) to assess how post-learning sleep spindles interact with consolidation processes and white matter structure in this specific neural network. Here, we employed a combination of DWI tractography and polysomnography to characterize white matter fiber tracts and sleep features, respectively. We also reconstructed eight major fascicles of the cortico-striatal network in both young and older participants who were trained on an explicit finger sequence learning task before and after a daytime nap. We predicted that white matter microstructure in the cortico-striatal network would be related to sleep-related motor memory consolidation in young adults, but not in older participants, and that post-learning sleep spindles would mediate this structure-behavior relationship.

## **Materials and method**

### **Participants**

Thirteen healthy young adults ( $24.1 \pm 3.7$  years old) and 14 older volunteers ( $62.2 \pm 3.8$  years old) participated in this study. This research was approved by the local institutional ethic review committee. Prior to being included in the study, individuals were screened for conditions that would affect either their cognitive functioning (e.g., neurological or psychiatric disorders), impact skill level on the motor task (e.g., musicians, professional typists, videogame experts) and their sleep quality (e.g., medication, sleep disorders, extreme circadian types, trans-meridian trips less than 3 months prior). As certain sleep disorders are common in the elderly populations (Rodriguez, Dzierzewski, & Alessi, 2015), an overnight polysomnographic screening night was a prerequisite for older participants to exclude individuals exhibiting signs of sleep apnea or periodic limb movements according the American Academy of Sleep Medicine (AASM) guidelines (Iber, Ancoli-Israel, Chesson et al., 2007). Additionally, all participants were right-handed, non-smokers and had a normal body mass index.

### **Procedure And Motor Skill Task**

Following the screening process, all participants underwent a 90-minute habituation afternoon nap in the sleep laboratory where PSG was recorded. On the next day, participants were tested on the motor sequence learning task before and after a 90-minute daytime nap opportunity was afforded. To avoid sleep inertia effects, the retest session took place 1.5 hours after the nap period.

An adapted version of the sequential finger-tapping task first developed by Karni and collaborators (Karni et al., 1995) was used to test motor sequence learning, as it is well established that consolidation of this type of motor skill is enhanced by sleep (Doyon et al., 2009; Korman et al., 2007; Maquet, 2001; Walker, 2005, see King et al., 2017 for a recent review). Participants were required to practice an explicitly known 5-item sequence of finger movements with their left hand on a response box. The sequence was taught explicitly to

participants beforehand, and they were asked to practice it until they were able to reproduce it 3 consecutive times without making any error. This ensured that the sequence had been memorized. Both training and retest sessions consisted of 14 blocks of practice comprising 60 key presses each (equivalent to 12 correct sequences), separated by 15 second rest periods. Time to produce finger movements and number of errors were recorded. Given the simple and explicit nature of the sequence, as expected, accuracy was at ceiling and showed marginal modulation as a function of practice, and thus, movement speed was considered the preferred performance measure. Offline gains in performance (i.e., reflecting post-sleep motor sequence memory consolidation) were calculated as the percent change in mean inter-key press interval from the last 4 blocks of the training session to the first 4 blocks of the retest session.

## **PSG Recording And Analysis**

### **PSG Data Acquisition and Preprocessing**

Sleep characteristics were assessed through recorded polysomnography using a Brain Products 16-channel, V-Amp system and included electroencephalography (EEG) from 10 scalp derivations, electrooculography (EOG) and bipolar submental electromyogram (EMG). Additionally, during the overnight PSG screening in older participants, a nasal/oral thermistor and respiratory effort belts allowed screening for sleep apnea while leg EMG recordings assessed the presence of periodic sleep movements. The EEG signal was digitalized at 500 samples, band-pass filtered between 0.3 and 60 Hz to remove low-frequency drift and high-frequency noise, and re-referenced to averaged mastoids.

### **Sleep Scoring and Spindle Detection**

Sleep scoring was done according to the standards of the AASM. Sleep stage classification for every 30-s epoch was visually rated by a sleep scoring expert as either nREM stages 1-3, REM, or wake. time. Spindle detection was applied to all artifact-free 30-s nREM2 epochs at the central medial derivation (Cz) as this specific location is known to overlap globally with activity in cortical motor areas where spindles predominate. Discrete sleep spindle events (e.g., onset and offset) were automatically detected using a variation of a

wavelet-based algorithm (Wamsley et al., 2012), which has been found to perform well against other available methods (Warby et al., 2014). Detected events were 0.3-2s, occur within the 11-17 Hz frequency range and have an onset within a nREM2 epoch. Spindle characteristics such as spindle density (number of spindles per minute) were calculated for both habituation and experimental naps. While other sleep spindle characteristics (e.g., amplitude, frequency, duration) have also been linked to motor memory consolidation (Fogel and Smith, 2011), spindle density was chosen as the parameter of interest for the purposes of our statistical analysis, as recent evidence suggests that the number of spindles generated in a sleep period may directly reflect the number of memory trace reactivations during that time (Boutin et al., 2018; Ramanathan et al., 2015). Therefore, in order to assess sleep spindle variations directly related to MSL, percent change in spindle density from the habituation nap to the experimental nap was calculated. (referred thereafter as “ $\Delta$  spindle density”).

## **MRI Acquisition And Analysis**

### **Scanning Protocol**

T1 and DWI images were acquired with a 12-channel head coil and a 3T SIEMENS Trio Tim magnetic resonance imaging (MRI) system. Anatomical images were acquired using the following parameters: FoV 256.0 mm<sup>2</sup>, matrix size 256.0 x 256.0, 1.0 mm isotropic resolution, TE/TI/TR = 2.98/900.0/2300.0 ms, flip angle 9.0 °. Single shot diffusion weighted spin echo-planar imaging data was acquired using the following parameters: FoV 192.0 mm<sup>2</sup>, matrix size 96.0 x 96.0, 2.0 mm isotropic resolution, TR/TE = 9300.0/94.0 ms, flip angle 90.0 °. DWI were acquired along 64 independent directions, with a b-value of 1000s/mm<sup>2</sup>. A reference image with no diffusion weighting was acquired. Fieldmaps were also acquired to correct for distortion caused by magnetic field inhomogeneities.

### **Preprocessing**

All steps described in this section were completed through the TOAD pipeline developed by A. Boré and colleagues from the Functional Neuroimaging Unit at the “Centre

de Recherche de l'Institut Universitaire de Geriatrie de Montreal" (<http://www.unf-montreal.ca/toad>).

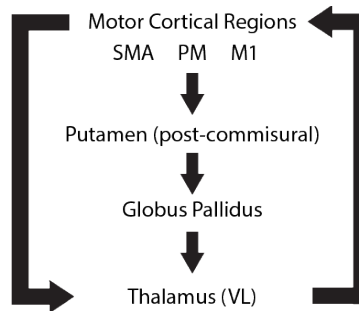
DWI data were denoised using a Non Local Means method (Coupe et al., 2008) and corrected with fieldmaps (Andersson, Skare, & Ashburner, 2003). Gradient directions were rectified in accordance with motion correction parameters. Motion-corrected images were up-sampled using cubic interpolation to match anatomical resolution. The Freesurfer pipeline (Dale, Fischl, & Sereno, 1999) was used to extract and parcellate cortical surfaces from anatomical images, while segmentation of subcortical regions of interest (e.g., putamen, globus pallidus and thalamus) was carried out using MAGeTbrain (Chakravarty et al., 2013). Motor cortical regions corresponding to the hand were identified using morphological landmarks of the precentral gyrus (Yousry et al., 1997) and segmented manually for each participant. Eigenvectors, eigenvalues and fractional anisotropy (FA) were extracted from reconstruction of the tensor with the FDT toolbox from FSL (Behrens et al., 2003) using iteratively reweighted linear least squares estimator methods (Veraart, Sijbers, Sunaert, Leemans, & Jeurissen, 2013). Reconstruction of the fiber orientation distribution was done using MRtrix. To do so, the response function for a single fiber population was estimated and then used to deconvolve the fiber orientation distributions for each voxel using Constrained Spherical Deconvolution (Tournier, Calamante, Gadian, & Connelly, 2004; Tournier, Calamante, & Connelly, 2007) with a maximum spherical harmonic order of 8.

### **Fiber Tracts Identification and Quantification**

Probabilistic tractography was performed using an anatomically-constrained tractography algorithm (Smith, Tournier, Calamante, & Connelly, 2012). A tractogram of 5000 streamlines was generated for each bundle of interest (see Fig. 1) using the previously described segmented cortical and subcortical ROI as seeds. As the motor sequence task was performed with the non-dominant hand, our focus was restricted to contralateral (i.e., right hemisphere) fiber tracts. Fascicles of interest were affined using White Matter Query Language (Wassermann et al., 2016) (see supp. material). Generated bundles were then filtered to remove outlying streamlines (Cousineau, Garyfallidis, Côté, Jodoin, & Descoteaux,



2016). Finally, FA was extracted at 20 equidistant points along each reconstructed fiber tract for each participant, which corresponds approximately to the acquisition resolution.



**Figure 1.** Schematic representation of selected cortico-striatal network connections known to be implicated in sleep-related motor sequence memory consolidation (see Haber, 2016 for an in depth detailing of cortico-striatal circuitry). Reconstructed fascicles of interest comprised: 1) Supplementary Motor Area (SMA) – Putamen, 2) Premotor Cortex (PM) – Putamen, 3) Primary Motor Cortex (M1) – Putamen 4) Putamen – Globus Pallidus, 5) Globus Pallidus – Thalamus (VL; ventro-lateral nucleus), 6) Thalamus (VL) – SMA, 7) Thalamus (VL) – PM, 8) Thalamus (VL) – M1.

### Mediation Analysis

Preacher and Hayes (2004) bootstrap method was employed in order to assess whether percent change in spindle density (variable M) functions as a mediator of the relationship between mean FA in the thalamo-cortical fascicles (variable X) and offline gains in performance (variable Y). This analysis was completed in SPSS version 24.0 (SPSS, Inc, Chicago) with the process macro (PROCESS, 2014), using 10 000 permutations. This method provides point estimates and confidence intervals by which the significance or non-significance of a mediation effect can be established.

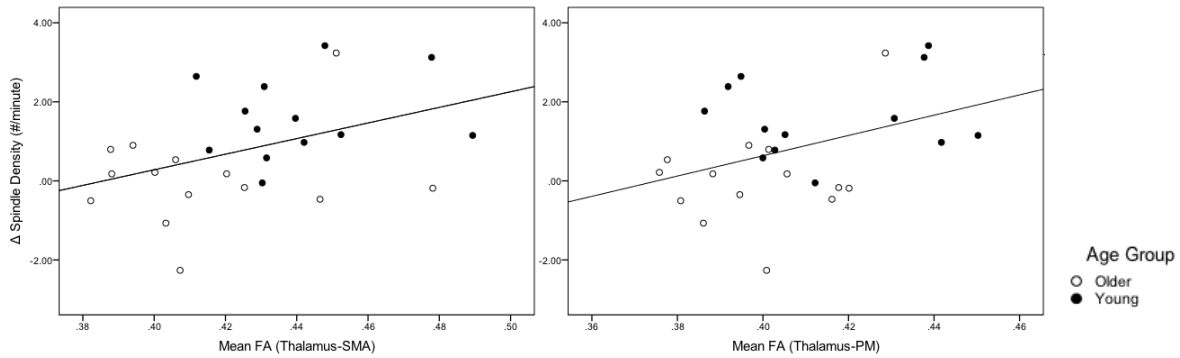
## Results

### Relationship Between Structural Connectivity of the Cortico-Striatal Network and Offline Gains

We reconstructed all 8 segments of the right cortico-striato-pallido-thalamo-cortical loop in both young and older participants. Figure S1 (see supp. material) shows the complete cortico-striatal pathway for a representative subject. As a next step, regression analyses were conducted to verify whether white matter characteristics in the 8 distinct segments could predict MSL performance improvements. Surprisingly, no significant associations were found between offline gains and mean FA in any of the reconstructed fascicles ( $p > 0.05$  ; see Table S1 in supp. material for all non-significant correlation coefficients and associated  $p$  values). Given the previous literature showing a relationship between sleep spindles and offline gains in performance, and between brain structure and spindles, we performed additional regression analyses to test for these relationships (see section 3.2 and section 3.3), and for the possibility that spindles might mediate the relationship between white matter structure and offline gains in performance.

### Relationship Between Structural Connectivity of the Cortico-Striatal Network and Spindles

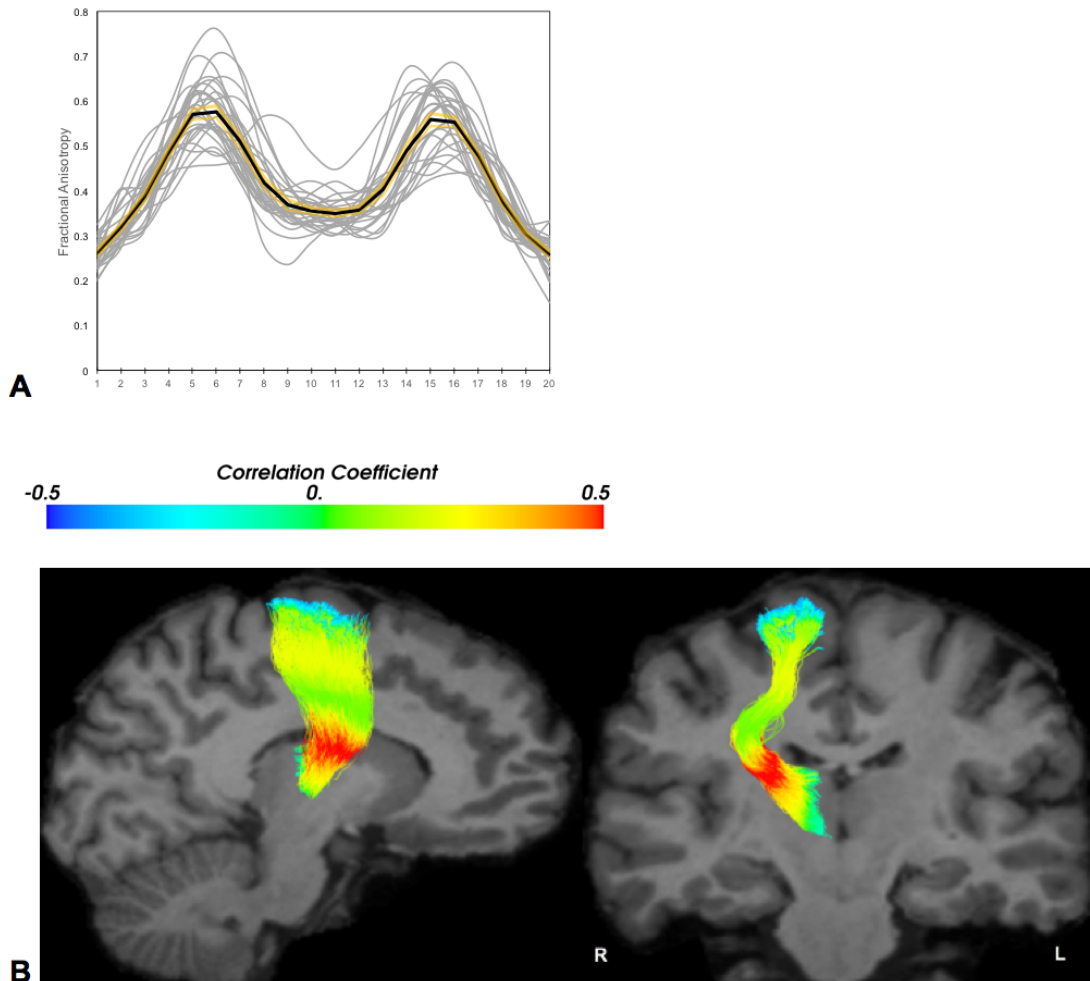
Further correlation analyses were performed to assess whether sleep spindles might mediate the relationship between white matter characteristics and offline gains in performance. This analysis revealed a significant correlation between  $\Delta$ spindle density and mean FA in the thalamus-SMA ( $r(25)=0.41$ ,  $p=0.03$ ) and thalamus-PM ( $r(25)=0.39$  ,  $p=0.04$ ) fiber bundles (see figure 2). There were no additional significant correlations between spindles and mean FA in any other reconstructed tracts. As would be expected, this pattern of findings suggest that sleep spindles relate specifically to microstructural characteristics of the thalamo-cortical projections.



**Figure 2.** Scatterplots illustrating correlations between post-learning change in spindle density and mean FA of the thalamus-SMA ( $r(25)=0.41$ ,  $p<0.05$ ) and thalamus-PM tracts ( $r(25)=0.39$ ,  $p<0.05$ ). SMA, supplementary motor area; PM, pre-motor cortex; FA, fractional anisotropy.

In order to characterize more precisely the significant correlations between sleep spindles and mean FA measures along the thalamo-cortical tracts, diffusion profiles were generated for these specific fiber bundles (e.g., the thalamus-SMA tract profile, figure 3A). The tract profile shows systematic variations in FA along the trajectory of the fascicle, with two peaks and a distinctive valley that occurred consistently in the same locations across all participants.

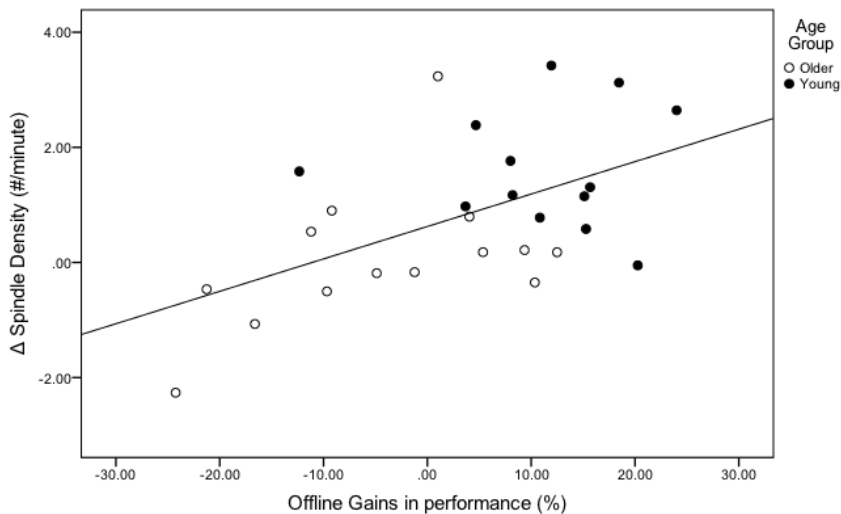
To further investigate this pattern, correlations between FA and  $\Delta$ spindle density were then computed at 20 equidistant locations along the thalamus-SMA and thalamus-PM tracts. Results revealed that FA-spindle correlations were not uniform, but varied significantly along these specific fascicles. Figure 3B uses a color map to represent variations in the correlation coefficient at different locations along the thalamus-SMA tract as the correlations ranged from  $r = -0.1$  to  $r = 0.52$  and were significantly higher in the central portion of the tract. More specifically, the highest correlation ( $r(25)=0.52$ ,  $p<0.01$ ) occurred at an anatomical location corresponding approximately to a point above the basal ganglia where the internal capsule becomes the corona radiata (as shown in Fig. 3B). Notably, this correlation remained significant after controlling for age. Incidentally, a similar pattern of results was obtained for the Thalamus-PM tract, although correlations were not as strong in this second fascicle and were no longer statistically significant after taking into account age-related variance (ranging from  $r=-0.14$  to  $r=0.38$ ).



