

Université de Montréal

**Etude multimodale de la consolidation d'habiletés
motrices à l'aide de l'IRMf et de l'EEG**

par

Marc Barakat

Département de Psychologie
Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée à la Faculté des Études Supérieures et Post-doctorales
en vue de l'obtention du grade de
PhD en Psychologie - Recherche et Intervention
option Neuropsychologie clinique

Août, 2011

© Marc Barakat, 2011

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée:

Etude multimodale de la consolidation d'habiletés
motrices à l'aide de l'IRMf et de l'EEG

Présentée par:

Marc Barakat

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Dr. Pierre Jolicoeur, président-rapporteur

Dr. Julien Doyon, directeur de recherche

Dr. Julie Carrier, co-directrice de recherche

Dr. Toré Nielsen, membre du jury

Dr. Carlyle Smith, examinateur externe

Dr. Pierre Rainville, représentant du doyen de la FES

Résumé

La consolidation est le processus qui transforme une nouvelle trace mnésique labile en une autre plus stable et plus solide. Une des tâches utilisées en laboratoire pour l'exploration de la consolidation motrice dans ses dimensions comportementale et cérébrale est la tâche d'apprentissage de séquences motrices. Celle-ci consiste à reproduire une même série de mouvements des doigts, apprise de manière implicite ou explicite, tout en mesurant l'amélioration dans l'exécution. Les études récentes ont montré que, dans le cas de l'apprentissage explicite de cette tâche, la consolidation de la trace mnésique associée à cette nouvelle habileté dépendrait du sommeil, et plus particulièrement des fuseaux en sommeil lent. Et bien que deux types de fuseaux aient été décrits (lents et rapides), le rôle de chacun d'eux dans la consolidation d'une séquence motrice est encore mal exploré. En effet, seule une étude s'est intéressée à ce rôle, montrant alors une implication des fuseaux rapides dans ce processus mnésique suite à une nuit artificiellement altérée. D'autre part, les études utilisant l'imagerie fonctionnelle (IRMf et PET scan) menées par différentes équipes dont la notre, ont montré des changements au niveau de l'activité du système cortico-striatal suite à la consolidation motrice. Cependant, aucune corrélation n'a été faite à ce jour entre ces changements et les caractéristiques des fuseaux du sommeil survenant au cours de la nuit suivant un apprentissage moteur. Les objectifs de cette thèse étaient donc: 1) de déterminer, à travers des enregistrements polysomnographiques et des analyses corrélationnelles, les caractéristiques des deux types de fuseaux (i.e. lents et rapides) associées à la consolidation d'une séquence motrice suite à une nuit de sommeil non altérée, et 2) d'explorer, à travers des analyses corrélationnelles entre les données

II

polysomnographiques et le signal BOLD (« Blood Oxygenated Level Dependent »), acquis à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), l'association entre les fuseaux du sommeil et les activations cérébrales suite à la consolidation de la séquence motrice. Les résultats de notre première étude ont montré une implication des fuseaux rapides, et non des fuseaux lents, dans la consolidation d'une séquence motrice apprise de manière explicite après une nuit de sommeil non altérée, corroborant ainsi les résultats des études antérieures utilisant des nuits de sommeil altérées. En effet, les analyses statistiques ont mis en évidence une augmentation significative de la densité des fuseaux rapides durant la nuit suivant l'apprentissage moteur par comparaison à la nuit contrôle. De plus, cette augmentation corrélait avec les gains spontanés de performance suivant la nuit. Par ailleurs, les résultats de notre seconde étude ont mis en évidence des corrélations significatives entre l'amplitude des fuseaux de la nuit expérimentale d'une part et les gains spontanés de performance ainsi que les changements du signal BOLD au niveau du système cortico-striatal d'autre part. Nos résultats suggèrent donc un lien fonctionnel entre les fuseaux du sommeil, les gains de performance ainsi que les changements neuronaux au niveau du système cortico-striatal liés à la consolidation d'une séquence motrice explicite. Par ailleurs, ils supportent l'implication des fuseaux rapides dans ce type de consolidation ; ceux-ci aideraient à l'activation des circuits neuronaux impliqués dans ce processus mnésique et amélioreraient par la même occasion la consolidation motrice liée au sommeil.