**Figure 3.** (A) Tract FA profile of the thalamus-SMA fascicle in our sample of young and older adults ( $n= 26$ ). The plot displays FA at each of the 20 equidistant points along the fascicle for each individual participant. The group mean is shown as a bold black line, with  $\pm 1$  standard error indicated in yellow. The tract profile shows systematic variation in FA along the trajectory of the fascicle, with two peaks and a distinct valley that occurred consistently in the same locations across participants. (B) The correlation between change in spindle density and FA was computed at each point along the thalamus-SMA tract profile, and was mapped for visualization purposes to the fascicle of a single representative subject. Colors correspond to the magnitude of the correlation at each of the 20 equidistant points along the tract. Area in red represents the point of maximal correlation ( $r(25) = 0.52$ ,  $p < 0.01$ ; controlled for age), approximately corresponding to the anatomical region where the corona radiata converges into the internal capsule. SMA, supplementary motor area; FA, fractional anisotropy.

## Relationship Between Spindles and Offline Gains

Analyses were conducted to ascertain whether sleep spindles were related to MSL performance improvements in young and older participants. First, a regression analysis showed that the relationship between offline gains and  $\Delta$ spindle density did not differ significantly between the two age groups ( $F(2,26)=0.44, p=0.65$ ). When taken together, a Pearson bivariate correlation test revealed a significant relationship between offline gains and  $\Delta$ spindle density ( $r(25)=0.54, p=0.01$ ) across all participants (see Fig. 4). This result suggests that an increase in the number of spindles per minute during the nap following the motor skill task was associated with heightened offline changes in performance, and that this relationship did not differ between young and older participants.

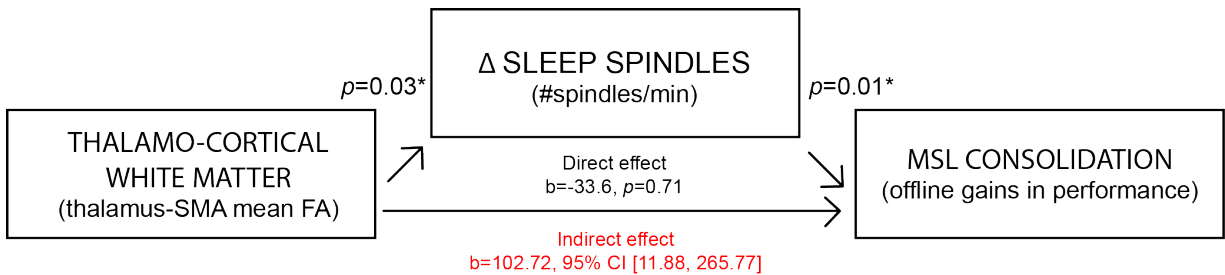


**Figure 4.** Correlation between offline gains and post-learning change in spindle density in young and older participants combined ( $r(25)=0.54, p=0.01$ ).

## Integrative Mediation Model: do spindles mediate the relationship between WM structure and offline gains in performance?

As our previous analyses unveiled significant associations between  $\Delta$ spindle density and both thalamo-cortical tract mean FA (path  $a$  ;  $r(25)=0.41, p=0.03$ ) and offline gains (path  $b$  ;  $r(25)=0.54, p=0.01$ ), a mediation analysis was employed to investigate whether thalamo-cortical white matter has an impact motor memory consolidation. This analysis revealed a

significant indirect effect of thalamus-SMA mean FA on gains in performance through  $\Delta$ spindle density ( $b=102.72$ , 95% CI [11.88, 265.77]), demonstrating the presence of a mediation effect. Moreover, a similar mediation effect was also observed when the model was tested using the Thalamus-PM mean FA ( $b=138.30$ , 95% CI [21.43, 342.30]). Taken together, this pattern of results indicates that the microstructural characteristics of the thalamo-cortical projections relate indirectly to offline gains in performance through an increase of spindle density over motor-related cortical areas. In other words, while thalamo-cortical white matter does not directly relate to MSL consolidation, it is critically involved in sleep spindles expression, which is, in turn, strongly associated with the production of post-sleep offline gains in performance. Therefore, thalamo-cortical white matter has a significant impact on motor memory consolidation through its modulation of sleep spindle expression.



**Figure 5. Mediation model.** Changes in sleep spindle density at Cz mediate the relationship between white matter microstructure in the thalamo-cortical tract and MSL performance gains. Analysis revealed that post-learning changes in sleep spindle density at Cz mediate the relationship between mean FA along the thalamus-SMA fascicle and MSL offline gains. Indeed, the indirect effect composed of (1) thalamus-SMA tract mean FA and  $\Delta$ sleep spindle density at Cz (relation a) and (2)  $\Delta$ sleep spindle density at Cz and MSL offline gains (relation b) was significant, as demonstrated by a bootstrap analysis (CI 11.88, 265.77). This pattern of results indicates that the microstructural characteristics of the thalamo-cortical projections (i.e., fascicles involved in sleep spindle expression and part of the cortico-striatal network) relate indirectly to offline gains in performance through an increase of spindle density over

motor-related cortical areas. MSL, motor sequence learning; SMA, supplementary motor area; FA, fractional anisotropy.

## **Discussion**

Combining polysomnography and state-of-the-art tractography techniques, the present work explored, for the first time, the white matter correlates of sleep spindle-related motor sequence memory consolidation in both young and older adults.

First, the present results provide evidence that further strengthen the critical role of NREM2 sleep spindles in motor memory consolidation, by demonstrating that the number of spindles per minute during a nap following an explicit motor sequence task is associated with offline changes in performance. Yet, surprisingly, this relationship did not differ between young and older participants. Second, our findings also show that sleep spindles relate in a specific manner to structural characteristics in thalamo-cortical projections, but not in any other segments of the reconstructed cortico-striato-pallido-thalamo-cortical loop. Interestingly, the strength of this relationship was not uniform, but varied along the tract, with its maximum corresponding approximately to the anatomical region where the corona radiata converges into the internal capsule. Finally, and most importantly, a mediation analysis revealed that microstructural characteristics of the thalamo-cortical projections (i.e., fascicles involved in sleep spindle propagation, and part of the cortico-striatal network) relate indirectly to offline gains in performance via spindle density. Thus, the current study furthers our understanding of procedural skill learning by demonstrating that thalamo-cortical white matter indirectly relates to motor memory consolidation through the expression of sleep spindles.

### **Motor skill consolidation is associated with changes in spindle activity**

Our results corroborate previous findings reporting a relationship between motor sequence memory consolidation and sleep spindle characteristics such as amplitude, duration and density (spindles/minute) (Albouy, Fogel, et al., 2013; Barakat et al., 2011, 2013b; Fogel et al., 2017; Fogel, Smith, & Cote, 2007; Laventure et al., 2016). Indeed, we found that the magnitude of post-sleep performance gains correlated with an increase in the number of

spindles per minute over motor-related cortical areas, with no age-group difference. This result is in line with previous work that has established that the number of sleep spindles is greater during post-training NREM sleep after motor learning (Barakat et al., 2011, 2013b; Fogel, Smith, & Cote, 2007b), and that the difference in spindle density between the learning and non-learning hemisphere is correlated with between-session improvements on an explicit motor sequence task (Morin et al., 2008; Nishida & Walker, 2007). Similarly, recent work by our group investigating the way spindle oscillations support sleep-dependent MSL consolidation, by recruiting and coordinating different cortical and subcortical networks, has also demonstrated that spindle density correlates with the magnitude of overnight MSL performance gains (Boutin et al., 2018). As sleep spindles have been implicated as a possible causal mechanism underlying motor memory consolidation (Laventure et al., 2016), possibly through their ability to induce synaptic potentiation (Rosanova & Ulrich, 2005) via reactivation of the memory trace (Fogel et al., 2017), our findings are consistent with the existing literature (see Doyon et al., 2018; Rasch and Born, 2008 for reviews) and further strengthen the notion that sleep spindles play a functional role in motor memory consolidation.

### **Thalamo-cortical white matter relates to post-learning changes in spindle activity**

The present pattern of results demonstrates that NREM2 sleep spindles relate specifically to structural characteristics of the thalamo-cortical projections, while no such relationship was revealed in the other reconstructed segment of the cortico-striatal network. This supports and extends the findings of Piantoni and collaborators (2013) who have investigated the way inter-individual white matter differences affect sleep spindle expression and who reported that individuals with higher spindle power present enhanced diffusivity in the tracts within and surrounding the thalamus. Our results are also consistent with the body of work revealing that these high frequency oscillations originate from rhythmic depolarization of thalamo-cortical neurons in the reticular nucleus of the thalamus (Steriade, 2006, Bonjean et al., 2011, Wallant et al., 2016, for a review). Moreover, studies aiming to characterize cerebral connectivity time-locked to spindle activity have described cortico-thalamic and cortico-cortical interactions during sleep spindle events (Andrade et al., 2011; Andrillon et al., 2011; Zerouali et al., 2014). Hence, our current results provide converging evidence from



structural DWI data that support the essential role of thalamo-cortical fiber tracts in the expression of sleep spindles – and importantly their functional significance in terms of memory processing.

Interestingly, the strength of the relationship between FA and changes in spindle density was not uniform but varied along the reconstructed thalamo-cortical fiber tract, reaching maximum correlation roughly where the internal capsule joins the corona radiata. As cortico-thalamic and thalamo-cortical fibers are known to run through the superior and anterior thalamic peduncles, which are both located in the internal capsule, before extending to the corona radiata (Piantoni, 2013), our findings support the notion that this particular white matter segment could be critical in sleep spindle propagation. In addition, as the internal capsule is known to contain limited major crossing fibers, FA in this area can most probably be seen as a valid reflection of a higher degree of myelination, axon size or axon density (Beaulieu, 2002; Jbabdi et al., 2010). Most importantly, this correlation remained significant after controlling for age, suggesting that the integrity of white matter structure in the thalamo-cortical fascicle, more than aging per se, determines the amplitude of post-learning changes in spindle density.

### **Thalamo-cortical white matter indirectly underlies post-sleep motor memory consolidation**

This study presents an innovative mediation model characterizing how thalamo-cortical white matter, sleep spindles and motor sequence memory consolidation are interrelated. As such, we demonstrate that the white matter microstructure of the thalamo-cortical projections has a significant indirect effect on motor sequence consolidation (as expressed by offline gains in performance) mediated via density changes in sleep spindles originating from motor-related cortical areas. Hence, our model suggests that a loss of structural integrity in this specific fiber tract could potentially induce a reduced number of sleep spindles and, consequently, impaired motor memory consolidation.

Contrary to previous studies demonstrating a direct link between motor skill learning and white matter fascicles characteristics in tracts known to connect motor-related brain

regions (Della-Maggiore, Scholz, Johansen-Berg, & Paus, 2009; Reid et al., 2016; Sagi et al., 2012; Steele et al., 2012; Tomassini et al., 2011; Vien et al., 2016), the observed relationship reported here constitute an indirect one. Indeed, our model builds upon the recently demonstrated association between white matter and spindle expression, as well as the now well-established link between sleep spindle density and motor sequence memory consolidation. This suggests that inter-individual differences in the thalamo-cortical white matter crucially affects the ability of sleep spindles to facilitate the transformation of newly formed motor memory traces into enduring, resilient, long term memories. Most interestingly, we found this association to be independent of age, making it tempting to speculate that this mediation effect could potentially explain, in large part, the discrepancies in the literature regarding issues such as the beneficial effect of sleep for explicit motor sequence consolidation (Adi-Japha & Karni, 2016; Rickard & Pan, 2017) or even the existence of a sleep-dependent motor memory consolidation deficits in older adults (Fogel et al., 2014; Fogel, Ray, Binnie, & Owen, 2015; Gudberg, Wulff, & Johansen-Berg, 2015; Spencer, Gouw, & Ivry, 2007). Indeed, the present pattern of results lead us to propose that the integrity of the thalamo-cortical projections, through its impact on sleep spindle production, could represent one of the critical mechanisms modulating the expression of sleep-dependent offline gains following motor sequence learning in young and older adults.

## **Conclusion**

In summary, the present study extends our understanding of the neuronal processes underlying motor memory consolidation, as well as their relationship to healthy aging. Specifically, we provide evidence corroborating the critical role of NREM2 thalamo-cortical sleep spindles in motor sequence memory consolidation and show that the post-learning changes in these neurophysiological events relate specifically to white matter characteristics in thalamo-cortical projections. Remarkably, the strength of this relationship was not uniform but varied along this white matter tract, which could reflect that a particular segment of this fascicle could be critical for spindle expression. Finally, and most importantly, a significant mediation model integrated these finding and revealed that the microstructural characteristics of the thalamo-cortical projections relate indirectly to offline gains in performance through an

increase of spindle density detected over motor-related cortical areas. As this relationship appeared to be preserved across the adult life, we herein propose that the integrity of fiber tracts, known to connect motor-related brain regions and implicated in sleep spindles expression, may impact significantly motor sequence memory consolidation in young and older adults.

## **Disclosure statement**

There are no actual or potential conflicts of interest.

## **Acknowledgements**

This project was financially supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR; # MOP-97830) to JD, and from Ministère du Développement, de l'Innovation et de l'Exportation (MDEIE; PSR-SIIRI-704) to JD. Financial support was also provided by a Ph.D. fellowship the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRQS) to CV and by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR).

## **References**

- Ackermann, S., & Rasch, B. (2014). Differential Effects of Non-REM and REM Sleep on Memory Consolidation? *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *14*(2), 430.  
<https://doi.org/10.1007/s11910-013-0430-8>
- Adi-Japha, E., & Karni, A. (2016). Time for considering constraints on procedural memory consolidation processes: Comment on Pan and Rickard (2015) with specific reference to developmental changes. *Psychological Bulletin*, *142*(5), 568–571.  
<https://doi.org/10.1037/bul0000048>
- Albouy, G., Fogel, S., Pottiez, H., Nguyen, V. A., Ray, L., Lungu, O., ... Doyon, J. (2013). Daytime sleep enhances consolidation of the spatial but not motoric representation of motor sequence memory. *PloS One*, *8*(1), e52805.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052805>

- Albouy, G., King, B. R., Maquet, P., & Doyon, J. (2013). Hippocampus and striatum: Dynamics and interaction during acquisition and sleep-related motor sequence memory consolidation. *Hippocampus*. <https://doi.org/10.1002/hipo.22183>
- Andersson, J. L. R., Skare, S., & Ashburner, J. (2003). How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: Application to diffusion tensor imaging. *NeuroImage*, *20*(2), 870–888. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00336-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00336-7)
- Andrade, K. C., Spoormaker, V. I., Dresler, M., Wehrle, R., Holsboer, F., Sämann, P. G., & Czisch, M. (2011). Sleep spindles and hippocampal functional connectivity in human NREM sleep. *The Journal of Neuroscience*, *31*(28), 10331–10339. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5660-10.2011>
- Andrillon, T., Nir, Y., Staba, R. J., Ferrarelli, F., Cirelli, C., Tononi, G., & Fried, I. (2011). Sleep Spindles in Humans: Insights from Intracranial EEG and Unit Recordings. *Journal of Neuroscience*, *31*(49), 17821–17834. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2604-11.2011>
- Angstmann, S., Madsen, K. S., Skimminge, A., Jernigan, T. L., Baaré, W. F. C., & Siebner, H. R. (2016). Microstructural asymmetry of the corticospinal tracts predicts right-left differences in circle drawing skill in right-handed adolescents. *Brain Structure & Function*, *221*(9), 4475–4489. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1178-5>
- Assaf, Y., Johansen-Berg, H., & Thiebaut de Schotten, M. (2017). The role of diffusion MRI in neuroscience. *NMR in Biomedicine*, e3762. <https://doi.org/10.1002/nbm.3762>
- Barakat, M., Carrier, J., Debas, K., Lungu, O., Fogel, S., Vandewalle, G., ... Doyon, J. (2013). Sleep spindles predict neural and behavioral changes in motor sequence consolidation. *Human Brain Mapping*, *34*(11), 2918–28. <https://doi.org/10.1002/hbm.22116>
- Barakat, M., Doyon, J., Debas, K., Vandewalle, G., Morin, A., Poirier, G., ... Carrier, J. (2011). Fast and slow spindle involvement in the consolidation of a new motor sequence. *Behavioural Brain Research*, *217*(1), 117–121. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.10.019>
- Beaulieu, C., 2002. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed*. *15*, 435–55. doi:10.1002/nbm.782

- Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Nunes, R. G., Clare, S., ... Smith, S. M. (2003). Characterization and Propagation of Uncertainty in Diffusion-Weighted MR Imaging. *Magnetic Resonance in Medicine : Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, *50*(5), 1077–1088. <https://doi.org/10.1002/mrm.10609>
- Bennett, I., Madden, D., Vaidya, C., Howard Jr., J., & Howard, D. (2011). White matter integrity correlates of implicit sequence learning in healthy aging. *Neurobiol Aging*, *32*(12), 2317 e1-12. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.03.017>
- Bergmann, T. O., Mölle, M., Marshall, L., Kaya-Yildiz, L., Born, J., & Roman Siebner, H. (2008). A local signature of LTP- and LTD-like plasticity in human NREM sleep. *European Journal of Neuroscience*, *27*(9), 2241–2249. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06178.x>
- Boutin, A., Pinsard, B., Boré, A., Carrier, J., Fogel, S. M., & Doyon, J. (2018). Transient synchronization of hippocampo-striato-thalamo-cortical networks during sleep spindle oscillations induces motor memory consolidation. *NeuroImage*, *169*, 419–430. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2017.12.066>
- Brawn, T. P., Fenn, K. M., Nusbaum, H. C., & Margoliash, D. (2010). Consolidating the effects of waking and sleep on motor-sequence learning. *J Neurosci*, *30*(42), 13977–13982. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3295-10.2010>
- Breton, J., & Robertson, E. M. (2017). Dual enhancement mechanisms for overnight motor memory consolidation. *Nature Human Behaviour*, *1*(6), 111. <https://doi.org/10.1038/s41562-017-0111>
- Carrier, J., Land, S., Buysse, D. J., Kupfer, D. J., & Monk, T. H. (2001). The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20-60 years old). *Psychophysiology*, *38*(2), 232–242. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.3820232>
- Carrier, J., Viens, I., Poirier, G., Robillard, R., Lafortune, M., Vandewalle, G., ... Filipini, D. (2011). Sleep slow wave changes during the middle years of life. *European Journal of Neuroscience*, *33*(4), 758–766. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07543.x>