Mot-clés : Consolidation motrice, séquence motrice, sommeil, fuseaux du sommeil, fuseaux lents, fuseaux rapides, EEG, IRMf

Abstract

Motor memory consolidation refers to brain plasticity processes resulting in enduring long-term changes in the neural representations of the learned experiences. One of the paradigms used in the laboratory to study motor consolidation in both its behavioral and neuronal dimensions is the motor sequence learning task. The latter consists in executing the same series of implicitly or explicitly learned movements, and then in looking at the subsequent spontaneous improvement in performance after a period of time without additional practice. On one hand, recent studies have shown that in the case of explicit motor sequence learning, consolidation highly correlated with sleep, and more particularly with N-REM sleep spindles. Even though two types of spindles have been identified (fast and slow spindles), the role of these two sleep features in the consolidation of motor sequence learning is still unclear. In fact, only one study explored this role through artificially altered nights, showing an implication of fast spindles in this process. On the other hand, several functional imaging studies (using functional magnetic resonance imaging [fMRI] and positron emission tomography [PET] scans), have shown changes in the activity of the cortico-striatal system following the consolidation of an explicitly learned motor sequence. But to this day, no study has yet investigated the relationship between these brain functional changes and the sleep spindles characteristics occurring during the night following the experimental task. The objectives of this study were thus: 1) to determine, through polysomnographic recordings and correlation analysis, the contribution of the two spindle types (i.e. slow and fast) to the consolidation of a newly learned motor sequence task following an unaltered night of sleep, and 2) to explore through correlation analysis, the association

IV

between sleep spindles and neuronal changes that occur during consolidation of this motor skill. The results of our first study showed that fast, but not slow, sleep spindles play a role in the motor memory consolidation process. Indeed, statistical analyses revealed a significant increase in the density of fast spindles during the night following the motor sequence learning when compared to the control night. Furthermore, this increase in spindles correlated with the spontaneous gains in performance following sleep. Interestingly, the results of our second study revealed correlations between the amplitude of the spindles during the experimental night on the one hand, the amount of spontaneous gains in performance overnight as well as the changes in the BOLD signal within the cortico-striatal system on the other hand. Taken together, our results suggest a functional link between sleep spindles and both overnight gains in performance and brain correlates reflecting motor memory consolidation of a newly acquired sequence of movements. They also support the notion that fast spindles seem to play a more prominent role in this consolidation process, as they appear to help activate the cerebral network involved in it and thus to improve sleep-dependent motor memory consolidation.

Keywords: Motor consolidation, motor sequence, sleep, sleep spindles, slow spindles, fast spindles, EEG, fMRI

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
ABSTRACT.....	III
LISTE DES TABLEAUX.....	VI
LISTE DES FIGURES	VII
LISTE DES ABRÉVIATIONS	IX
REMERCIEMENTS	XI
AVANT-PROPOS.....	XII
CHAPITRE I : CONTEXTE THÉORIQUE.....	1
1. La mémoire : définitions et typologie.....	2
2. Apprentissage et consolidation d'habiletés motrices	4
2.1 <i>La consolidation d'habiletés motrices</i>	4
2.2 <i>Paradigmes expérimentaux</i>	7
2.3 <i>Sommeil et consolidation motrice</i>	9
2.4 <i>Substrats neuronaux liés à l'apprentissage et la consolidation d'habiletés motrices</i>	23
3. Problématique et objectifs.....	29
4. Hypothèses	30
CHAPITRE II : PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	33
<i>Article 1: Fast and slow spindle involvement in the consolidation of a new motor sequence</i>	34
<i>Article 2: Sleep spindles predict neural and behavioural changes in motor sequence consolidation.</i>	61
CHAPITRE III : CONCLUSION GÉNÉRALE	89
1. Résumé et discussion des principaux résultats.....	91
2. Le sommeil dans la consolidation d'une séquence motrice	97
3. Détection des fuseaux de sommeil : les différentes approches	100
4. Implications de nos résultats et avenues de recherche	102
5. Conclusion.....	105
RÉFÉRENCES.....	107

LISTE DES TABLEAUX

Article 1: Fast and slow spindle involvement in the consolidation of a new motor sequence

Table 1. Means (SD) of EEG sleep parameters.....	59
Table 2. Mean (SD) of spindles characteristics on all derivations	60

Article 2: Sleep spindles and neural activity changes in the cortico-striatal system underlie motor sequence consolidation.

Table 1. Mean (sd) of polysomnographic sleep parameters.	84
Table 2. Mean (sd) of sleep spindle measures on selected derivations	84
Table 3. MNI coordinates and significance scores of the brain regions showing an increase in BOLD activity for the Delayed retest – Immediate post-training contrasts.....	84
Table 4. MNI coordinates and significance scores of the brain regions in which changes in BOLD activity correlated significantly with the amplitude of spindles.....	85

LISTE DES FIGURES

Chapitre I : Contexte théorique

- Figure 1.** Modèle de mémoire à long-terme (adapté de Squire et Zola, 1996) 3
- Figure 2a.** Effet du sommeil sur la consolidation d'une séquence motrice : scores de rapidité (figure du haut) et de précision (figure du bas) lors de l'exécution d'une séquence motrice pour le niveau de base (Pré-test), le niveau post-entraînement immédiat (0 h PT) et le niveau après 12 h de temps (12 h PT). (a) groupe de participants qui n'ont pas dormi à la suite de l'entraînement: aucun gain significatif de performance n'est observé au retest. (b) groupe qui a bénéficié d'une nuit de sommeil après l'entraînement: des gains spontanés de performance sont observés au retest. (Doyon, Korman, et al., 2009).....6
- Figure 2b.** Effet d'une tâche interférente sur la consolidation d'une séquence motrice : scores de rapidité (figure du haut) et de précision (figure du bas) pour le niveau de base (Pré-test), le niveau post-entraînement immédiat (0 h PT) et le niveau après 24 h de temps (24 h PT) dans le cas de (a) une interférence 2h après l'entraînement initial : absence de gains spontanés, (b) une interférence 8h après l'entraînement initial et (c) pas d'interférence : gains significatifs de performance (Korman, et al., 2007)..6
- Figure 3.** Exemple d'hypnogramme chez l'être humain (droite) et rythme EEG correspondant à chaque stade (gauche)..... 10
- Figure 4.** Fuseaux de sommeil chez l'être humain. 20
- Figure 5.** Modèle révisé de Doyon & Ungerleider (Doyon & Benali, 2005)..... 26

Chapitre II : Partie expérimentale

Article 1: Fast and slow spindle involvement in the consolidation of a new motor sequence

- Figure 1.** Behavioural data: Learning curves across the training and retest sessions for the MSL (= number of correct sequences per 30-sec trial block) and CTRL tasks (= number of correct responses per 30-sec trial block). All data were normalized to the last three training blocks (i.e. $N_{\text{normalized}} = [N_{\text{raw}} - N_{\text{mean}}] / \text{sd}_{\text{mean}}$). Error bars, SEM 54

Figure 2A-B. Fast spindle topography: Density of fast sleep spindles in the right and left derivations (2A and 2B respectively). Dark bars indicate the density of fast spindles following the MSL task and grey bars represent the density of fast spindles after the CTRL task. The density of fast spindles was significantly higher after the MSL task. * *: $p < .05$; *: $p = .06$	55
Figure 3A-B. Slow spindle topography: Density of slow sleep spindles in the right and left derivations (5A and 5B respectively). Dark bars indicate the density of fast spindles following the MSL task and grey bars represent the density of fast spindles after the CTRL task. The density of fast spindles was significantly higher after the MSL task.....	56
Figure 4A-B. Correlations between performance gain and increase in fast spindle density after the MSL task compared to the CTRL task on C4 ($r[12] = .64$, $p = .025$) and P4 ($r[12] = .72$, $p = .008$), respectively.....	57
Figure 5. Correlations between difference in performance gain (Exp. gains – Ctrl. gains) and increase in fast spindle density after the MSL task compared to the CTRL task on P4 ($r[12] = .63$, $p = .029$)	58
 Article 2: Sleep spindles and neural activity changes in the cortico-striatal system underlie motor sequence consolidation.	
Figure 1. Experimental design.....	86
Figure 2. Behavioural Results: Comparison of the time per sequence (TpS) on the last block of practice on Session 1 (S1-block8) and the first block of practice on Session 2 (S2-block1).....	86
Figure 3. Statistical parametric maps revealing brain regions that showed significant changes in BOLD activity following a night of sleep. A) Right Putamen/Globus Pallidus, B) Right Primary Motor Cortex. On the right: graph depicting strength of BOLD signal in the Putamen/Globus Pallidus and Right Primary Motor Cortex during both first (S1) and second (S2) sessions.....	87
Figure 4. Correlation between the amplitude of spindles at F4 and percentage of performance gains.	87
Figure 5. Brain regions showing a significant correlation between spindle amplitude at F4 and BOLD activity changes after the experimental night in the A) Right Putamen / Globus Pallidus, and B) Right Primary Motor Cortex. On the right: plot graph depicting a positive correlation between the strength of BOLD signal (x axis) and the spindle amplitude at F4 (y axis).....	88