- Chakravarty, M. M., Steadman, P., van Eede, M. C., Calcott, R. D., Gu, V., Shaw, P., ...  
Lerch, J. P. (2013). Performing label-fusion-based segmentation using multiple  
automatically generated templates. *Human Brain Mapping, 34*(10), 2635–2654.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.22092>
- Coupe, P., Yger, P., Prima, S., Hellier, P., Kervrann, C., & Barillot, C. (2008). An optimized  
blockwise nonlocal means denoising filter for 3-D magnetic resonance images. *IEEE  
Transactions on Medical Imaging, 27*(4), 425–441.  
<https://doi.org/10.1109/TMI.2007.906087>
- Cousineau, M., Garyfallidis, E., Côté, M. A., Jodoin, P. M., & Descoteaux, M. (2016). Tract-  
profiling and bundle statistics: a test-retest validation study. In *ISMRM*.
- Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical Surface-Based Analysis: I.  
Segmentation and Surface Reconstruction. *NeuroImage, 9*(2), 179–194.  
<https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0395>
- Dayan, E., & Cohen, L. G. G. (2011). Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron,*  
*72*(3), 443–454. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.10.008>
- de Lange, A.-M. G., Bråthen, A. C. S., Rohani, D. A., Grydeland, H., Fjell, A. M., &  
Walhovd, K. B. (2017). The effects of memory training on behavioral and microstructural  
plasticity in young and older adults. *Human Brain Mapping*.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.23756>
- Debas, K., Carrier, J., Orban, P., Barakat, M., Lungu, O., Vandewalle, G., ... Doyon, J.  
(2010). Brain plasticity related to the consolidation of motor sequence learning and motor  
adaptation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of  
America, 107*(41), 17839–44. <https://doi.org/10.1073/pnas.1013176107>
- Della-Maggiore, V., Scholz, J., Johansen-Berg, H., & Paus, T. (2009). The rate of visuomotor  
adaptation correlates with cerebellar white-matter microstructure. *Human Brain  
Mapping, 30*(12), 4048–4053. <https://doi.org/10.1002/hbm.20828>
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews  
Neuroscience, 11*(2), 114. <https://doi.org/10.1038/nrn2762>

- Doyon, J., Gabbitov, E., Vahdat, S., Lungu, O., & Boutin, A. (2018, April 1). Current issues related to motor sequence learning in humans. *Current Opinion in Behavioral Sciences*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.11.012>
- Doyon, J., Korman, M., Morin, A., Dostie, V., Hadj Tahar, A., Benali, H., ... Carrier, J. (2009). Contribution of night and day sleep vs. simple passage of time to the consolidation of motor sequence and visuomotor adaptation learning. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 195(1), 15–26. <https://doi.org/10.1007/s00221-009-1748-y>
- Dudai, Y., Karni, A., & Born, J. (2015). The Consolidation and Transformation of Memory. *Neuron*, 88(1), 20–32. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2015.09.004>
- Engel, A., Hijmans, B. S., Cerliani, L., Bangert, M., Nanetti, L., Keller, P. E., & Keysers, C. (2013). Inter-individual differences in audio-motor learning of piano melodies and white matter fiber tract architecture. *Hum Brain Mapp*. <https://doi.org/10.1002/hbm.22343>
- Fogel, S., Albouy, G., King, B. R., Lungu, O., Vien, C., Bore, A., ... Doyon, J. (2017). Reactivation or transformation? Motor memory consolidation associated with cerebral activation time-locked to sleep spindles. *PLoS ONE*, 12(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174755>
- Fogel, S. M., Albouy, G., Vien, C., Popovicci, R., King, B. R., Hoge, R., ... Doyon, J. (2014). fMRI and sleep correlates of the age-related impairment in motor memory consolidation. *Human Brain Mapping*, 35(8). <https://doi.org/10.1002/hbm.22426>
- Fogel, S. M., Ray, L. B., Binnie, L., & Owen, A. M. (2015). How to become an expert: A new perspective on the role of sleep in the mastery of procedural skills. *Neurobiology of Learning and Memory*, 125, 236–248. <https://doi.org/10.1016/J.NLM.2015.10.004>
- Fogel, S. M., Smith, C. T., & Cote, K. A. (2007). Dissociable learning-dependent changes in REM and non-REM sleep in declarative and procedural memory systems. *Behavioural Brain Research*, 180(1), 48–61. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.02.037>
- Fogel, S., Vien, C., Karni, A., Benali, H., Carrier, J., & Doyon, J. (2017). Sleep spindles: a physiological marker of age-related changes in gray matter in brain regions supporting

- motor skill memory consolidation. *Neurobiology of Aging*, 49.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.10.009>
- Genzel, L., Kroes, M. C. W., Dresler, M., & Battaglia, F. P. (2014). Light sleep versus slow wave sleep in memory consolidation: a question of global versus local processes? *Trends in Neurosciences*, 37(1), 10–19. <https://doi.org/10.1016/J.TINS.2013.10.002>
- Gudberg, C., Wulff, K., & Johansen-Berg, H. (2015). Sleep-dependent motor memory consolidation in older adults depends on task demands. *Neurobiology of Aging*, 36(3), 1409–1416. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.12.014>
- Haber, S. N. (2016). Corticostriatal circuitry. In *Neuroscience in the 21st Century: From Basic to Clinical, Second Edition* (pp. 1721–1741). [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3474-4\\_135](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3474-4_135)
- Huang, R., Lu, M., Song, Z., & Wang, J. (2013, December 3). Long-term intensive training induced brain structural changes in world class gymnasts. *Brain Structure and Function*, pp. 1–20. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0677-5>
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL Jr., Q. S. for the A. A., Medicine., of S., Iber, C. C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. L., Quan, S. S. F., & Chesson Jr., A. L. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associates Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. In AASM Manual for Scoring Sleep (p. 59).*  
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201200111>
- Jbabdi, S., Behrens, T.E.J., Smith, S.M., 2010. Crossing fibres in tract-based spatial statistics. *Neuroimage* 49, 249–56. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.08.039
- Karni, A., Meyer, G., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1995). Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*, 377(6545), 155–8. <https://doi.org/10.1038/377155a0>
- King, B. R., Fogel, S. M., Albouy, G., & Doyon, J. (2013). Neural correlates of the age-related changes in motor sequence learning and motor adaptation in older adults. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 142. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00142>
- King, B. R., Hoedlmoser, K., Hirschauer, F., Dolfen, N., & Albouy, G. (2017). Sleeping on



- the motor engram: The multifaceted nature of sleep-related motor memory consolidation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.026>
- Korman, M., Doyon, J., Doljansky, J., Carrier, J., Dagan, Y., & Karni, A. (2007). Daytime sleep condenses the time course of motor memory consolidation. *Nature Neuroscience*, *10*(9), 1206–13. <https://doi.org/10.1038/nn1959>
- Latchoumane, C.-F. V., Ngo, H.-V. V., Born, J., & Shin, H.-S. (2017). Thalamic Spindles Promote Memory Formation during Sleep through Triple Phase-Locking of Cortical, Thalamic, and Hippocampal Rhythms. *Neuron*, *95*(2), 424–435.e6.  
<https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2017.06.025>
- Laventure, S., Fogel, S., Lungu, O., Albouy, G., Sévigny-Dupont, P., Vien, C., ... Doyon, J. (2016). NREM2 and Sleep Spindles Are Instrumental to the Consolidation of Motor Sequence Memories. *PLoS Biology*, *14*(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002429>
- Lustenberger, C., Boyle, M. R., Alagapan, S., Mellin, J. M., Vaughn, B. V., & Fröhlich, F. (2016). Feedback-Controlled Transcranial Alternating Current Stimulation Reveals a Functional Role of Sleep Spindles in Motor Memory Consolidation. *Current Biology*, *26*(16), 2127–2136. <https://doi.org/10.1016/J.CUB.2016.06.044>
- Maquet, P. (2001). The role of sleep in learning and memory. *Science (New York, N.Y.)*, *294*(5544), 1048–52. <https://doi.org/10.1126/science.1062856>
- Morin, A., Doyon, J., Dostie, V., Barakat, M., Hadj Tahar, A., Korman, M., ... Carrier, J. (2008). Motor sequence learning increases sleep spindles and fast frequencies in post-training sleep. *Sleep*, *31*(8), 1149–56.
- Nettersheim, A., Hallschmid, M., Born, J., & Diekelmann, S. (2015). The role of sleep in motor sequence consolidation: stabilization rather than enhancement. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *35*(17), 6696–702. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1236-14.2015>
- Nishida, M., & Walker, M. P. (2007). Daytime naps, motor memory consolidation and regionally specific sleep spindles. *PloS One*, *2*(4), e341.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000341>

- Philp, D. J., Korgaonkar, M. S., & Grieve, S. M. (2014). Thalamic volume and thalamo-cortical white matter tracts correlate with motor and verbal memory performance. *NeuroImage*, *91*, 77–83.
- PROCESS, H. A. (2014). *A versatile computational tool for observed variable mediation, moderation, and conditional process modeling*.
- Ramanathan, D. S., Gulati, T., & Ganguly, K. (2015). Sleep-Dependent Reactivation of Ensembles in Motor Cortex Promotes Skill Consolidation. *PLOS Biology*, *13*(9), e1002263. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002263>
- Rasch, B., & Born, J. (2013). About Sleep's Role in Memory. *Physiological Reviews*, *93*(2), 681–766. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2012>
- Reid, L. B., Sale, M. V., Cunnington, R., Mattingley, J. B., & Rose, S. E. (2016). Structural and functional brain changes following four weeks of unimanual motor training: evidence from fMRI-guided diffusion MRI tractography. *bioRxiv*, *38*(9), 4302–4312. <https://doi.org/10.1101/088328>
- Rickard, T. C., & Pan, S. C. (2017). Time for considering the possibility that sleep plays no unique role in motor memory consolidation: Reply to Adi-Japha and Karni (2016). *Psychological Bulletin*, *143*(4), 454–458. <https://doi.org/10.1037/bul0000094>
- Rodriguez, J. C., Dzierzewski, J. M., & Alessi, C. A. (2015). Sleep problems in the elderly. *The Medical Clinics of North America*, *99*(2), 431–9. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.11.013>
- Roig, M., Ritterband-Rosenbaum, A., Lundbye-Jensen, J., & Nielsen, J. B. (2014). Aging increases the susceptibility to motor memory interference and reduces off-line gains in motor skill learning. *Neurobiology of Aging*, *35*(8), 1892–1900. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.022>
- Rosanova, M., & Ulrich, D. (2005). Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *25*(41), 9398–405.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2149-05.2005>

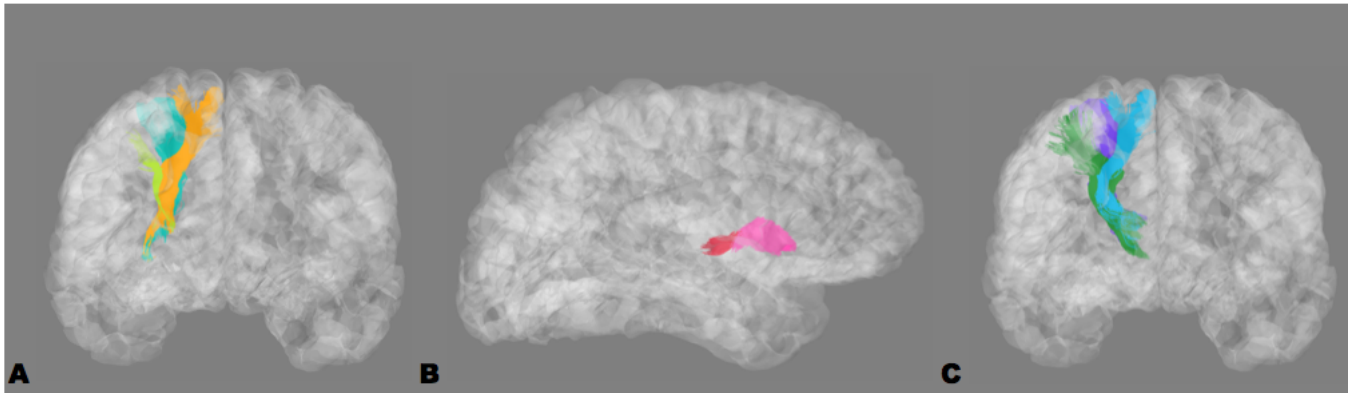
- Sagi, Y., Tavor, I., Hofstetter, S., Tzur-Moryosef, S., Blumenfeld-Katzir, T., & Assaf, Y. (2012). Learning in the fast lane: new insights into neuroplasticity. *Neuron*, *73*(6), 1195–203. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.01.025>
- Schulz, R., Zimmerman, M., Timmermann, J. E., Wessel, M. J., Gerloff, C., & Hummel, F. C. (2013). White matter integrity of motor connections related to training gains in healthy aging. *Neurobiology of Aging*, *35*(6), 1404–1411. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.11.024>
- Serbruyns, L., Gooijers, J., Caeyenberghs, K., Meesen, R. L., Cuypers, K., Sisti, H. M., ... Swinnen, S. P. (2015). Bimanual motor deficits in older adults predicted by diffusion tensor imaging metrics of corpus callosum subregions. *Brain Structure and Function*, *220*(1), 273–290. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0654-z>
- Smith, R. E., Tournier, J. D., Calamante, F., & Connelly, A. (2012). Anatomically-constrained tractography: Improved diffusion MRI streamlines tractography through effective use of anatomical information. *NeuroImage*, *62*(3), 1924–1938. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.005>
- Song, S., Sharma, N., Buch, E. R., & Cohen, L. G. (2012). White matter microstructural correlates of superior long-term skill gained implicitly under randomized practice. *Cereb Cortex*, *22*(7), 1671–1677. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr247>
- Spencer, R. M. C., Gouw, A. M., & Ivry, R. B. (2007). Age-related decline of sleep-dependent consolidation. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *14*(7), 480–484. <https://doi.org/10.1101/lm.569407>
- Steele, C. J., Scholz, J., Douaud, G., Johansen-Berg, H., & Penhune, V. B. (2012). Structural correlates of skilled performance on a motor sequence task. *Frontiers in Human Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00289>
- Thakkar, K. N., van den Heiligenberg, F. M. Z., Kahn, R. S., & Neggers, S. F. W. (2016). Speed of saccade execution and inhibition associated with fractional anisotropy in distinct fronto-frontal and fronto-striatal white matter pathways. *Human Brain Mapping*,

37(8), 2811–2822. <https://doi.org/10.1002/hbm.23209>

- Tomassini, V., Jbabdi, S., Kincses, Z. T., Bosnell, R., Douaud, G., Pozzilli, C., ... Johansen-Berg, H. (2011). Structural and functional bases for individual differences in motor learning. *Hum Brain Mapp*, *32*(3), 494–508. <https://doi.org/10.1002/hbm.21037>
- Tournier, J.-D., Calamante, F., Gadian, D. G., & Connelly, A. (2004). Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution. *NeuroImage*, *23*(3), 1176–85. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.037>
- Tournier, J.-D. D., Calamante, F., & Connelly, A. (2007). Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *NeuroImage*, *35*(4), 1459–72. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.016>
- Vahdat, S., Fogel, S., Benali, H., & Doyon, J. (2017). Network-wide reorganization of procedural memory during NREM sleep revealed by fMRI. *eLife*, *6*. <https://doi.org/10.7554/eLife.24987>
- Veraart, J., Sijbers, J., Sunaert, S., Leemans, A., & Jeurissen, B. (2013). Weighted linear least squares estimation of diffusion MRI parameters: Strengths, limitations, and pitfalls. *NeuroImage*, *81*, 335–346. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.028>
- Vien, C., Boré, A., Lungu, O., Benali, H., Carrier, J., Fogel, S., & Doyon, J. (2016). Age-related white-matter correlates of motor sequence learning and consolidation. *Neurobiology of Aging*, *48*. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.006>
- Walker, M. P. (2005). A refined model of sleep and the time course of memory formation. *The Behavioral and Brain Sciences*, *28*(1), 51-64-104.
- Wamsley, E. J., Tucker, M. A., Shinn, A. K., Ono, K. E., McKinley, S. K., Ely, A. V., ... Manoach, D. S. (2012). Reduced sleep spindles and spindle coherence in schizophrenia: Mechanisms of impaired memory consolidation? *Biological Psychiatry*, *71*(2), 154–161. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.08.008>
- Warby, S. C., Wendt, S. L., Welinder, P., Munk, E. G. S., Carrillo, O., Sorensen, H. B. D., ...

- Mignot, E. (2014). Sleep-spindle detection: crowdsourcing and evaluating performance of experts, non-experts and automated methods. *Nature Methods*, *11*(4), 385–392. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2855>
- Wassermann, D., Makris, N., Rathi, Y., Shenton, M., Kikinis, R., Kubicki, M., & Westin, C. F. (2016). The white matter query language: a novel approach for describing human white matter anatomy. *Brain Structure and Function*, *221*(9), 4705–4721. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1179-4>
- Werk, C. M. M., Harbour, V. L. L., & Chapman, C. A. A. (2005). Induction of long-term potentiation leads to increased reliability of evoked neocortical spindles in vivo. *Neuroscience*, *131*(4), 793–800. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.12.020>
- Yousry, T. A., Schmid, U. D., Alkadhi, H., Schmidt, D., Peraud, A., Buettner, A., & Winkler, P. (1997). Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain*, *120*(1), 141–157. <https://doi.org/10.1093/brain/120.1.141>
- Zerouali, Y., Lina, J. M., Sekerovic, Z., Godbout, J., Dube, J., Jolicoeur, P., & Carrier, J. (2014). A time-frequency analysis of the dynamics of cortical networks of sleep spindles from MEG-EEG recordings. *Frontiers in Neuroscience*, *8*(OCT). <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00310>

## Supplementary material



**Figure S1.** Cortico-striatal pathway for a representative older subject.

Reconstructed fascicles of interest comprised:

**A.** SMA – Putamen (orange); PM – Putamen (lime); M1 – Putamen (turquoise)

**B.** Putamen – Globus Pallidus (pink); Globus Pallidus – Thalamus (red)

**C.** Thalamus – SMA (blue); Thalamus – PM (purple); Thalamus– M1 (green)

*Abbreviations: SMA: Supplementary Motor Area, PM: Premotor Cortex, M1: Primary Motor Cortex.*

White matter fascicles	<i>r</i>	<i>p</i>
Supplementary Motor Area (SMA) – Putamen	0.220	0.262
Premotor Cortex (PM) – Putamen	0.045	0.819
Primary Motor Cortex (M1) – Putamen	-0,157	0.425
Putamen – Globus Pallidus	0.023	0.907
Globus Pallidus – Thalamus (VL; ventro-lateral nucleus)	-0.005	0.982
Thalamus (VL) – SMA	0.230	0.238
Thalamus (VL) – PM	0.167	0.396
Thalamus (VL) – M1	0.180	0.359

**Table S1.** Association between offline gains in performance and mean FA in the 8 reconstructed white matter fascicles of the cortico-striatal network. Pearson correlation coefficients (*r*) are reported for each correlation, with significance level *p*-values.