LISTE DES ABRÉVIATIONS

BOLD	<i>Blood Oxygenation Level Dependent</i>
CC	<i>Cortico-cerebellar</i>
CS	<i>Cortico-striatal</i>
CTRL	<i>Control task</i>
EEG	<i>Électroencéphalogramme ou electroencephalogram</i>
EMG	<i>Electromyogram</i>
EOG	<i>Electrooculogram</i>
FWE	<i>Family Wise Error</i>
IRMf	<i>Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle</i>
M1	<i>Cortex moteur primaire</i>
MSL	<i>Motor Sequence Learning</i>
N-REM	<i>Non Rapid Eye Movement</i>
PLT	<i>Potentialisation à Long Terme</i>
PSG	<i>Polysomnographic</i>
QI	<i>Quotient Intellectuel</i>
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
RMS	<i>Root Mean Square</i>
SMA	<i>Supplementary Motor Area</i>
SVC	<i>Small Volume Correction</i>
TEP	<i>Tomographie par Emission de Positrons</i>

À ma famille ...

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont été à mes côtés tout au long de la préparation de cette thèse, amis et professeurs, et notamment:

Mon directeur Julien Doyon, et ma codirectrice Julie Carrier, pour leur soutien, leurs bons conseils, leur aide, bref, pour la direction de cette thèse. Sans vous, ce travail aurait été une tâche impossible à réaliser. J'espère que je resterai toujours à la hauteur de vos attentes.

Mes collègues et amis des laboratoires Julien Doyon et Julie Carrier. Vous avez été mes compagnons de route, et j'espère que notre amitié perdurera bien après la fin de ce projet.

Mes collègues de l'Université de Montréal, avec qui j'ai partagé toutes ces années de formation. Vous avez su transformer tous mes instants de peine en moments de bonheur. Grâce à vous, ces années passées à l'université resteront à jamais gravées dans ma mémoire, et feront partie de mes plus beaux souvenirs. Je n'oublierai certainement pas la directrice de notre programme, Michelle McKerral, que je remercie pour sa bienveillance, ainsi que Maryse Lassonde qui m'a si bien guidé au tout début de cette aventure.

Tous les professionnels que j'ai croisés durant ma formation clinique à l'université ainsi que ceux qui m'ont si gentiment accueilli et supervisé au cours de mes internats au MNI, au MGH et au Royal Victoria.

Mes parents et mes sœurs à qui je dédis cette thèse. Vous avez été à mes côtés au travers toutes les étapes de ma vie, et je ne sais trop comment vous montrer ma sincère reconnaissance à part vous dire, et du plus profond de mon cœur : MERCI.

Marc Barakat

Avant-propos

Dans notre vie de tous les jours, nous utilisons souvent une variété d'habiletés motrices qui se basent sur notre capacité à produire des séquences de mouvements coordonnés (ex : jouer du piano), tout en nous adaptant à des changements de l'environnement. Cette capacité relève d'un type particulier de mémoire appelée mémoire procédurale. L'amélioration de la performance motrice évolue lentement et nécessite plusieurs répétitions au cours de plus d'une session d'entraînement. La trace, labile tout d'abord, se transforme alors en une trace robuste grâce à un phénomène appelé « consolidation ». Celui-ci peut être mis en évidence soit à travers des gains de performance tardifs sans qu'un entraînement de plus n'ait lieu, soit à travers la résistance à une nouvelle tâche interférente.

Plusieurs études récentes ont montré que le sommeil est indispensable à l'émergence de ce processus de consolidation, surtout dans le cas d'une tâche d'apprentissage explicite d'une séquence motrice. De manière plus spécifique, différents auteurs, dont des membres de notre équipe, ont montré l'implication des fuseaux du sommeil lent dans ce processus. Par ailleurs, d'autres études ont souligné l'importance du système cortico-striatal dans la consolidation de ce type de tâches.

Cependant, la distinction récente entre deux types de fuseaux (i.e. lents et rapides), dont le rôle dans la consolidation de séquences motrices est encore mal exploré, ainsi que l'absence de corrélations entre les substrats neuronaux qui sous-tendent ce dernier processus et les caractéristiques des fuseaux semblent deux avenues

importantes à explorer, justifiant par là notre choix d'en faire les deux objectifs de ce travail.

Le premier chapitre de cette thèse sera consacré au contexte théorique nécessaire à la compréhension des différents concepts utilisés dans cette recherche. Il permettra par ailleurs d'exposer la littérature récente liée au sujet de notre étude.

Dans le second chapitre, je présenterai les manuscrits de deux articles qui ont été, soit publié ou récemment soumis dans des journaux scientifiques de niveau international. Le premier répond à notre premier objectif, celui de déterminer le rôle des fuseaux lents et rapides dans la consolidation d'une tâche de séquence motrice. Le second article traite des corrélations entre la consolidation motrice, les fuseaux du sommeil, et les changements d'activité cérébrale observés au niveau du système cortico-striatal, et en lien avec ce processus.

Enfin, le dernier chapitre constitue une conclusion générale, dans lequel les principaux résultats de nos deux articles sont présentés et discutés, pour ensuite proposer des ouvertures pour des avenues possibles de projets futurs.

Chapitre I :

Contexte théorique

1. La mémoire : définitions et typologie

Classiquement, la mémoire est définie comme l'ensemble des systèmes biologiques et psychologiques dont les fonctions sont l'encodage, la rétention/consolidation et la restitution de données. A ce jour, l'idée de mémoire unitaire est généralement écartée au profit de celle de mémoires multiples, dont les modèles structuraux ont tenté depuis bien longtemps d'en expliciter l'architecture en se basant sur des observations faites auprès de patients amnésiques (ex : Ribot, 1882; Milner, 1958; Penfield & Milner, 1958; Scoville & Milner, 1957). Outre une première distinction entre la « mémoire à court terme » et la « mémoire à long terme », plusieurs chercheurs ont suggéré une division de cette dernière en « mémoire déclarative » et « mémoire non-déclarative » (Squire, 1992; Squire, Knowlton, & Musen, 1993; Squire & Zola, 1996) ou « procédurale » (Cohen, Eichenbaum, Deacedo, & Corkin, 1985). D'autre part, dans leur modèle de mémoire à long terme, Squire et Zola (Squire & Zola, 1996) divisent la mémoire non-déclarative en 4 sous-types : la mémoire procédurale, l'amorçage, le conditionnement et les apprentissages non-associatifs. (Figure 1).

La mémoire déclarative est verbalisable et descriptive. Elle comprend la mémoire épisodique et la mémoire sémantique. La première est une mémoire événementielle qui concerne l'ensemble des expériences personnelles vécues et stockées dans un contexte particulier, tandis que la seconde est l'ensemble des connaissances d'un individu affranchies de toute référence spatio-temporelle. La mémoire procédurale serait non verbalisable. Elle est la mémoire de la connaissance du « comment faire », en ce sens qu'elle permet d'acquérir progressivement des habiletés motrices et perceptivo-

cognitives, avec l'entraînement, et de les stocker en y permettant l'accès sans nécessairement revenir aux expériences antérieures. En d'autres termes, elle rentrerait en jeu lors de l'automatisation de tâches constantes et supposant la présence d'une composante motrice (Ackerman, 1987; Anderson, 1993). Notons que dans la littérature portant sur le sommeil, on retrouve également une distinction entre la mémoire procédurale simple référant à l'apprentissage d'une tâche simple (ex : poursuite rotatoire), et la mémoire procédurale cognitive utilisant des tâches complexes sur le plan cognitif (ex : copie en miroir) (C. Smith, 1995, 2001).

D'un point de vue neuro-fonctionnel, la mémoire déclarative serait sous-tendue par des structures temporales internes, tandis que la mémoire procédurale dépendrait principalement de systèmes cortico-striataux et cortico-cérébelleux (Salmon & Butters, 1995; Doyon & Ungerleider, 2002).