## **Chapitre III : Discussion**

L'objectif général de cette thèse était d'établir les corrélats microstructuraux de l'acquisition initiale et de la consolidation d'une nouvelle séquence motrice chez les personnes jeunes et âgées. Un objectif additionnel, de nature davantage exploratoire, était d'investiguer la nature de la relation entre l'intégrité de la matière blanche, les fuseaux de sommeil et la consolidation motrice, étant donné le rôle présumé de ces oscillations neuroélectriques dans ce processus mnémonique. Afin d'atteindre ces buts, nous avons utilisé l'IRMd pour caractériser les propriétés structurelles des faisceaux de matière blanche et la polysomnographie pour décrire l'architecture de sommeil, chez des participants jeunes et âgés entraînés à une tâche de pianotage des doigts apprise explicitement, avant et après une période équivalente de sieste ou de repos éveillé. Ce projet de recherche a donné lieu à deux études, l'une publiée et l'autre actuellement en considération dans des revues scientifiques de renom révisées par des pairs.

### **1. Résumé et discussion des principaux résultats**

La première étude visait spécifiquement à établir les corrélats de matière blanche de l'acquisition initiale et de la consolidation d'une nouvelle séquence motrice apprise explicitement, et de déterminer si la nature de cette relation différait entre les personnes jeunes et âgées. Pour ce faire, des analyses de type TBSS ont été privilégiées, soit la seule méthode d'analyse de groupe « voxel-wise » sans *a priori* permettant une investigation exploratoire de la matière blanche via l'obtention de cartes de résultats corrigées pour l'alignement entre les sujets et les comparaisons multiples (Bach et al., 2014; Smith et al., 2006). Soulignons que les quelques travaux ayant déjà porté sur une question similaire au moment de la publication de cette étude s'étaient limités à l'analyse de faisceaux d'intérêt et qu'aucun n'avait pris en considération la configuration sous-jacente des croisements de fibres (I. Bennett et al., 2011; Schulz et al., 2014). Pour pallier à cette seconde limitation, nous avons été les premiers à utiliser la quantification du nombre d'orientation de fibres dans chaque voxel (NuFO) comme métrique d'intérêt dans ce contexte, en combinaison aux autres mesures traditionnellement

dérivées du tenseur de diffusion (FA, AD, RD, MD) (Flavio Dell'Acqua et al., 2013; Jeurissen & Leemans, 2010).

Dans un premier temps, ces analyses ont révélé un patron de résultats suggérant qu'une meilleure performance lors de l'apprentissage initial est associée avec des valeurs de FA plus élevées dans le genou du corps calleux ainsi que dans une section de la capsule interne chez l'ensemble des participants. Rappelons que ces faisceaux de matière blanche connectent, entre autres, les régions motrices frontales homologues, les régions motrices sous-corticales ainsi que la moelle épinière. Cette corrélation positive entre la FA et l'apprentissage moteur était caractérisée par un patron concomitant de réduction de la RD et de MD, reflétant possiblement les caractéristiques de la gaine de myéline de ces faisceaux d'axones (Song et al., 2003). De façon particulièrement intéressante, nos résultats démontrent que les mêmes régions de matière blanche sous-tendent la phase initiale d'apprentissage chez les sujets jeunes comme âgés, sans différence significative détectée entre les groupes. Ceci suggère effectivement que la nature de cette relation structure-comportement ne diffère pas en fonction de l'avancement en âge, une question toujours considérée comme controversée dans la littérature actuelle.

Dans un second temps, les analyses ont démontré que l'amplitude des gains hors-ligne post-sommeil (ie. une mesure comportementale reflétant la consolidation) chez les sujets jeunes était corrélée avec les propriétés de la matière blanche dans une région frontale droite spécifique comprenant des fibres appartenant au corps calleux, à la corona radiata et au fascicule longitudinal supérieur. Une fois encore, les régions cérébrales connectées par ces faisceaux incluent les régions striatales et corticales reconnues comme étant importantes dans l'apprentissage et la consolidation motrice. Dans ce contexte de croisements de fibres, l'interprétation biologique de l'association entre la FA et la consolidation représenterait typiquement un défi. Or, le présent patron de résultats est celui d'une réduction de FA associée à une augmentation de RD et de NuFO, ce qui nous permet d'inférer que les jeunes adultes présentant une organisation plus complexe de la matière blanche dans cette région démontrent une meilleure consolidation. Mentionnons d'ailleurs qu'aucune relation n'a été observée entre les gains hors-lignes et les métriques de diffusion chez les sujets âgés au sein des voxels analysés. Bien que ce résultat nous ait alors semblé légèrement surprenant, il paraît désormais



possible que d'autres facteurs non pris en considérant lors de ces analyses puissent avoir influencé la nature de la relation entre consolidation et matière blanche chez ces participants (p.ex. les caractéristiques de l'architecture du sommeil).

La seconde étude avait un but complètement original s'appuyant sur le fait que la consolidation d'une nouvelle séquence motrice est supportée par l'activité des fuseaux de sommeil thalamo-corticaux ainsi que par un réseau distribué de régions cortico-striatales, soit celui de caractériser la relation entre consolidation motrice, fuseaux de sommeil et matière blanche dans le réseau cortico-striatal. Précisons que la totalité des analyses de cette deuxième étude a été réalisée chez un sous-ensemble des participants de l'étude précédente, soit les personnes jeunes et âgées attribuées au groupe expérimental 'sieste'. Pour atteindre notre objectif, nous avons reconstruit les huit segments principaux de la boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale droite (ie. controlatérale à la main performant la tâche motrice) via l'utilisation d'un algorithme de tractographie probabiliste. Parallèlement, le nombre de fuseaux de sommeil par minute (densité) a été extrait durant les siestes d'habituation et d'expérimentation et la variation entre ces deux périodes de sommeil (pré et post entraînement à la tâche) a été utilisée comme variable d'intérêt dans les analyses subséquentes puisqu'elle peut être considérée comme une mesure en lien direct avec l'apprentissage.

D'abord, les analyses ont mis en évidence le fait qu'une augmentation du nombre de fuseaux par minute durant la sieste suivant l'apprentissage est associée avec une plus grande amplitude des gains hors-lignes, sans différence significative observée dans la nature de cette relation entre les sujets jeunes et plus âgés. De ce fait, ce premier résultat renforce encore davantage le rôle présumé des fuseaux de sommeil dans la consolidation motrice. En second lieu, des analyses de régression multivariées ont été effectuées pour vérifier si les caractéristiques de la matière blanche pouvaient prédire l'amélioration de performance à la tâche motrice séquentielle post-sommeil, mais aucune association significative n'a été révélée entre les gains hors-ligne et la FA moyenne des faisceaux reconstruits du réseau cortico-striatal. En revanche, une corrélation significative a été identifiée entre les variations de densité des fuseaux de sommeil et les caractéristiques de la matière blanche au sein du faisceau thalamo-cortical spécifiquement. Ce résultat est pleinement cohérent avec la

littérature s'intéressant aux mécanismes sous-tendant les fuseaux de sommeil, qui suggère que ces oscillations neuroélectriques proviennent de neurones thalamo-corticaux au sein du noyau réticulé du thalamus et qui se propagent le long des radiations thalamo-corticales (Bonjean et al., 2011; Coppieters 't Wallant, Maquet, & Phillips, 2016; M. Steriade, 2006). Par ailleurs, la force de cette relation n'était pas uniforme mais variait plutôt le long de ce segment de matière blanche, son maximum étant situé dans une région anatomique où la corona radiata converge en la capsule interne. Il nous apparaît important de noter que ce résultat est indépendant de la variance expliquée par l'âge, ce qui suggère que c'est plutôt la variabilité interindividuelle des caractéristiques du faisceau thalamo-cortical qui détermine l'amplitude des variations de densité de fuseaux de sommeil démontrées par chaque participant suivant l'apprentissage, plutôt que de simples changements d'intégrité structurelle en lien avec l'âge. Enfin, nous avons présenté dans le cadre de cette seconde étude un modèle de médiation original permettant d'intégrer les relations d'interdépendance entre ces différentes variables. Cette analyse de médiation démontre que les caractéristiques microstructurelles du faisceau thalamo-cortical a un effet indirect statistiquement significatif sur la consolidation motrice (exprimé par le biais des gains hors lignes), et ce par l'entremise des changements de densité des fuseaux de sommeil détectés en amont de régions corticales motrices.

En résumé et mis ensemble, les résultats de ces deux études élargissent la compréhension actuelle des mécanismes et processus neuronaux sous-tendant l'acquisition et la consolidation post-sommeil de la mémoire motrice, en mettant en lumière le rôle clé des propriétés des faisceaux de matière blanche qui connectent diverses régions motrices corticales et sous-corticales, ainsi que la façon dont elles influencent directement et indirectement les capacités mnésiques motrices à différents stades de l'âge adulte.

## **1.1 L'architecture de matière blanche : un élément fondamental du fonctionnement cognitif et moteur**

### **1.1.1 Le rôle critique de la connectivité structurelle dans l'apprentissage moteur**

De façon concordante avec la littérature existante, les résultats de nos deux études supportent la notion que des différences interindividuelles sur le plan des caractéristiques des faisceaux de matière blanche peuvent prédire certaines variables comportementales et neurophysiologiques (Johansen-Berg, 2010). Soulignons d'ailleurs que, alors que ce champs de recherche étaient encore à ses balbutiements au moment de la publication de notre première étude et que seule une poignée d'articles avaient alors explorés le lien entre connectivité structurelle et apprentissage moteur, ce domaine s'est significativement étendu depuis. Ainsi, une panoplie d'études rapporte désormais des associations entre la performance à de simples tâches motrices (Philp, Korgaonkar, & Grieve, 2014; Sehm, Steele, Villringer, & Ragert, 2016; Wang, Casadio, Weber, Mussa-Ivaldi, & Parrish, 2014), mais également lors d'activités motrices complexes comme la danse (Burzynska, Finc, Taylor, Knecht, & Kramer, 2017; Müller et al., 2017), la maîtrise d'un instrument de musique (Acer et al., 2018; Zeng, 2017) ou la pratique d'un sport de compétition (Deng et al., 2017), et les caractéristiques des faisceaux de matière blanche reliant les structures reconnues comme étant impliquées dans ce type d'habiletés.

Par ailleurs, bien qu'il paraisse davantage intuitif qu'une dégradation structurelle entraîne éventuellement un déficit fonctionnel, tel que mis en évidence par les études lésionnelles et certains travaux portant sur le vieillissement (Madden et al., 2012; Y. Zhang et al., 2010), nos résultats comme ceux de plusieurs autres suggèrent que de telles relations structure-comportement peuvent être identifiées lors de l'étude de variations interindividuelles chez de jeunes participants en bonne santé (Assaf, Johansen-Berg, & Thiebaut de Schotten, 2017). De ce fait, il convient de s'interroger : Que représente cette variabilité? Sommes-nous en présence de différences préexistantes ou plutôt de plasticité cérébrale? En ce sens, des études longitudinales ont effectivement été en mesure de démontrer des changements structurels suite à un entraînement moteur intensif à long terme (Cassandra Sampaio-Baptista

& Johansen-Berg, 2017), mais également à une échelle beaucoup plus rapide – par exemple après deux heures d’entraînement à une tâche de course automobile (Hofstetter, Tavor, Tzur Moryosef, & Assaf, 2013; Sagi et al., 2012). Dans le cas du présent projet, le fait que les images en IRMd ait été acquises à la fin de la session de retest limite notre capacité à se prononcer à savoir si les effets observés sont dus à des caractéristiques déjà présentes, à des changements en lien avec l’entraînement ou à une combinaison des deux. Soulignons cependant que la quantité totale d’entraînement reçu par les participants dans ce cas est significativement plus courte que ce qui est rapporté dans la littérature comme pouvant induire de la neuroplasticité. Par conséquent, les différences détectées sur le plan de la FA et des autres métriques de diffusion nous semblent le plus probablement refléter des variations préexistantes des propriétés microstructurelles des faisceaux, et non une réorganisation ou une modification de l’architecture de matière blanche.

### **1.1.2 Corrélats biologiques des métriques dérivées de l’IRMd**

La microstructure de l’axone fait référence à divers concepts, dont le diamètre axonal, la densité des fibres, l’organisation des faisceaux, la qualité de la gaine de myéline et les caractéristiques des cellules gliales. S’il est vrai que les différentes métriques dérivées du tenseur de diffusion (FA, MD, RD, AD) sont sensibles à ces phénomènes, celles-ci sont néanmoins très peu spécifiques et leur interprétation biologique demeure une tâche complexe (Zatorre, Fields, & Johansen-Berg, 2012). Comment faire alors pour se prononcer sur les mécanismes cellulaires sous-tendant les résultats obtenus par l’entremise de l’IRMd? Une combinaison d’études histologiques et de techniques d’analyse de pointe permet certaines spéculations, notamment en lien avec les variations de FA. D’abord, les quelques études ayant combiné IRMd et mesures histologiques en lien avec l’apprentissage ont révélé l’implication critique de la myéline dans ce processus (Blumenfeld-Katzir, Pasternak, Dagan, & Assaf, 2011; Sampaio-Baptista et al., 2013), ce qui seraient notamment reflété par des changements de FA. De façon similaire, des modèles animaux auraient fait la démonstration qu’une absence ou un altération de la gaine de myéline pourrait entraîner une diminution de la valeur de la FA de plus de 20% (Gulani, Webb, Duncan, & Lauterbur, 2001). Également, une densité élevée de fibres et d’axones de faible diamètre se traduirait par des valeurs de FA plus élevées

lorsque situées dans des régions contenant peu de croisements (Zatorre et al., 2012). D'un autre côté, les modèles avancés comme AxCaliber (Assaf, Blumenfeld-Katzir, Yovel, & Basser, 2008), CHARMED (Assaf & Basser, 2005) et NODDI (H. Zhang, Schneider, Wheeler-Kingshott, & Alexander, 2012) permettent désormais l'estimation des caractéristiques de l'axone moyen dans chaque voxel et fournissent une estimation de l'orientation et de la densité des fibres, ce qui peut ensuite être mis en relation avec les métriques traditionnelles dérivées du tenseur.

Bien que des contraintes technologiques aient limité notre accès à ces modèles avancés, les outils méthodologiques privilégiés et la nature des patrons de résultats obtenus dans le cadre du présent projet nous ont permis d'avancer certaines inférences sur leurs corrélats biologiques. D'abord, dans la première étude, nous avons rapporté une augmentation de FA associée à un patron concomitant de réduction de la RD et de MD dans des régions de matière blanche reconnues comme contenant des faisceaux cohérents d'axones, soit le corps calleux et la capsule interne. Comme un patron inverse de variation dans ces métriques est typiquement considéré comme reflet d'une perte ou une altération de la gaine de myéline (Budde et al., 2007; S.-K. Song et al., 2003, 2005), ces résultats apparaissent tout à fait cohérents avec les travaux ayant mis en évidence le rôle essentiel de la myéline dans l'apprentissage (Lakhani et al., 2016; Cassandra Sampaio-Baptista et al., 2013; Xiao et al., 2016). Par la suite, nous avons rapporté une réduction de FA associée à une augmentation de RD et de NuFO. Ce second patron de résultats évoque peu d'ambiguïté, considérant, de surcroît, qu'il fut identifié dans une région reconnue comme contenant plusieurs populations de fibres. Ainsi, nous avons pu avancer dans ce cas une interprétation en lien avec l'organisation sous-jacente de l'architecture de la matière blanche avec une certaine conviction (Dell'Acqua et al., 2009). Finalement, dans le cadre de la deuxième étude, nous nous sommes restreints à la mesure de la FA dans certains faisceaux d'intérêt reconstruits par l'entremise d'algorithmes de tractographie. Dans ce contexte, il nous apparaît plus avisé de demeurer prudents et de se limiter à inférer que ces changements de FA sont le reflet de propriétés microstructurelles au sens plus large.

Enfin, quelques mots sur la notion d'*intégrité*. De façon générale, la littérature actuelle en IRMd utilise l'expression « intégrité structurelle » de manière interchangeable avec « caractéristiques microstructurelles », et tend même à privilégier l'utilisation de cette première formule (Jones, Knösche, & Turner, 2013). À notre avis, la notion d'intégrité devrait toutefois être utilisée avec précaution, notamment lorsqu'il est question de variations interindividuelles chez de jeunes participants sans condition pathologique. En revanche, lorsqu'on s'intéresse aux changements en lien avec le vieillissement, le concept de « dégradation » de l'architecture de matière blanche peut évidemment paraître comme un candidat intéressant pour expliquer certaines différences sur les plans comportemental et neurophysiologique. Néanmoins, nous avons visé dans le cadre du présent projet à utiliser l'expression « intégrité structurelle » avec parcimonie et de parler de façon préférentielle de « changements microstructurels liés à l'âge », ceci nous paraissant plus objectif.

## **1.2 Le rôle des fuseaux de sommeil dans la consolidation motrice**

### **1.2.1 Impact des propriétés structurelles des fibres de matière blanche sur l'expression des fuseaux de sommeil**

La présente thèse met en évidence, pour la toute première fois, que les caractéristiques microstructurelles des radiations thalamo-corticales peuvent être mises en lien direct avec certaines caractéristiques des fuseaux de sommeil, plus précisément avec l'augmentation du nombre de fuseaux par minute suivant l'entraînement à une tâche d'apprentissage de séquence motrice. Cette association était particulièrement spécifique, c'est-à-dire qu'une relation similaire n'a pu être détectée dans aucun autre segment de la boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale (ie. soit le réseau cortico-striatal, reconnu comme étant impliqué dans l'apprentissage et la consolidation de ce type d'apprentissage). Ceci est cohérent avec l'ensemble des travaux réalisés précédemment qui s'intéressaient à clarifier l'origine et le déroulement spatio-temporel de ces oscillations neuroélectriques (Coppieters 't Wallant et al., 2016). En effet, les études animales s'étant penchées sur ces questions suggèrent que les fuseaux de sommeil seraient formés par la dépolarisation rythmique des neurones thalamo-corticaux au sein du noyau réticulé du thalamus, et se propageraient à travers le réseau

thalamo-cortical (Bonjean et al., 2011; M. Steriade, 2006). De façon analogue, des études visant à caractériser le processus de connectivité cérébrale synchronisé à l'activité des fuseaux ont mis en évidence des interactions cortico-thalamiques et cortico-corticales. (Andrade et al., 2011; Andrillon et al., 2011; Zerouali et al., 2014). Rappelons par ailleurs qu'une seule autre publication avait porté sur les substrats de matière blanche en lien avec l'expression des fuseaux de sommeil au préalable, et que cette équipe avait mis en évidence une association entre les variations interindividuelle de l'amplitude des fuseaux et la RD au sein des régions de matière blanche adjacentes au thalamus (Piantoni et al., 2013). Bien que dignes d'intérêt, ces résultats demeuraient néanmoins à considérer avec précaution en l'absence de variations concomitantes de FA et du fait que l'approche statistique employée ne permettait pas l'obtention de résultats correspondant à des faisceaux de fibres particuliers. En résumé, la spécificité de nos résultats appuie et confirme le rôle essentiel de faisceaux thalamo-corticaux dans l'expression des fuseaux de sommeil, démontré ici de façon inédite par l'entremise d'analyses de tractographie.

### **1.2.2 Caractéristiques des fuseaux de sommeil et consolidation**

Les résultats obtenus lors de notre seconde étude soutiennent l'idée selon laquelle les fuseaux de sommeil auraient une fonction clé dans la consolidation motrice. À cet effet, la littérature dans le domaine de l'apprentissage moteur fait état d'une grande quantité d'études ayant rapporté une corrélation entre l'amplitude des gains de performance hors-ligne (ie. la consolidation) et une augmentation de l'activité des fuseaux de sommeil dans le cadre de protocoles MSL. De façon intrigante, une importante hétérogénéité peut toutefois être observée pour ce qui est des différentes caractéristiques des fuseaux de sommeil mises en cause dans ce processus : soit la fréquence, l'amplitude et la durée, en plus de la densité (nombre par minute) comme dans le cas présent (Albouy, Fogel, et al., 2013; Barakat et al., 2013; Laventure et al., 2016; Lustenberger et al., 2016; Morin et al., 2008). Cette disparité demeure encore difficile à expliquer à ce jour. Bien que certains auteurs aient avancé par le passé que des changements au niveau de la nature même du fuseau (amplitude, fréquence, durée) pourraient être particulièrement critiques dans le cas de la consolidation (Schabus et al., 2004, 2008), la compréhension actuelle du rôle du fuseau dans la réactivation de la trace

mnésique motrice nous paraît néanmoins endosser l'utilisation de la densité comme variable principale d'intérêt lors de l'étude de ce processus (Albouy, King, Maquet, & Doyon, 2013; Dudai et al., 2015; Rasch & Born, 2013). En effet, en plus du fait qu'une augmentation du nombre de fuseaux suite à un entraînement moteur soit communément rapportée (Barakat et al., 2011, 2013; Fogel & Smith, 2011; Morin et al., 2008; Nishida & Walker, 2007), cette mesure semble être la plus étroitement liée au processus de neuroplasticité durant le sommeil, reflétant même potentiellement la fréquence de réactivation de la trace mnésique (Boutin et al., 2018; Ramanathan, Gulati, & Ganguly, 2015).

### **1.2.3 Mécanismes d'action des fuseaux de sommeil**

La caractérisation des mécanismes neurophysiologiques sous-tendant le rôle des fuseaux de sommeil dans la consolidation de l'apprentissage moteur (et même de la mémoire déclarative) demeure encore largement hypothétique à ce jour. Certains travaux réalisés chez l'animal et chez l'humain ont cependant mené à la proposition de quelques modèles intéressants à ce sujet. D'abord, et de façon particulièrement significative, Latchoumane et collaborateurs ont récemment fait la démonstration, chez la souris via l'optogénétique, que les fuseaux de sommeil thalamo-corticaux seraient impliqués de manière critique dans la consolidation motrice à travers une synchronisation avec les oscillations lentes corticales et les ondulations hippocampiques (*hippocampal sharp-wave ripples*) (Latchoumane et al., 2017). Certains travaux réalisés au sein de notre laboratoire suggèrent la présence de phénomènes équivalents chez l'humain, qui induiraient plutôt des interactions répétées entre l'hippocampe et le striatum et entraîneraient la survenue des gains de performance hors-lignes (Fogel et al., 2017; Vahdat, Fogel, Benali, & Doyon, 2017). D'autre part, l'hypothèse d'homéostasie synaptique (*synaptic homeostasis hypothesis*; voir Tononi & Cirelli, 2014) laisse supposer que l'activation *on/off* des fuseaux de sommeil participeraient à un système de sous-sélection synaptique préférentielle durant le sommeil, permettant la réorganisation et la réactivation des traces mnésiques les plus pertinentes et menant à une « consolidation synaptique ». Il a également été avancé que les fuseaux de sommeil pourraient participer au processus de potentialisation à long terme en favorisant l'entrée de calcium dans les dendrites neuronales (Sejnowski & Destexhe, 2000; Mircea Steriade & Timofeev, 2003). Par ailleurs, des résultats



issus de protocoles expérimentaux particuliers tels que la réactivation mnésique ciblée (*targeted memory reactivation*; TMR) et la stimulation transcranienne à courant alternatif (*transcranial alternating current stimulation*; tACS) ont permis de mettre en lumière les effets de la manipulation des fuseaux de sommeil sur certains aspects de la consolidation MSL (Lavature et al., 2016; Lustenberger et al., 2016; Oudiette & Paller, 2013). Enfin, une étude récente combinant EEG et IRMf, réalisée au sein de notre laboratoire, a démontré que l'implication des fuseaux dans la consolidation dépendait de leur capacité à réactiver localement et lier fonctionnellement les régions corticales et sous-corticales en lien avec la tâche motrice réalisée, dont l'hippocampe, le putamen, le thalamus et les régions corticales motrices (Boutin et al., 2018). Somme toute, une accumulation de données pointe vers le rôle critique des fuseaux de sommeil dans la consolidation motrice, mais des travaux supplémentaires demeurent essentiels afin de clarifier la nature exacte de leur implication dans ce phénomène neuroplastique.

### **1.3 Impact du vieillissement sur les corrélats microstructuraux de l'apprentissage et la consolidation motrice**

#### **1.3.1 Modifications de l'architecture de matière blanche en lien avec le vieillissement**

Il est généralement reconnu que le vieillissement normal est accompagné de certains changements sur les plans comportementaux et neurophysiologiques. En ce sens, les études histologiques et d'imagerie rapportent notamment une diminution globale de la quantité de matière blanche à partir de l'âge approximatif de 59 ans, en absence de changements significatifs généralisés concernant la matière grise (Barrick, Charlton, Clark, & Markus, 2010; Guttmann et al., 1998). Dans le cadre de notre première étude, nous avons choisi d'utiliser une méthode d'analyse de type « *whole brain* » permettant la comparaison de groupes dissemblables, ce qui nous a permis de mettre en évidence certaines différences de la matière blanche liées à l'avancement en âge. Tel qu'anticipé, ces analyses ont révélé des valeurs de FA plus faibles chez les participants âgés (dont l'âge moyen était 63 ans) comparés aux plus jeunes (âge moyen de 28 ans) dans des régions étendues de matière blanche. Bien que ces différences aient été détectées dans la majorité des voxels analysés, un gradient antérieur-

postérieur était néanmoins saillant, avec une diminution de la FA plus prononcée dans le genou du corps calleux et les régions frontales associées. Réciproquement, aucune région ne présentait des valeurs de FA plus élevées chez les personnes plus âgées que chez les jeunes adultes. Ces résultats sont donc en accord avec la littérature, qui fait généralement état d'une réduction globale de la FA chez la personne âgée se manifestant initialement dans les régions antérieures pour se propager graduellement dans les régions postérieures avec l'avancement en âge (Bennett et al., 2011; Yoon et al., 2008). Par ailleurs, de façon remarquable, aucune différence liée à l'âge n'a été détectée sur le plan des NuFO. Ce résultat demeure préliminaire mais pourrait être indicatif que les changements de matière blanche liés au vieillissement correspondent davantage à des altérations microstructurelles de l'axone plutôt qu'à une réorganisation ou une dégradation de l'architecture globale des faisceaux de fibres. Davantage d'études seront toutefois nécessaires afin de répliquer ce résultat et valider cette hypothèse. Par ailleurs, la survenue de nouvelles études sur le vieillissement normal utilisant les modèles avancés de reconstruction locale comme AxCaliber, CHARMED et NODDI et des algorithmes de tractographie basés sur les modèles HARDI ou DSI (*diffusion spectrum imaging*), qui permettent une résolution angulaire largement supérieure à celle du tenseur de diffusion, pourront également certainement contribuer à clarifier cette question.

### **1.3.2 Peut-on parler d'un déficit de consolidation chez la personne âgée?**

Bien que ce projet de thèse se soit appuyé en partie sur le fait qu'une accumulation de données suggère que les personnes âgées ne bénéficient pas autant d'une période de sommeil suivant l'apprentissage d'une tâche motrice séquentielle que les jeunes adultes, cette notion demeure relativement controversée à ce jour (voir Scullin et Blivise, 2015, pour une revue récente de la littérature sur cet enjeu). En effet, d'autres groupes ont rapporté des résultats suggérant que la consolidation motrice en lien avec le sommeil serait en fait préservée avec le vieillissement (Al-Sharman & Siengsukon, 2014; Backhaus, Kempe, & Hummel, 2015; Mantua, Baran, & Spencer, 2016; Tucker, McKinley, & Stickgold, 2011). D'un autre côté, il a été proposé que les différences liées à l'âge sur le plan de la consolidation MSL pourraient potentiellement être expliquées par certaines limites inhérentes à la tâche expérimentale privilégiée dans ce type d'études, et non refléter un déficit réel. Plus spécifiquement, une

équipe a récemment fait la démonstration du fait que les personnes âgées (50-85 ans) pouvaient démontrer une amplitude de gains hors-ligne équivalente à celle des plus jeunes (18-35 ans) dans le cas où la tâche motrice séquentielle nécessite peu de dextérité fine (ie. requière un mouvement de la main entière plutôt que de chacun des doigts) (Gudberg, Wulff, & Johansen-Berg, 2015).

Considérant toutefois l'ensemble des données recensées sur ce sujet jusqu'à aujourd'hui (Gui et al., 2017; Scullin & Bliwise, 2015), il apparaît raisonnable d'avancer qu'une portion importante des adultes d'âge avancé (60 ans et plus), et même certains adultes d'âge moyen (40-60 ans), présenteraient des capacités diminuées de consolidation motrice en lien avec le sommeil, qui se manifestent par une diminution (et dans certains cas, une absence) des gains hors-ligne. C'est notamment le cas des participants du présent projet, parmi lesquels les jeunes adultes ont démontré une plus grande amélioration de performance après la période de sieste que les adultes plus âgés. De fait, le patron de résultats décrit dans notre première étude suggère que la période de sommeil diurne a eu un effet bénéfique sur la consolidation chez les jeunes adultes ayant dormi alors qu'une telle amélioration n'a pas été observée chez les jeunes adultes restés éveillés ni chez l'ensemble des participants plus âgés.

Il est tentant de supposer que l'hétérogénéité présente dans la littérature par rapport à l'effet du vieillissement sur la consolidation motrice pourrait potentiellement découler d'une réelle disparité existante dans la population générale. En effet, au sein même de notre échantillon restreint, les participants âgés ont démontré des variations de performance post-sommeil allant d'une diminution de 24% à des gains de 12%. Bien que demeurant non significatifs statistiquement au niveau du groupe, ceci laisse croire que certains individus plus âgés peuvent tirer profit d'une période de sommeil après l'apprentissage. Comment expliquer cette variabilité interindividuelle au sein des personnes vieillissantes? La présente thèse fournit une piste d'explication en mettant en lumière l'impact des différences micro-structurelles sur les capacités d'apprentissage, mais il demeure que le vieillissement normal est un phénomène essentiellement hétérogène et que, pour un large segment de la population âgée, l'âge chronologique n'est pas le marqueur le plus fiable pour comprendre ou prédire l'état de santé et les capacités fonctionnelles (Lowski et al., 2013).

Enfin, s'il est vrai que les personnes plus âgées, de manière globale, n'ont pas démontré une augmentation significative de leur performance après la période de sieste, il n'en demeure pas moins qu'un certain niveau de consolidation a bel et bien eu lieu. En effet, au-delà des gains hors-ligne, la consolidation réfère également à la capacité de maintenir les acquis de performance au fil de multiples sessions (Karni, 1996). La littérature à ce sujet fait effectivement état du fait que les personnes âgées bénéficient de leurs expériences antérieures et font preuve de capacités de rétention adéquates à long terme (Nemeth et al., 2010; Romano et al., 2010; Spencer et al., 2007), un phénomène validé ici par le fait que la performance en début de session de retest était globalement aussi rapide qu'à la fin de la session initiale d'apprentissage.

### **1.3.3 Avancement en âge et changements potentiels dans la nature de la relation entre apprentissage moteur et architecture de matière blanche**

Concernant la phase initiale d'apprentissage (ie. rapide), nos résultats appuient et accroissent l'état actuel des connaissances de la relation entre l'architecture de matière blanche et l'acquisition d'une nouvelle séquence motrice chez la personne jeune et âgée en démontrant que l'amélioration de la performance au cours de la session d'entraînement initiale est associée aux caractéristiques de la matière blanche au sein de la capsule interne et du genou du corps calleux, et ce indépendamment du groupe d'âge. Rappelons par ailleurs qu'il n'y avait pas de différence liée à l'âge sur le plan comportemental concernant la capacité d'apprendre une nouvelle séquence motrice, c'est-à-dire que les personnes plus âgées ont présenté la même amplitude d'amélioration lors de cette première séance d'entraînement que les plus jeunes, bien qu'ils affichent une vitesse d'exécution globalement plus lente. Ceci est en accord avec la littérature actuelle sur l'effet du vieillissement sur l'apprentissage de séquences motrices et sur les corrélats microstructuraux de ce processus mnésique (I. Bennett et al., 2011; Schulz et al., 2014), et est démontré ici pour la première fois dans le cadre d'un paradigme expérimental utilisant une séquence motrice apprise *explicitement*.

D'autre part, la nature de la relation entre le vieillissement et les substrats de matière blanche de la consolidation motrice durant le sommeil n'avait jamais été explorée par le passé. Cette relation apparaît toutefois plus complexe selon les résultats de la présente thèse.

D'abord, les analyses exploratoires réalisées dans le cadre de la première étude ont révélé que l'amplitude des gains hors-ligne était associée à la configuration de la matière blanche dans une petite région frontale droite où se croisent plusieurs faisceaux importants, une relation seulement détectée chez les jeunes participants ayant profité de la période de sieste. Cette première étude se voulant préliminaire, les variations dans l'architecture de sommeil n'ont pas été prises en considération, bien que celles-ci aient été avancées par le passé comme un facteur explicatif potentiel pour les différences individuelles observées dans l'expression des gains hors-ligne chez les jeunes adultes, et également comme une variable pouvant expliquer les changements observés avec le vieillissement normal sur le plan de la consolidation (Fogel et al., 2016, 2017; King, Fogel, Albouy, & Doyon, 2013). De surcroît, considérant que certains changements neuro-anatomiques liés à l'avancement en âge sont bien documentés (Gunning-Dixon et al., 1998, 2009), dont des altérations structurelles et fonctionnelles au sein du réseau cortico-striatal (ie. l'ensemble de régions reconnues comme supportant l'apprentissage et la consolidation de l'apprentissage de séquences motrices), il apparaissait plausible que les propriétés des faisceaux de matière blanche composant ce réseau puissent être mises en lien avec les capacités de consolidation. Notre deuxième étude a donc investigué ces faisceaux de manière plus spécifique, mais cette fois en relation avec les fuseaux de sommeil. De façon étonnante, aucune relation directe n'a pu être détectée entre les caractéristiques microstructurelles de la boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale et l'amplitude des gains hors-ligne mesurés post-sommeil chez les participants jeunes et plus âgés. Comment réconcilier ces résultats? Une partie de la réponse semble pouvoir être tirée de l'implication des fuseaux de sommeil dans le processus de consolidation de séquences motrices (Boutin et al., 2018; Samuel Laventure et al., 2016). En effet, les analyses complémentaires réalisées dans le cadre de la deuxième étude ont révélé que les caractéristiques microstructurelles du faisceau thalamo-cortical ont un effet indirect statistiquement significatif sur la consolidation motrice (exprimé par le biais des gains hors lignes), et ce par l'entremise de modulations de la densité des fuseaux de sommeil détectés au-dessus des régions corticales motrices. Ce modèle suggère également la présence d'une relation structure-neurophysiologie-comportement présente tout au long de l'âge adulte, c'est-à-dire qui ne diffère pas significativement entre les jeunes adultes et les plus âgés. Pris ensemble, ces résultats suggèrent que les propriétés du faisceau thalamo-cortical, reconnu comme reliant des régions cérébrales motrices et

impliquées dans l'expression des fuseaux de sommeil, peut avoir un impact significatif sur la consolidation de séquences motrices chez les personnes jeunes et plus âgées. En sus, bien que demeurant du domaine de la conjecture, ce patron de résultats appuie l'idée selon laquelle les changements souvent observés avec le vieillissement normal sur le plan de la consolidation motrice post-sommeil pourraient être dus, au moins en partie, à une altération liée à l'âge des régions de matière blanche sous-tendant l'expression des fuseaux de sommeil.

## **2. Contribution originale de la thèse**

Vu le caractère essentiel de l'apprentissage et de l'utilisation d'une panoplie d'habiletés motrices, et ce de l'enfance à l'âge avancé, il n'est pas surprenant qu'un nombre considérable de travaux de recherche ait été complété par le passé afin de mieux en comprendre les mécanismes sous-jacents et substrats neuronaux. De la même façon, d'autres groupes avant nous ont supposé que, en plus des régions et noyaux de matière grise dont l'implication est habituellement étudiée, les faisceaux de fibres de matière blanche entre ces régions pourraient également jouer un rôle clé dans diverses fonctions cognitives et motrices. Néanmoins, au moment de la publication de la première étude de cette thèse, seules deux études publiées portaient sur le rôle de la matière blanche dans l'apprentissage de séquences motrices en lien avec le vieillissement (Bennett et al., 2011; Schulz et al., 2014), et ce nombre demeure significativement restreint à ce jour. Ces études faisaient d'ailleurs état de résultats essentiellement précurseurs et légèrement contradictoires, rapportant des relations structures-comportements de nature divergente. Par ailleurs, il n'en demeurait que les corrélats microstructuraux de l'acquisition initiale d'une nouvelle séquence motrice apprise *explicitement* n'avaient jamais été explorés chez les personnes jeunes et âgées. De façon encore plus importante, aucune étude ne s'était penchée sur les corrélats de matière blanche de la consolidation d'une séquence motrice pendant le sommeil. De plus, le lien entre matière blanche, fuseaux de sommeil et consolidation demeurait complètement inexploré.