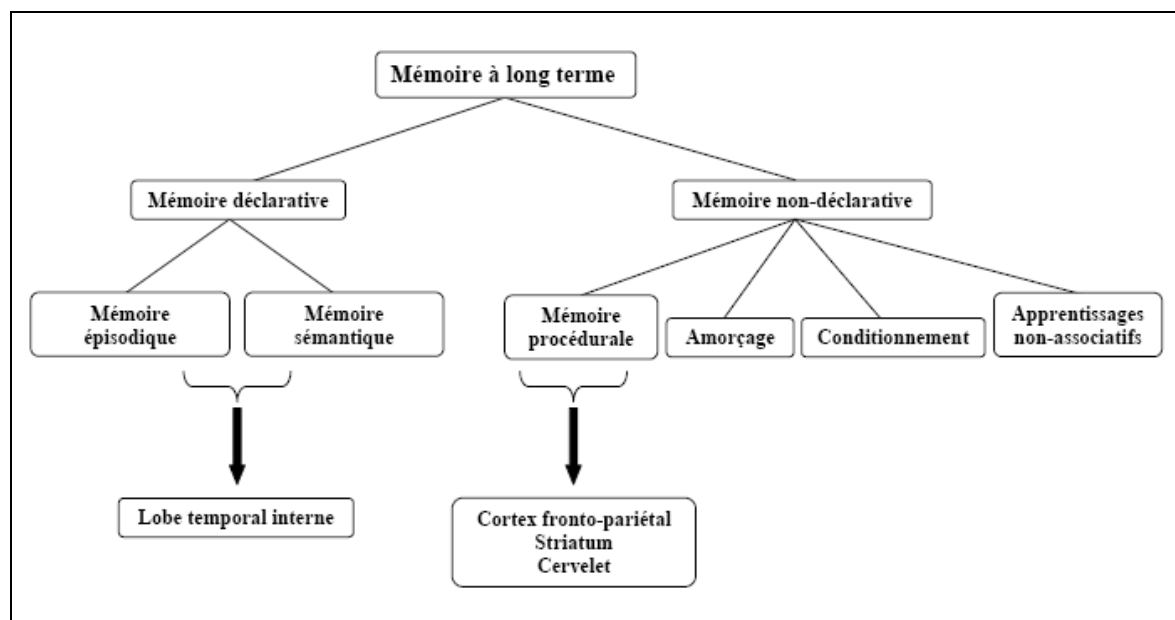


Figure 1. Modèle de mémoire à long-terme (adapté de Squire et Zola, 1996)

2. Apprentissage et consolidation d'habiletés motrices

2.1 La consolidation d'habiletés motrices

Terme utilisé initialement pour rendre compte de la résistance à l'interférence dans une tâche de mémoire déclarative (Müller, 1900), la « consolidation » réfère aujourd'hui à l'ensemble des processus à travers lesquels une nouvelle trace mnésique encore labile se transforme en une trace robuste et résistante (Dudai, 2002, 2004; Karni & Sagi, 1993; McGaugh, 2000; Walker, 2005). Le modèle interne de cette dernière passe alors d'un état fragile à un état plus stable (Krakauer, Mazzoni, Ghazizadeh, Ravindran, & Shadmehr, 2006). Ainsi, plusieurs études ont mis en évidence, durant l'apprentissage et immédiatement après celui-ci, des changements synaptiques et physiologiques au niveau du système nerveux ainsi qu'une réorganisation graduelle des régions cérébrales qui sous-tendent la mémorisation de l'information nouvellement apprise, aidant à la persistance de la trace mnésique (Abel & Lattal, 2001; Dudai, 2002, 2004; McGaugh, 2000), voir Bailey, Kandel, & Si, 2004 pour revue).

Selon Willingham (Willingham, 1998), l'apprentissage et l'encodage d'habiletés motrices réfèrent aux processus responsables de l'amélioration de la précision spatiale et/ou temporelle des mouvements. Cette amélioration dépend initialement de la répétition de la tâche et elle passe par trois étapes différentes. Dans un premier temps, un apprentissage rapide a lieu, durant lequel se manifeste une amélioration importante des performances au cours d'une seule session d'entraînement. S'ensuit une autre étape, durant laquelle est enregistrée une amélioration plus lente survenant après plusieurs sessions (voire plusieurs semaines) de pratique (Karni, 1996; Karni et al., 1995; Karni et al., 1998; Krebs et al., 1998; Krebs, Hogan, Hening, Adamovich, & Poizner, 2001;