De façon plus spécifique, les deux études qui forment la présente thèse affichent plusieurs caractéristiques novatrices. D'abord, à notre connaissance, nous sommes les premiers hors du champ de recherche méthodologique à avoir pris en considérant les NuFO

dans le cadre de nos analyses, une mesure qui permet une interprétation plus fine des variations de FA en quantifiant le nombre d'orientation de fibres au sein du voxel (Dell'Acqua et al., 2013; Jeurissen & Leemans, 2010). Également, nous avons été les premiers à explorer l'effet du vieillissement sur les corrélats microstructuraux de l'acquisition d'une nouvelle séquence motrice via l'utilisation d'une méthode de comparaison de type « *whole brain* » plutôt que par la sélection de faisceaux d'intérêts, permettant une recherche plus exhaustive des régions de matière blanche impliquées sans biais *a priori*. Ceci a notamment permis de mettre en évidence une association entre une petite étendue de matière blanche du lobe frontal et le processus de consolidation, soit une région reconnue comme contenant des fibres reliant différentes régions motrices corticales et sous-corticales mais qui n'est pas typiquement considérée comme faisant partie du réseau cortico-striatal. De façon complémentaire, nous avons décidé de reconstruire les segments principaux du réseau cortico-striatal afin d'investiguer plus spécifiquement le lien entre les propriétés de la matière blanche au sein de ce système et le processus de consolidation motrice. À notre connaissance, il s'agit de la première reconstruction des 8 segments principaux du réseau corticostriatal chez des participants jeunes et âgés dans notre champs de recherche, et ce de façon fidèle à la description fournie dans les atlas et travaux histologiques, neuroanatomiques et de connectivité fonctionnelle décrivant de manière détaillée ce système (Haber, 2016). Par ailleurs, nos travaux démontrent pour la première fois une association spécifique entre les propriétés microstructurelles du faisceau thalamo-cortical et les fuseaux de sommeil, une relation relativement indépendante de l'âge. De plus, nous avons révélé via une analyse du profil de variation de la FA, une fois encore une technique novatrice rarement utilisée hors du champs méthodologique (Cousineau, Garyfallidis, Côté, Jodoin, & Descoteaux, 2016), que cette association n'était pas uniforme mais variait le long du faisceau. Enfin, le modèle de médiation proposé dans le cadre de notre deuxième article constitue la première caractérisation statistiquement significative de la relation d'interdépendance entre matière blanche, fuseaux de sommeil et consolidation motrice. De façon particulièrement inédite, nos résultats suggèrent que la nature de cette association structure-neurophysiologie-comportement est la même chez les adultes jeunes et chez les plus âgés, évoquant un maintien de cette relation au cours de la vie adulte.

### 3. Limites et considérations méthodologiques

Certains éléments restreignent potentiellement l'interprétation et la généralisation des résultats présentés dans cette thèse et méritent donc d'être adressés.

En premier lieu, les caractéristiques méthodologiques des analyses privilégiées ici impliquent un certain nombre d'inconvénients. La TBSS, une technique permettant l'analyse de groupe des données en IRMd au niveau du cerveau entier (versus limitée à une région d'intérêt restreinte), est marquée par des limites considérables sur le plan de la spécificité en régions de croisements (voir Bach et al, 2014, pour une description exhaustive des écueils potentiels de la TBSS). Plus précisément, cette méthode ne permet pas l'obtention de résultats « *fiber tract specific* », signifiant qu'il peut être très ardu dans certains cas d'identifier les faisceaux exacts correspondant aux groupes de voxels identifiés. De plus, l'analyse des voxels se limite à un « squelette » de matière blanche, commun à tous les participants, qui correspond approximativement au centre des faisceaux principaux. Ceci permet de réduire les risques de désalignement et évite le recours à un lissage des données, mais implique que des différences de groupe situées dans des faisceaux de matière blanche mineurs peuvent ne pas avoir été détectés par l'analyse statistique. De la même façon, l'analyse de tractographie présente certaines limites de validité, notamment concernant la génération de faisceaux en régions de croisements et de dispersion des fibres. Il n'existe d'ailleurs toujours pas de « *gold standard* » permettant la validation des faisceaux reconstruits (et l'exclusion de faux-positifs), outre une vérification visuelle au cas par cas (Maier-Hein et al., 2016). Dans le même ordre d'idée, il est pertinent de rappeler que l'interprétation biologique des profils de mesures issues de l'IRMd reste une opération largement spéculative à ce jour, tel que décrit précédemment. En toute prudence, l'interprétation de la variabilité de FA dans le contexte actuel devrait être considérée comme un outil permettant l'identification des régions de matière blanche en lien avec la mémoire motrice et l'architecture de sommeil, sans être en mesure de nous renseigner avec certitude sur les propriétés microstructurelles sous-jacentes qui sont en cause.

Par ailleurs, sur le plan du protocole expérimental, la petite taille de l'échantillon se doit d'être mentionnée. En effet, bien que ceci ne soit pas exceptionnel dans le cadre d'études



en neuroimagerie, il s'agit néanmoins d'une limite potentielle à la généralisation des résultats à la population générale. Ceci implique également une puissance statistique réduite sur le plan des analyses, dont l'effet fut potentiellement perçu dans le cadre de notre seconde étude. En effet, la petite taille de nos sous-groupes représente une explication probable du fait que nous n'avons pas pu mettre en évidence de corrélations statistiquement significatives au sein de chaque groupe d'âge séparément, mais seulement la présence de tendances. Pour pallier cette limite, nous avons choisi de combiner l'ensemble des participants attribués au groupe 'sieste', ce qui a notamment permis d'augmenter la variabilité interindividuelle des propriétés de la matière blanche au sein de l'échantillon et d'atteindre une plus grande puissance statistique. Bien que cette approche ait facilité la mise en lumière de divers aspects de la relation entre matière blanche, fuseaux de sommeil et consolidation, elle induit un biais potentiel, soit le fait qu'il est impossible d'exclure la possibilité que certaines des corrélations décrites soient le reflet de simples changements liés à l'avancement en âge, sans véritable lien causal entre elles. La mise en évidence éventuelle de corrélations significatives au sein même des sous-groupes d'âge pourrait permettre de clarifier cette question dans le cadre de travaux futurs, mais un nombre très considérable de participants seront certainement nécessaires afin d'atteindre ce seuil puisqu'il est attendu que cet effet serait de taille particulièrement modeste. Mentionnons tout de même que certains éléments permettent d'atténuer cette limite dans une certaine mesure dans le cas présent, soient le fait que la relation entre les propriétés microstructurelles du faisceau thalamo-cortical et les changements de densité des fuseaux de sommeil étaient relativement indépendante de l'âge, et le fait que la variable d'intérêt concernant les fuseaux de sommeil était normalisée par rapport au niveau de base de chaque participant.

Enfin, il est important de noter que les personnes 'âgées' ayant participé au présent projet étaient toutes des personnes relativement jeunes dans un état de santé exceptionnel. En effet, rappelons que les critères d'inclusion nécessitaient, entre autres, d'être non-fumeur, sans aucune médication, présentant un IMC <28, sans historique de trouble neurologique, psychologique ou psychiatrique (incluant l'anxiété et la dépression) et, évidemment, sans trouble du sommeil. Ceci constitue définitivement un obstacle à la généralisation de nos résultats à l'ensemble de la population vieillissante.

## 4. Perspectives futures et implications

Tels que décrits plus tôt, les résultats de la présente thèse sont notables et prometteurs, mais des travaux de recherche supplémentaires pourraient être bénéfiques afin de les valider et d'en élargir la portée. En ce sens, trois avenues de recherche distinctes nous semblent particulièrement pertinentes.

D'abord, des travaux additionnels apparaissent nécessaires afin de confirmer l'impact critique des propriétés des faisceaux thalamo-corticaux dans l'expression des fuseaux de sommeil, et indirectement dans la consolidation motrice. Ceci pourrait notamment être accompli chez l'humain par l'entremise d'études s'intéressant à certaines pathologies spécifiques de la matière blanche, telle que la sclérose en plaque (Evangelou, Esiri, Smith, Palace, & Matthews, 2000; Kutzelnigg et al., 2005). À cet effet, de nombreuses études ont déjà porté sur les corrélats cognitifs et comportementaux de la dégradation de la gaine de myéline caractéristique de cette maladie (Rocca et al., 2015), rapportant entre autres des altérations sur le plan mnésique et une prévalence plus élevée de troubles de sommeil (Bamer, Johnson, Amtmann, & Kraft, 2008; Grant, McDonald, Trimble, Smith, & Reed, 1984; Rao, Grafman, DiGiulio, Mittenberg, & et al, 1993), mais les conséquences sur les capacités de consolidation d'une séquence motrice et sur les caractéristiques de l'architecture de sommeil n'ont pas encore été adressées spécifiquement. Dans le même ordre d'idées, des études animales impliquant la manipulation des propriétés microstructurelles des axones pourraient également fournir des indices supplémentaires en ce sens, par exemple chez des souris de type '*jimpy*' ou '*twitcher*' présentant des déficits de production de myéline au sein du système nerveux central (Nave, Bloom, & Milner, 1987; Ono et al., 1995).

D'autre part, les présents résultats appuient davantage l'idée selon laquelle les fuseaux de sommeil seraient étroitement liés au processus de consolidation de séquence motrice. Bien qu'au-delà de la portée directe de nos deux études, des données issues de la littérature scientifique actuelle laissent supposer que ces oscillations neuroélectriques pourraient effectivement jouer un rôle causal dans ce processus (Latchoumane et al., 2017). De fait, il a été démontré via l'utilisation de protocoles expérimentaux permettant la manipulation des

fuseaux de sommeil, tels que la TMR, tACS, que ceux-ci pouvaient induire des effets bénéfiques sur la consolidation séquentielle motrice (Laventure et al., 2016; Lustenberger et al., 2016; Oudiette & Paller, 2013; Schönauer, Geisler, & Gais, 2013). Ces techniques novatrices ont donc permis d'affiner notre compréhension des corrélats neurophysiologiques de ce type d'apprentissage, mais des travaux additionnels utilisant ces protocoles restent nécessaires afin de valider et d'étendre leurs résultats. De surcroît, des protocoles de stimulation optogénétique pourraient éventuellement permettre une véritable démonstration causale de l'implication des fuseaux dans la mémoire motrice en comparant directement l'effet de leur modulation sur la performance motrice, du moins chez l'animal.

Enfin, rappelons que, bien que demeurant spéculatifs à ce stade, nos résultats suggèrent que les changements observés avec le vieillissement normal sur le plan de la consolidation motrice pourraient être partiellement dus à une altération liée à l'âge des régions de matière blanche supportant l'expression des fuseaux de sommeil. Sur le plan clinique, ce patron de résultats pave la voie à de potentielles stratégies d'intervention neuro-motrice chez des individus âgés sains, mais également chez des patients ayant subi un dommage neurologique. Premièrement, il peut être supposé qu'une amélioration de la qualité du sommeil chez les personnes âgées pourrait éventuellement représenter une cible intéressante afin de minimiser ou retarder le déclin cognitif lié au vieillissement, notamment sur le plan mnésique. Une intervention précoce à ce niveau pourrait s'avérer particulièrement pertinente puisque les changements liés à l'âge concernant les caractéristiques du sommeil sont reconnus comme survenant bien avant de potentiels déclin de mémoire (Carrier et al., 2011; Carrier, Land, Buysse, Kupfer, & Monk, 2001; Gaudreau, Carrier, & Montplaisir, 2001). Deuxièmement, et en lien avec les travaux présentés au paragraphe précédent, il est possible d'avancer que des traitements périodiques visant le rehaussement des fuseaux de sommeil pourrait permettre d'optimiser le processus de consolidation et de compenser en partie certains déficits mnésiques (Lustenberger et al., 2016). De façon encourageante, des données suggèrent d'ailleurs que l'utilisation d'une stimulation transcranienne à courant direct peut entraîner une amélioration des capacités d'apprentissage et de consolidation motrice chez la personne âgée (Rumpf et al., 2017; Zimmerman et al., 2013). Finalement, nos résultats peuvent être considérés comme autant d'arguments additionnels en faveur de l'importance des facteurs

environnementaux et du maintien de saines habitudes de vie tout au long de l'âge adulte, notamment en ce qui a trait à la conservation de l'intégrité neuro-anatomique. Soulignons à cet effet que la pratique d'exercices cardio-vasculaires réguliers (Colcombe et al., 2006; Erickson & Kramer, 2009) et le choix d'une alimentation variée et riche en oméga-3 (Witte et al., 2014) sont désormais reconnus comme des facteurs de protection efficaces face à diverses altérations neurobiologiques du cerveau chez la personne âgée, et pourraient donc potentiellement permettre de limiter, dans une certaine mesure, la dégradation de l'architecture de matière blanche observée dans le cadre du vieillissement normal.

## **5. Conclusion**

Dans le contexte présent du vieillissement de la population et étant donné le caractère essentiel de l'apprentissage et du maintien de nouvelles habiletés motrices pour la réalisation des activités de la vie quotidienne, une compréhension approfondie de la relation entre les capacités d'apprentissage et l'avancement en âge est actuellement de première nécessité. C'est donc dans ce cadre que s'inscrit la présente thèse.

À cet égard, nos travaux mettent en lumière le rôle clé des propriétés des faisceaux de matière blanche qui connectent des régions motrices corticales et sous-corticales dans ce type d'apprentissage, ainsi que la façon dont ces caractéristiques influencent directement et indirectement les capacités mnésiques motrices à différents stades de l'âge adulte. De surcroît, nous décrivons ici pour la toute première fois la nature complexe de la relation entre les propriétés de la matière blanche thalamo-corticale, les fuseaux de sommeil et la consolidation motrice séquentielle. Ces résultats nous permettent d'avancer l'hypothèse selon laquelle certaines difficultés observées chez la personne âgée sur le plan de la consolidation motrice pourraient découler d'une dégradation liée à l'avancement en âge des régions de matière blanche impliquées dans l'expression des fuseaux de sommeil. Cliniquement, ceci pourrait éventuellement avoir un impact significatif sur la prise en charge et le traitement des déficits de mémoire observés dans le vieillissement normal, mais aussi dans le cas de patients ayant subi des dommages neurologiques tels des AVC. Pour conclure, bien que plusieurs questions méritent encore d'être adressées dans des études ultérieures, la présente thèse accroit

significativement la compréhension actuelle des processus neuronaux sous-tendant l'acquisition et la consolidation de l'apprentissage moteur séquentiel, et ce en relation avec le vieillissement normal.

## Bibliographie

- Abe, O., Aoki, S., Hayashi, N., Yamada, H., Kunimatsu, A., Mori, H., ... Ohtomo, K. (2002). Normal aging in the central nervous system: quantitative MR diffusion-tensor analysis. *Neurobiology of Aging*, 23(3), 433–441.
- Acer, N., Bastepe-Gray, S., Sagioglu, A., Gumus, K. Z., Degirmencioglu, L., Zararsiz, G., & Ozic, M. U. (2018). Diffusion tensor and volumetric magnetic resonance imaging findings in the brains of professional musicians. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 88, 33–40. <https://doi.org/10.1016/J.JCHEMNEU.2017.11.003>
- Ackermann, S., & Rasch, B. (2014). Differential Effects of Non-REM and REM Sleep on Memory Consolidation? *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 14(2), 430. <https://doi.org/10.1007/s11910-013-0430-8>
- Al-Sharman, A., & Siengsukon, C. F. (2014). Performance on a Functional Motor Task Is Enhanced by Sleep in Middle-Aged and Older Adults. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 38(3), 161–169. <https://doi.org/10.1097/NPT.0000000000000048>
- Albouy, G., Fogel, S., Pottiez, H., Nguyen, V. A., Ray, L., Lungu, O., ... Doyon, J. (2013). Daytime sleep enhances consolidation of the spatial but not motoric representation of motor sequence memory. *PloS One*, 8(1), e52805. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052805>
- Albouy, G., King, B. R., Maquet, P., & Doyon, J. (2013). Hippocampus and striatum: Dynamics and interaction during acquisition and sleep-related motor sequence memory consolidation. *Hippocampus*. <https://doi.org/10.1002/hipo.22183>
- Allen, J. S., Bruss, J., Brown, C. K., & Damasio, H. (2005). Normal neuroanatomical variation due to age: The major lobes and a parcellation of the temporal region. *Neurobiology of Aging*, 26(9), 1245–1260.
- Andrade, K. C., Spoormaker, V. I., Dresler, M., Wehrle, R., Holsboer, F., Sämann, P. G., & Czisch, M. (2011). Sleep spindles and hippocampal functional connectivity in human NREM sleep. *The Journal of Neuroscience*, 31(28), 10331–10339.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5660-10.2011>

- Andrillon, T., Nir, Y., Staba, R. J., Ferrarelli, F., Cirelli, C., Tononi, G., & Fried, I. (2011). Sleep Spindles in Humans: Insights from Intracranial EEG and Unit Recordings. *Journal of Neuroscience*, *31*(49), 17821–17834. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2604-11.2011>
- Assaf, Y., & Basser, P. J. (2005). Composite hindered and restricted model of diffusion (CHARMED) MR imaging of the human brain. *NeuroImage*, *27*(1), 48–58. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2005.03.042>
- Assaf, Y., Blumenfeld-Katzir, T., Yovel, Y., & Basser, P. J. (2008). AxCaliber: a method for measuring axon diameter distribution from diffusion MRI. *Magnetic Resonance in Medicine : Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, *59*(6), 1347–54. <https://doi.org/10.1002/mrm.21577>
- Assaf, Y., Johansen-Berg, H., & Thiebaut de Schotten, M. (2017). The role of diffusion MRI in neuroscience. *NMR in Biomedicine*, e3762. <https://doi.org/10.1002/nbm.3762>
- Bach, M., Laun, F. B., Leemans, A., Tax, C. M. W., Biessels, G. J., Stieltjes, B., & Maier-Hein, K. H. (2014). Methodological considerations on tract-based spatial statistics (TBSS). *NeuroImage*, *100C*, 358–369. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.06.021>
- Backhaus, W., Kempe, S., & Hummel, F. C. (2015). The effect of sleep on motor learning in the aging and stroke population – a systematic review. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *34*(1), 153–164. <https://doi.org/10.3233/RNN-150521>
- Bamer, A., Johnson, K., Amtmann, D., & Kraft, G. (2008). Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *14*(8), 1127–1130. <https://doi.org/10.1177/1352458508092807>
- Barakat, M., Carrier, J., Debas, K., Lungu, O., Fogel, S., Vandewalle, G., ... Doyon, J. (2013). Sleep spindles predict neural and behavioral changes in motor sequence consolidation. *Human Brain Mapping*, *34*(11), 2918–28. <https://doi.org/10.1002/hbm.22116>
- Barakat, M., Doyon, J., Debas, K., Vandewalle, G., Morin, A., Poirier, G., ... Carrier, J. (2011). Fast and slow spindle involvement in the consolidation of a new motor sequence.