Laforce & Doyon, 2001). La consolidation motrice serait la phase intermédiaire qui existe entre ces deux étapes. Celle-ci commence probablement dès que les sujets ont exécuté quelques essais de pratique et que le cerveau a été suffisamment exposé à la tâche en cours pour permettre aux mécanismes biologiques sous-tendant ce processus mnésique d'avoir lieu. Sur le plan comportemental, ce processus est mis en évidence soit par l'émergence de gains de performance tardifs et « offline », soit par la résistance à l'interférence d'une autre tâche. Par exemple, notre équipe (Doyon, Korman, et al., 2009; Korman et al., 2007) ainsi que d'autres groupes de recherche (Fischer, Hallschmid, Elsner, & Born, 2002; Walker, Brakefield, Morgan, Hobson, & Stickgold, 2002) ont rapporté une amélioration spontanée de performance dans une tâche de séquence motrice un jour après l'apprentissage, sans qu'un entraînement de plus n'ait eu lieu entre la phase de l'apprentissage initial et la session de re-test plusieurs heures plus tard (Figure 2a).

Par ailleurs, d'autres auteurs ont montré une disparition de ces gains tardifs dans le cas où une nouvelle tâche est apprise 2h après l'entraînement initial à la première tâche (Korman, et al., 2007). Dans le même ordre d'idées, plusieurs études ont mis en évidence une résistance à l'interférence d'une nouvelle tâche après au moins 4 à 6 heures de l'apprentissage initial (Brashers-Krug, Shadmehr, & Bizzi, 1996; Korman, et al., 2007; Krakauer, Ghez, & Ghilardi, 2005; Shadmehr & Brashers-Krug, 1997) (Figure 2b).

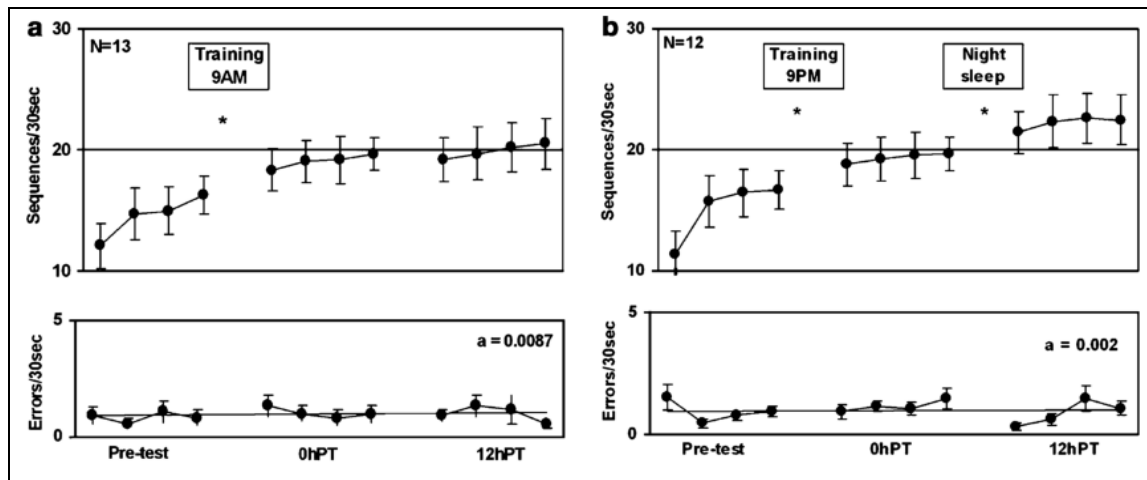


Figure 2a. Effet du sommeil sur la consolidation d'une séquence motrice : scores de rapidité (figure du haut) et de précision (figure du bas) lors de l'exécution d'une séquence motrice pour le niveau de base (Pré-test), le niveau post-entraînement immédiat (0 h PT) et le niveau après 12 h de temps (12 h PT). (a) groupe de participants qui n'ont pas dormi à la suite de l'entraînement: aucun gain significatif de performance n'est observé au retest. (b) groupe qui a bénéficié d'une nuit de sommeil après l'entraînement: des gains spontanés de performance sont observés au retest. (Doyon, Korman, et al., 2009).