*Behavioural Brain Research*, 217(1), 117–121.

- Barrick, T. R., Charlton, R. A., Clark, C. A., & Markus, H. S. (2010). White matter structural decline in normal ageing: a prospective longitudinal study using tract-based spatial statistics. *NeuroImage*, 51(2), 565–77. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.02.033>
- Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR in Biomedicine*, 15(7–8), 435–55. <https://doi.org/10.1002/nbm.782>
- Behrens, T. E. J., Berg, H. J., Jbabdi, S., Rushworth, M. F. S., & Woolrich, M. W. (2007). Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage*, 34(1), 144–55. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.09.018>
- Bennett, I. J., Madden, D. J., Vaidya, C. J., Howard, D. V., & Howard, J. H. (2010). Age-related differences in multiple measures of white matter integrity: A diffusion tensor imaging study of healthy aging. *Human Brain Mapping*, 31(3), 378–90. <https://doi.org/10.1002/hbm.20872>
- Bennett, I., Madden, D., Vaidya, C., Howard Jr., J., & Howard, D. (2011). White matter integrity correlates of implicit sequence learning in healthy aging. *Neurobiol Aging*, 32(12), 2317 e1-12. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.03.017>
- Blumenfeld-Katzir, T., Pasternak, O., Dagan, M., & Assaf, Y. (2011). Diffusion MRI of structural brain plasticity induced by a learning and memory task. *PloS One*, 6(6), e20678. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020678>
- Bonjean, M., Baker, T., Lemieux, M., Timofeev, I., Sejnowski, T., & Bazhenov, M. (2011). Corticothalamic feedback controls sleep spindle duration in vivo. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(25), 9124–34. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0077-11.2011>
- Boutin, A., Pinsard, B., Boré, A., Carrier, J., Fogel, S. M., & Doyon, J. (2018). Transient synchronization of hippocampo-striato-thalamo-cortical networks during sleep spindle oscillations induces motor memory consolidation. *NeuroImage*, 169, 419–430. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2017.12.066>



- Brown, R. M., Robertson, E. M., & Press, D. Z. (2009). Sequence skill acquisition and off-line learning in normal aging. *PloS One*, *4*(8), e6683.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006683>
- Budde, M. D., Kim, J. H., Liang, H.-F., Schmidt, R. E., Russell, J. H., Cross, A. H., & Song, S.-K. (2007). Toward accurate diagnosis of white matter pathology using diffusion tensor imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, *57*(4), 688–95.  
<https://doi.org/10.1002/mrm.21200>
- Budde, M. D., Xie, M., Cross, A. H., & Song, S.-K. (2009). Axial diffusivity is the primary correlate of axonal injury in the experimental autoimmune encephalomyelitis spinal cord: a quantitative pixelwise analysis. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *29*(9), 2805–13.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4605-08.2009>
- Burzynska, A. Z., Finc, K., Taylor, B. K., Knecht, A. M., & Kramer, A. F. (2017). The Dancing Brain: Structural and Functional Signatures of Expert Dance Training. *Frontiers in Human Neuroscience*, *11*, 566. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00566>
- Carrier, J., & Bliwise, D. (2003). *Sleep*. (M. Billiard, Ed.). Boston, MA: Springer US.  
<https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0217-3>
- Carrier, J., Land, S., Buysse, D. J., Kupfer, D. J., & Monk, T. H. (2001). The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20-60 years old). *Psychophysiology*, *38*(2), 232–242. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.3820232>
- Carrier, J., Viens, I., Poirier, G., Robillard, R., Lafortune, M., Vandewalle, G., ... Filipini, D. (2011). Sleep slow wave changes during the middle years of life. *European Journal of Neuroscience*, *33*(4), 758–766. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07543.x>
- Carskadon, M. A., & Dement, W. C. (1985). Sleep loss in elderly volunteers. *Sleep*, *8*(3), 207–21.
- Catani, M., & Mesulam, M. (2008). The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: History and current state. *Cortex*, *44*(8), 953–961.

<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.04.002>

- Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Scalf, P. E., Kim, J. S., Prakash, R., McAuley, E., ... Kramer, A. F. (2006). Aerobic Exercise Training Increases Brain Volume in Aging Humans. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *61*(11), 1166–1170. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.11.1166>
- Coppieters 't Wallant, D., Maquet, P., & Phillips, C. (2016). Sleep Spindles as an Electrographic Element: Description and Automatic Detection Methods. *Neural Plasticity*, *2016*, 1–19. <https://doi.org/10.1155/2016/6783812>
- Cousineau, M., Garyfallidis, E., Côté, M. A., Jodoin, P. M., & Descoteaux, M. (2016). Tract-profiling and bundle statistics: a test-retest validation study. In *ISMRM*.
- Crowley, K., Trinder, J., Kim, Y., Carrington, M., & Colrain, I. M. (2002). The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production. *Clinical Neurophysiology*, *113*(10), 1615–1622.
- Dayan, E., & Cohen, L. G. (2011). Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron*, *72*(3), 443–454. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.10.008>
- Debas, K., Carrier, J., Orban, P., Barakat, M., Lungu, O., Vandewalle, G., ... Doyon, J. (2010). Brain plasticity related to the consolidation of motor sequence learning and motor adaptation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(41), 17839–44. <https://doi.org/10.1073/pnas.1013176107>
- Dell'Acqua, F., Coward, J., Simmons, A., Murphy, D., Williams, S., & Catani, M. (2009). Mapping Crossing Fibres of the Human Brain with Spherical Deconvolution: Towards an Atlas for Clinico-Anatomical Correlation Studies. In *Proceedings 17th Scientific Meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine* (Vol. Honolulu, p. 3563).
- Dell'Acqua, F., Simmons, A., Williams, S. C. R., & Catani, M. (2013). Can spherical deconvolution provide more information than fiber orientations? Hindrance modulated orientational anisotropy, a true-tract specific index to characterize white matter diffusion. *Human Brain Mapping*, *34*(10), 2464–83. <https://doi.org/10.1002/hbm.22080>

- Della-Maggiore, V., Scholz, J., Johansen-Berg, H., & Paus, T. (2009). The rate of visuomotor adaptation correlates with cerebellar white-matter microstructure. *Human Brain Mapping, 30*(12), 4048–4053. <https://doi.org/10.1002/hbm.20828>
- Deng, F., Zhao, L., Liu, C., Lu, M., Zhang, S., Huang, H., ... Huang, R. (2017). Plasticity in deep and superficial white matter: a DTI study in world class gymnasts. *Brain Structure and Function, 223*(4), 1849–1862. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1594-9>
- Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience, 11*(2), 114. <https://doi.org/10.1038/nrn2762>
- 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. *Behavioural Brain Research, 199*(1), 61–75. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.11.012>
- Doyon, J., & Benali, H. (2005a). Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Current Opinion in Neurobiology*. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.004>
- Doyon, J., & Benali, H. (2005b). Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Current Opinion in Neurobiology, 15*(2), 161–7. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.004>
- Doyon, J., Gabbitov, E., Vahdat, S., Lungu, O., & Boutin, A. (2018, April 1). Current issues related to motor sequence learning in humans. *Current Opinion in Behavioral Sciences*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.11.012>
- Doyon, J., Korman, M., Morin, A., Dostie, V., Hadj Tahar, A., Benali, H., ... Carrier, J. (2009). Contribution of night and day sleep vs. simple passage of time to the consolidation of motor sequence and visuomotor adaptation learning. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale, 195*(1), 15–26. <https://doi.org/10.1007/s00221-009-1748-y>
- 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. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00158-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00158-6)

- Doyon, J., Song, A. W., Karni, A., Lalonde, F., Adams, M. M., & Ungerleider, L. G. (2002). Experience-dependent changes in cerebellar contributions to motor sequence learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*(2), 1017–22. <https://doi.org/10.1073/pnas.022615199>
- Dudai, Y., Karni, A., & Born, J. (2015). The Consolidation and Transformation of Memory. *Neuron*, *88*(1), 20–32. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2015.09.004>
- Engel, A., Hijmans, B. S., Cerliani, L., Bangert, M., Nanetti, L., Keller, P. E., & Keysers, C. (2013). Inter-individual differences in audio-motor learning of piano melodies and white matter fiber tract architecture. *Hum Brain Mapp*. <https://doi.org/10.1002/hbm.22343>
- EPELBAUM, S., PINEL, P., GAILLARD, R., DELMAIRE, C., PERRIN, M., DUPONT, S., ... COHEN, L. (2008). Pure alexia as a disconnection syndrome: New diffusion imaging evidence for an old concept. *Cortex*, *44*(8), 962–974. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.05.003>
- Erickson, K. I., & Kramer, A. F. (2009). Aerobic exercise effects on cognitive and neural plasticity in older adults. *British Journal of Sports Medicine*, *43*(1), 22–4. <https://doi.org/10.1136/bjism.2008.052498>
- Evangelou, N., Esiri, M. M., Smith, S., Palace, J., & Matthews, P. M. (2000). Quantitative pathological evidence for axonal loss in normal appearing white matter in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, *47*(3), 391–395. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(200003\)47:3<391::AID-ANA20>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/1531-8249(200003)47:3<391::AID-ANA20>3.0.CO;2-J)
- Fernández-Seara, M. A., Aznárez-Sanado, M., Mengual, E., Loayza, F. R., & Pastor, M. A. (2009). Continuous performance of a novel motor sequence leads to highly correlated striatal and hippocampal perfusion increases. *NeuroImage*, *47*(4), 1797–1808.
- Fields, R. D. (2008). White matter in learning, cognition and psychiatric disorders. *Trends in Neurosciences*, *31*(7), 361–370. <https://doi.org/10.1016/J.TINS.2008.04.001>
- Fogel, S., Albouy, G., King, B., Lungu, O., Vien, C., Bore, A., ... Doyon, J. (2017). Reactivation or transformation? Motor memory consolidation associated with cerebral

- activation time-locked to sleep spindles. *PLoS ONE*, *12*(4).  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174755>
- Fogel, S. M., Albouy, G., Vien, C., Popovicci, R., King, B. R., Hoge, R., ... Doyon, J. (2013). fMRI and sleep correlates of the age-related impairment in motor memory consolidation. *Human Brain Mapping*. <https://doi.org/10.1002/hbm.22426>
- Fogel, S. M., & Smith, C. T. (2011). The function of the sleep spindle: A physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *35*(5), 1154–1165.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.12.003>
- Fogel, S., Vien, C., Karni, A., Benali, H., Carrier, J., & Doyon, J. (2016). Sleep spindles: A physiological marker of age-related changes in grey matter in brain regions supporting motor skill memory consolidation. *Neurobiology of Aging*.
- Gaudreau, H., Carrier, J., & Montplaisir, J. (2001). Age-related modifications of NREM sleep EEG: from childhood to middle age. *Journal of Sleep Research*, *10*(3), 165–172.  
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2001.00252.x>
- Gheysen, F., Van Opstal, F., Roggeman, C., Van Waelvelde, H., & Fias, W. (2010). Hippocampal contribution to early and later stages of implicit motor sequence learning. *Experimental Brain Research*, *202*(4), 795–807. <https://doi.org/10.1007/s00221-010-2186-6>
- Grafton, S. T., Hazeltine, E., & Ivry, R. (1995). Functional mapping of sequence learning in normal humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *7*(4), 497–510.  
<https://doi.org/10.1162/jocn.1995.7.4.497>
- Grant, I., McDonald, W. I., Trimble, M. R., Smith, E., & Reed, R. (1984). Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *47*(3), 250–5. <https://doi.org/10.1136/JNNP.47.3.250>
- Gudberg, C., Wulff, K., & Johansen-Berg, H. (2015). Sleep-dependent motor memory consolidation in older adults depends on task demands. *Neurobiology of Aging*, *36*(3), 1409–1416. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.12.014>

- Gui, W. J., Li, H. J., Guo, Y. H., Peng, P., Lei, X., & Yu, J. (2017). Age-related differences in sleep-based memory consolidation: A meta-analysis. *Neuropsychologia*, *97*, 46–55.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.02.001>
- Gulani, V., Webb, A. G., Duncan, I. D., & Lauterbur, P. C. (2001). Apparent diffusion tensor measurements in myelin-deficient rat spinal cords. *Magnetic Resonance in Medicine*, *45*(2), 191–5.
- Gunning-Dixon, F. M., Brickman, A. M., Cheng, J. C., & Alexopoulos, G. S. (2009). Aging of cerebral white matter: A review of MRI findings. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. <https://doi.org/10.1002/gps.2087>
- Gunning-Dixon, F. M., Head, D., McQuain, J., Acker, J. D., & Raz, N. (1998). Differential aging of the human striatum: a prospective MR imaging study. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, *19*(8), 1501–7.
- Guttmann, C. R., Jolesz, F. A., Kikinis, R., Killiany, R. J., Moss, M. B., Sandor, T., & Albert, M. S. (1998). White matter changes with normal aging. *Neurology*, *50*(4), 972–8.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.50.4.972>
- Haber, S. N. (2016). Corticostriatal circuitry. In *Neuroscience in the 21st Century: From Basic to Clinical, Second Edition* (pp. 1721–1741). [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3474-4\\_135](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3474-4_135)
- Hofstetter, S., Tavor, I., Tzur Moryosef, S., & Assaf, Y. (2013). Short-Term Learning Induces White Matter Plasticity in the Fornix. *Journal of Neuroscience*, *33*(31), 12844–12850.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4520-12.2013>
- Howard, D. V., & Howard, J. H. (1989). Age differences in learning serial patterns: Direct versus indirect measures.
- Inano, S., Takao, H., Hayashi, N., Abe, O., & Ohtomo, K. (2011). Effects of age and gender on white matter integrity. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, *32*(11), 2103–9.  
<https://doi.org/10.3174/ajnr.A2785>
- Ivanova, M. V., Isaev, D. Y., Dragoy, O. V., Akinina, Y. S., Petrushevskiy, A. G., Fedina, O. N., ... Dronkers, N. F. (2016). Diffusion-tensor imaging of major white matter tracts and

- their role in language processing in aphasia. *Cortex*, 85, 165–181.  
<https://doi.org/10.1016/J.CORTEX.2016.04.019>
- Jbabdi, S., Behrens, T. E. J., & Smith, S. M. (2010). Crossing fibres in tract-based spatial statistics. *NeuroImage*, 49(1), 249–56. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.08.039>
- Jeurissen, B., & Leemans, a. (2010). Estimating the number of fiber orientations in diffusion MRI voxels: a constrained spherical deconvolution study. *Proceedings of the ...*, 45(5), 3536.
- Johansen-Berg, H. (2010). Behavioural relevance of variation in white matter microstructure. *Current Opinion in Neurology*, 23(4), 351–8.  
<https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32833b7631>
- Johansen-Berg, H., Della-Maggiore, V., Behrens, T. E. J., Smith, S. M., & Paus, T. (2007). Integrity of white matter in the corpus callosum correlates with bimanual co-ordination skills. *NeuroImage*, 36, T16-21. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.041>
- Jones, D. K., Knösche, T. R., & Turner, R. (2013). White matter integrity, fiber count, and other fallacies: The do's and don'ts of diffusion MRI. *NeuroImage*, 73, 239–254.  
<https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2012.06.081>
- Karni, A. (1996). The acquisition of perceptual and motor skills: a memory system in the adult human cortex. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 5(1–2), 39–48.
- Karni, A., Meyer, G., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1995). Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*, 377(6545), 155–8. <https://doi.org/10.1038/377155a0>
- Kennedy, K. M., & Raz, N. (2005). Age, sex and regional brain volumes predict perceptual-motor skill acquisition. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 41(4), 560–9.
- King, B. R., Fogel, S. M., Albouy, G., & Doyon, J. (2013). Neural correlates of the age-related changes in motor sequence learning and motor adaptation in older adults. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 142. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00142>
- Klingberg, T., Hedehus, M., Temple, E., Salz, T., Gabrieli, J. D. ., Moseley, M. E., &

- Poldrack, R. A. (2000). Microstructure of Temporo-Parietal White Matter as a Basis for Reading Ability: Evidence from Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging. *Neuron*, 25(2), 493–500. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80911-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80911-3)
- Kutzelnigg, A., Lucchinetti, C. F., Stadelmann, C., Brück, W., Rauschka, H., Bergmann, M., ... Lassmann, H. (2005). Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*, 128(11), 2705–2712. <https://doi.org/10.1093/brain/awh641>
- Lakhani, B., Borich, M. R., Jackson, J. N., Wadden, K. P., Peters, S., Villamayor, A., ... Boyd, L. A. (2016). Motor Skill Acquisition Promotes Human Brain Myelin Plasticity. *Neural Plasticity*, 2016, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2016/7526135>
- Landolt, H.-P., & Borbély, A. A. (2001). Age-dependent changes in sleep EEG topography. *Clinical Neurophysiology*, 112(2), 369–377.
- Latchoumane, C.-F. V., Ngo, H.-V. V., Born, J., & Shin, H.-S. (2017). Thalamic Spindles Promote Memory Formation during Sleep through Triple Phase-Locking of Cortical, Thalamic, and Hippocampal Rhythms. *Neuron*, 95(2), 424–435.e6. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2017.06.025>
- Laventure, S., Fogel, S., Lungu, O., Albouy, G., Sévigny-Dupont, P., Vien, C., ... Doyon, J. (2016). NREM2 and Sleep Spindles Are Instrumental to the Consolidation of Motor Sequence Memories. *PLoS Biology*, 14(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002429>
- Laventure, S., Fogel, S., Lungu, O., Albouy, G., Sévigny-Dupont, P., Vien, C., ... Doyon, J. (2016). NREM2 and Sleep Spindles Are Instrumental to the Consolidation of Motor Sequence Memories. *PLoS Biol*, 14(3), e1002429.
- Lehéricy, S., Benali, H., Van de Moortele, P.-F., Péligrini-Issac, M., Waechter, T., Ugurbil, K., & Doyon, J. (2005). Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(35), 12566–71. <https://doi.org/10.1073/pnas.0502762102>
- Lindenberger, U., Li, S.-C., Backman, L., Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2006). Diffusion tensor imaging and aging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(6), 749–



- Lustenberger, C., Boyle, M. R., Alagapan, S., Mellin, J. M., Vaughn, B. V., & Fröhlich, F. (2016). Feedback-Controlled Transcranial Alternating Current Stimulation Reveals a Functional Role of Sleep Spindles in Motor Memory Consolidation. *Current Biology*, 26(16), 2127–2136. <https://doi.org/10.1016/J.CUB.2016.06.044>
- Madden, D. J., Bennett, I. J., Burzynska, A., Potter, G. G., Chen, N. K., & Song, A. W. (2012). Diffusion tensor imaging of cerebral white matter integrity in cognitive aging. *Biochim Biophys Acta*, 1822(3), 386–400. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.08.003>
- Maier-Hein, K., Neher, P., Houde, J.-C., Cote, M.-A., Garyfallidis, E., Zhong, J., ... Descoteaux, M. (2016). Tractography-based connectomes are dominated by false-positive connections. *bioRxiv*, 84137. <https://doi.org/10.1101/084137>
- Mantua, J., Baran, B., & Spencer, R. M. C. (2016). Sleep benefits consolidation of visuo-motor adaptation learning in older adults. *Experimental Brain Research*, 234(2), 587–595. <https://doi.org/10.1007/s00221-015-4490-7>
- Morin, A., Doyon, J., Dostie, V., Barakat, M., Hadj Tahar, A., Korman, M., ... Carrier, J. (2008). Motor sequence learning increases sleep spindles and fast frequencies in post-training sleep. *Sleep*, 31(8), 1149–56.
- Mukherjee, P., Berman, J. I., Chung, S. W., Hess, C. P., & Henry, R. G. (2008). Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: theoretic underpinnings. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 29(4), 632–41. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1051>
- Müller, P., Rehfeld, K., Schmicker, M., Hökelmann, A., Dordevic, M., Lessmann, V., ... Müller, N. G. (2017). Evolution of Neuroplasticity in Response to Physical Activity in Old Age: The Case for Dancing. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 56. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00056>
- Nave, †Klaus-Armin, E. Bloom, F., & J. Milner, R. (1987). A Single Nucleotide Difference in the Gene for Myelin Proteolipid Protein Defines the Jimpy Mutation in Mouse. *Journal of Neurochemistry*, 49(6), 1873–1877. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1987.tb02449.x>

- Nemeth, D., & Janacsek, K. (2011). The dynamics of implicit skill consolidation in young and elderly adults. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 66(1), 15–22. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbq063>
- Nemeth, D., Janacsek, K., Londe, Z., Ullman, M. T., Howard, D. V., & Howard, J. H. (2010). Sleep has no critical role in implicit motor sequence learning in young and old adults. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 201(2), 351–8. <https://doi.org/10.1007/s00221-009-2024-x>
- Nettersheim, A., Hallschmid, M., Born, J., & Diekelmann, S. (2015). The role of sleep in motor sequence consolidation: stabilization rather than enhancement. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(17), 6696–702. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1236-14.2015>
- Nicolas, A., Petit, D., Rompré, S., & Montplaisir, J. (2001). Sleep spindle characteristics in healthy subjects of different age groups. *Clinical Neurophysiology*, 112(3), 521–527.
- Nishida, M., & Walker, M. P. (2007). Daytime naps, motor memory consolidation and regionally specific sleep spindles. *PloS One*, 2(4), e341. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000341>
- Nissen, M. J., & Bullemer, P. (1987). Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. *Cognitive Psychology*, 19(1), 1–32.
- Ono, J., Harada, K., Takahashi, M., Maeda, M., Ikenaka, K., Sakurai, K., ... Okada, S. (1995). Differentiation between dysmyelination and demyelination using magnetic resonance diffusional anisotropy. *Brain Research*, 671(1), 141–148. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)01335-F](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)01335-F)
- Orban, P., Peigneux, P., Lungu, O., Albouy, G., Breton, E., Laberrenne, F., ... Doyon, J. (2010). The multifaceted nature of the relationship between performance and brain activity in motor sequence learning. *NeuroImage*, 49(1), 694–702.
- Oudiette, D., & Paller, K. A. (2013). Upgrading the sleeping brain with targeted memory reactivation. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(3), 142–149. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.01.006>

- Penhune, V. B., & Doyon, J. (2002). Dynamic Cortical and Subcortical Networks in Learning and Delayed Recall of Timed Motor Sequences. *J. Neurosci.*, *22*(4), 1397–1406.
- Penhune, V. B., & Steele, C. J. (2012). Parallel contributions of cerebellar, striatal and M1 mechanisms to motor sequence learning. *Behavioural Brain Research*, *226*(2), 579–591.
- Philp, D. J., Korgaonkar, M. S., & Grieve, S. M. (2014). Thalamic volume and thalamo-cortical white matter tracts correlate with motor and verbal memory performance. *NeuroImage*, *91*, 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.12.057>
- Plihal, W., & Born, J. (1997). Effects of Early and Late Nocturnal Sleep on Declarative and Procedural Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *9*(4), 534–547. <https://doi.org/10.1162/jocn.1997.9.4.534>
- Ramanathan, D. S., Gulati, T., & Ganguly, K. (2015). Sleep-Dependent Reactivation of Ensembles in Motor Cortex Promotes Skill Consolidation. *PLOS Biology*, *13*(9), e1002263. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002263>
- Rao, S. M., Grafman, J., DiGiulio, D., Mittenberg, W., & et al. (1993). Memory dysfunction in multiple sclerosis: Its relation to working memory, semantic encoding, and implicit learning. *Neuropsychology*, *7*(3), 364–374. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.7.3.364>
- Rasch, B., & Born, J. (2013). About Sleep's Role in Memory. *Physiological Reviews*, *93*(2), 681–766. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2012>
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., ... Acker, J. D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *15*(11), 1676–89. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi044>
- Reid LB, Sale MV, Cunnington R, Mattingley JB, Rose SE. Brain changes following four weeks of unimanual motor training: Evidence from fMRI-guided diffusion MRI tractography. *Hum Brain Mapp.* 2017 Sep;38(9):4302-4312. doi: 10.1002/hbm.23514.
- Rieckmann, A., & Bäckman, L. (2009). Implicit learning in aging: extant patterns and new directions. *Neuropsychology Review*, *19*(4), 490–503. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9117-y>

- Rieckmann, A., Fischer, H., & Bäckman, L. (2010). Activation in striatum and medial temporal lobe during sequence learning in younger and older adults: Relations to performance. *NeuroImage*, *50*(3), 1303–1312.
- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A., & Miall, R. C. (2004). Current concepts in procedural consolidation. *Nature Reviews. Neuroscience*, *5*(7), 576–82.  
<https://doi.org/10.1038/nrn1426>
- Rocca, M. A., Amato, M. P., De Stefano, N., Enzinger, C., Geurts, J. J., Penner, I.-K., ... Filippi, M. (2015). Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, *14*(3), 302–317. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70250-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70250-9)
- Romano, J. C., Howard, J. H., & Howard, D. V. (2010). One-year retention of general and sequence-specific skills in a probabilistic, serial reaction time task. *Memory (Hove, England)*, *18*(4), 427–441. <https://doi.org/10.1080/09658211003742680>
- Rumpf, J.-J., Wegscheider, M., Hinselmann, K., Fricke, C., King, B. R., Weise, D., ... Classen, J. (2017). Enhancement of motor consolidation by post-training transcranial direct current stimulation in older people. *Neurobiology of Aging*, *49*, 1–8.  
<https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2016.09.003>
- Sagi, Y., Tavor, I., Hofstetter, S., Tzur-Moryosef, S., Blumenfeld-Katzir, T., & Assaf, Y. (2012). Learning in the fast lane: new insights into neuroplasticity. *Neuron*, *73*(6), 1195–203. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.01.025>
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition.
- Sampaio-Baptista, C., & Johansen-Berg, H. (2017). White Matter Plasticity in the Adult Brain. *Neuron*, *96*(6), 1239–1251. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.026>
- Sampaio-Baptista, C., Khrapitchev, A. A., Foxley, S., Schlagheck, T., Scholz, J., Jbabdi, S., ... Johansen-Berg, H. (2013). Motor Skill Learning Induces Changes in White Matter Microstructure and Myelination. *Journal of Neuroscience*, *33*(50), 19499–19503.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3048-13.2013>
- Sampaio-Baptista, C., Khrapitchev, A. A., Foxley, S., Schlagheck, T., Scholz, J., Jbabdi, S., ...

- Johansen-Berg, H. (2013). Motor skill learning induces changes in white matter microstructure and myelination. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(50), 19499–503.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3048-13.2013>
- Saur, D., Kreher, B. W., Schnell, S., Kümmerer, D., Kellmeyer, P., Vry, M.-S., ... Weiller, C. (2008). Ventral and dorsal pathways for language. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(46), 18035–40.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0805234105>
- Schabus, M., Gruber, G., Parapatics, S., Sauter, C., Klösch, G., Anderer, P., ... Zeitlhofer, J. (2004). Sleep Spindles and Their Significance for Declarative Memory Consolidation. *Sleep*, 27(8), 1479–1485. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1479>
- Schabus, M., Hoedlmoser, K., Pecherstorfer, T., Anderer, P., Gruber, G., Parapatics, S., ... Zeitlhofer, J. (2008). Interindividual sleep spindle differences and their relation to learning-related enhancements. *Brain Research*, 1191, 127–135.  
<https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2007.10.106>
- Schmithorst, V. J., Wilke, M., Dardzinski, B. J., & Holland, S. K. (2005). Cognitive functions correlate with white matter architecture in a normal pediatric population: A diffusion tensor MRI study. *Human Brain Mapping*, 26(2), 139–147.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.20149>
- Scholz, J., Klein, M. C., Behrens, T. E., & Johansen-Berg, H. (2009). Training induces changes in white-matter architecture. *Nat Neurosci*, 12(11), 1370–1371.  
<https://doi.org/10.1038/nn.2412>
- Schönauer, M., Geisler, T., & Gais, S. (2013). Strengthening Procedural Memories by Reactivation in Sleep. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 26(3), 143–153.  
<https://doi.org/10.1162/jocn>
- Schulz, R., Zimmerman, M., Timmermann, J. E., Wessel, M. J., Gerloff, C., & Hummel, F. C. (2014). White matter integrity of motor connections related to training gains in healthy aging. *Neurobiology of Aging*, 35(6), 1404–1411.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.11.024>

- Schulz, R., Zimmerman, M., Timmermann, J., Wessel, M. J., Gerloff, C., & Hummel, F. C. (2013). White matter integrity of motor connections related to training gains in healthy aging. *Neurobiology of Aging*.
- Scullin, M. K., & Bliwise, D. L. (2015). Sleep, Cognition, and Normal Aging: Integrating a Half Century of Multidisciplinary Research. *Perspectives on Psychological Science*, *10*(1), 97–137. <https://doi.org/10.1177/1745691614556680>
- Sehm, B., Steele, C. J., Villringer, A., & Ragert, P. (2016). Mirror Motor Activity During Right-Hand Contractions and Its Relation to White Matter in the Posterior Midbody of the Corpus Callosum. *Cerebral Cortex*, *26*(11), 4347–4355. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv217>
- Seidler, R. D., Purushotham, A., Kim, S.-G., Uğurbil, K., Willingham, D., & Ashe, J. (2002). Cerebellum activation associated with performance change but not motor learning. *Science (New York, N.Y.)*, *296*(5575), 2043–6. <https://doi.org/10.1126/science.1068524>
- Sejnowski, T. J., & Destexhe, A. (2000). Why do we sleep? *Brain Research*, *886*(1–2), 208–223. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)03007-9](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)03007-9)
- Sisti, H. M., Geurts, M., Gooijers, J., Heitger, M. H., Caeyenberghs, K., Beets, I. A., ... Swinnen, S. P. (2012). Microstructural organization of corpus callosum projections to prefrontal cortex predicts bimanual motor learning. *Learn Mem*, *19*(8), 351–357. <https://doi.org/10.1101/lm.026534.112>
- Smith, C., & Macneill, C. (1994). Impaired motor memory for a pursuit rotor task following Stage 2 sleep loss in college students. *Journal of Sleep Research*, *3*(4), 206–213. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1994.tb00133.x>
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., ... Behrens, T. E. J. (2006). Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, *31*(4), 1487–1505.
- Song, S.-K., Sun, S.-W., Ju, W.-K., Lin, S.-J., Cross, A. H., & Neufeld, A. H. (2003). Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *NeuroImage*, *20*(3), 1714–22.

- Song, S.-K., Yoshino, J., Le, T. Q., Lin, S.-J., Sun, S.-W., Cross, A. H., & Armstrong, R. C. (2005). Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *NeuroImage*, *26*(1), 132–40. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.01.028>
- Song, S., Sharma, N., Buch, E. R., & Cohen, L. G. (2012). White matter microstructural correlates of superior long-term skill gained implicitly under randomized practice. *Cereb Cortex*, *22*(7), 1671–1677. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr247>
- Spencer, R. M. C., Gouw, A. M., & Ivry, R. B. (2007). Age-related decline of sleep-dependent consolidation. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *14*(7), 480–4. <https://doi.org/10.1101/lm.569407>
- Steele, C. J., & Penhune, V. B. (2010). Specific increases within global decreases: a functional magnetic resonance imaging investigation of five days of motor sequence learning. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *30*(24), 8332–41. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5569-09.2010>
- Steele, C. J., Scholz, J., Douaud, G., Johansen-Berg, H., & Penhune, V. B. (2012). Structural correlates of skilled performance on a motor sequence task. *Frontiers in Human Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00289>
- Steriade, M. (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*, *137*(4), 1087–1106. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2005.10.029>
- Steriade, M., & Timofeev, I. (2003). Neuronal Plasticity in Thalamocortical Networks during Sleep and Waking Oscillations. *Neuron*, *37*(4), 563–576. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00065-5](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00065-5)
- Takeuchi, H., Taki, Y., Sassa, Y., Hashizume, H., Sekiguchi, A., Fukushima, A., & Kawashima, R. (2010). White matter structures associated with creativity: Evidence from diffusion tensor imaging. *NeuroImage*, *51*(1), 11–18. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2010.02.035>
- Tang, Y., Nyengaard, J. ., Pakkenberg, B., & Gundersen, H. J. . (1997). Age-Induced White Matter Changes in the Human Brain: A Stereological Investigation. *Neurobiology of Aging*, *18*(6), 609–615.

- Thiebaut de Schotten, M., Cohen, L., Amemiya, E., Braga, L. W., & Dehaene, S. (2014). Learning to Read Improves the Structure of the Arcuate Fasciculus. *Cerebral Cortex*, 24(4), 989–995. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs383>
- Thompson-Schill, S. L., D'Esposito, M., Aguirre, G. K., Farah, M. J., Kellmeyer, P., Vry, M.-S., ... Weiller, C. (1997). Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(26), 14792–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.26.14792>
- Tomassini, V., Jbabdi, S., Kincses, Z. T., Bosnell, R., Douaud, G., Pozzilli, C., ... Johansen-Berg, H. (2011). Structural and functional bases for individual differences in motor learning. *Hum Brain Mapp*, 32(3), 494–508. <https://doi.org/10.1002/hbm.21037>
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2014). Sleep and the Price of Plasticity: From Synaptic and Cellular Homeostasis to Memory Consolidation and Integration. *Neuron*, 81(1), 12–34. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2013.12.025>
- Tucker, M., McKinley, S., & Stickgold, R. (2011). Sleep Optimizes Motor Skill in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(4), 603–609. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03324.x>
- Ungerleider, L. G., Doyon, J., & Karni, A. (2002). Imaging Brain Plasticity during Motor Skill Learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78(3), 553–564.
- Vahdat, S., Fogel, S., Benali, H., & Doyon, J. (2017). Network-wide reorganization of procedural memory during NREM sleep revealed by fMRI. *eLife*, 6. <https://doi.org/10.7554/eLife.24987>
- Walker, M. P., Brakefield, T., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2003). Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*, 425(6958), 616–20. <https://doi.org/10.1038/nature01930>
- Wang, X., Casadio, M., Weber, K. A., Mussa-Ivaldi, F. A., & Parrish, T. B. (2014). White matter microstructure changes induced by motor skill learning utilizing a body machine interface. *NeuroImage*, 88, 32–40. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2013.10.066>



- Wei, H. G., Riel, E., Czeisler, C. A., & Dijk, D.-J. (1999). Attenuated amplitude of circadian and sleep-dependent modulation of electroencephalographic sleep spindle characteristics in elderly human subjects. *Neuroscience Letters*, *260*(1), 29–32.
- Willingham, D. B. (1998). A neuropsychological theory of motor skill learning.
- Willingham, D. B., Salidis, J., & Gabrieli, J. D. E. (2002). Direct Comparison of Neural Systems Mediating Conscious and Unconscious Skill Learning. *J Neurophysiol*, *88*(3), 1451–1460.
- Wilson, J. K., Baran, B., Pace-Schott, E. F., Ivry, R. B., & Spencer, R. M. C. (2012). Sleep modulates word-pair learning but not motor sequence learning in healthy older adults. *Neurobiology of Aging*, *33*(5), 991–1000.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.029>
- Witte, A. V., Kerti, L., Hermannstädter, H. M., Fiebach, J. B., Schreiber, S. J., Schuchardt, J. P., ... Flöel, A. (2014). Long-Chain Omega-3 Fatty Acids Improve Brain Function and Structure in Older Adults. *Cerebral Cortex*, *24*(11), 3059–3068.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bht163>
- Xiao, L., Ohayon, D., McKenzie, I. A., Sinclair-Wilson, A., Wright, J. L., Fudge, A. D., ... Richardson, W. D. (2016). Rapid production of new oligodendrocytes is required in the earliest stages of motor-skill learning. *Nature Neuroscience*, *19*(9), 1210–1217.  
<https://doi.org/10.1038/nn.4351>
- Yoon, B., Shim, Y.-S., Lee, K.-S., Shon, Y.-M., & Yang, D.-W. (2008). Region-specific changes of cerebral white matter during normal aging: A diffusion-tensor analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *47*(1), 129–138.
- Zatorre, R. J., Fields, R. D., & Johansen-Berg, H. (2012, April). Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nature Neuroscience*. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nn.3045>
- Zeng, T. (2017). Jazz Improvisation, Creativity, and Brain Connectivity. *Honors Theses - All*.
- Zerouali, Y., Lina, J. M., Sekerovic, Z., Godbout, J., Dube, J., Jolicoeur, P., & Carrier, J. (2014). A time-frequency analysis of the dynamics of cortical networks of sleep spindles

from MEG-EEG recordings. *Frontiers in Neuroscience*, 8(OCT).  
<https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00310>

Zhang, H., Schneider, T., Wheeler-Kingshott, C. A., & Alexander, D. C. (2012). NODDI: practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *NeuroImage*, 61(4), 1000–16. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.072>

Zhang, Y., Wang, C., Zhao, X., Chen, H., Han, Z., & Wang, Y. (2010). Diffusion tensor imaging depicting damage to the arcuate fasciculus in patients with conduction aphasia: a study of the Wernicke–Geschwind model. *Neurological Research*, 32(7), 775–778.  
<https://doi.org/10.1179/016164109X12478302362653>

Zimmerman, M., Nitsch, M., Giraux, P., Gerloff, C., Cohen, L. G., & Hummel, F. C. (2013). Neuroenhancement of the aging brain: Restoring skill acquisition in old subjects. *Annals of Neurology*, 73(1), 10–15. <https://doi.org/10.1002/ana.23761>