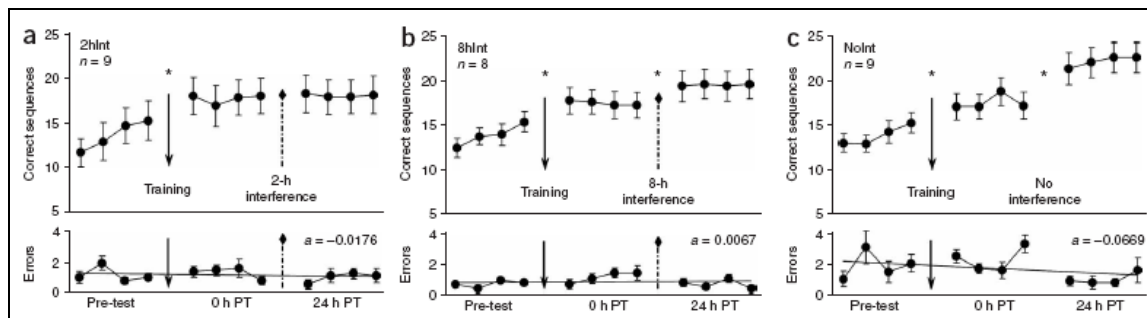


Figure 2b. Effet d'une tâche interférente sur la consolidation d'une séquence motrice : scores de rapidité (figure du haut) et de précision (figure du bas) pour le niveau de base (Pré-test), le niveau post-entraînement immédiat (0 h PT) et le niveau après 24 h de temps (24 h PT) dans le cas de (a) une interférence 2h après l'entraînement initial : absence de gains spontanés, (b) une interférence 8h après l'entraînement initial et (c) pas d'interférence : gains significatifs de performance (Korman, et al., 2007).

2.2 Paradigmes expérimentaux

L'apprentissage moteur peut être étudié en laboratoire à travers deux principaux types de paradigmes expérimentaux : le premier mesure l'amélioration dans la reproduction d'une série de mouvements (apprentissage d'une séquence motrice), tandis que le second teste l'habileté compenser pour des changements environnementaux (adaptation motrice) (e.g. Doyon, Owen, Petrides, Sziklas, & Evans, 1996; Flament, Ellermann, Kim, Ugurbil, & Ebner, 1996; Karni, et al., 1998). Dans les deux cas, les sujets arrivent à effectuer la tâche demandée sans effort suite à une série de répétitions (Willingham, 1998). Par opposition à d'autres formes de mémoires (ex : la mémoire épisodique), l'amélioration de la performance dans un apprentissage moteur évolue lentement et nécessite plusieurs répétitions au cours de plus d'une session d'entraînement (Karni, 1996; L.R. Squire, 1992).

L'apprentissage de séquences motrices réfère à la capacité d'un individu à réaliser et maîtriser un mouvement complexe formé d'une suite de mouvements simples. L'amélioration de la performance se manifeste alors au niveau de la précision et de la vitesse d'exécution du mouvement complexe (Sanes & Donoghue, 2000). Chez l'être humain, deux types de processus dits séquentiels sont principalement utilisés dans l'ensemble des études qui traitent de ce sujet : les tâches apprises de façon implicite et celles apprises de manière explicite. Les tâches implicites les plus répandues sont celles de temps de réaction sérielle (Doyon, et al., 1996; Poldrack et al., 2005; Press, Casement, Pascual-Leone, & Robertson, 2005). Celles-ci consistent à appuyer le plus vite possible sur le bouton-réponse correspondant au stimulus présenté à l'écran. La présentation des stimuli peut suivre un ordre précis ou être aléatoire, et ce à l'insu du

participant. Au travers des essais, une amélioration de la performance est constatée ; elle se manifeste par une diminution du temps de réaction lorsque les stimuli sont présentés selon une séquence spécifique. Une variante explicite de ce type de tâche consiste à enseigner aux sujets une séquence motrice qu'ils auront à reproduire avec les doigts (opposition pouce-doigts ou utilisation d'un clavier) le plus vite possible et sans faire d'erreurs (Doyon, Korman, et al., 2009; Karni, et al., 1995; Karni, et al., 1998; Korman, Raz, Flash, & Karni, 2003; Morin et al., 2008). Dans ce cas, une augmentation du nombre de séquences correctement effectuées témoigne d'une amélioration de performance au travers des répétitions. A cela s'ajoutent plusieurs autres types de tâches séquentielles, s'inspirant des précédentes, telles que les tâches visuo-spatiales (Hikosaka et al., 1996; Sakai, Kitaguchi, & Hikosaka, 2003) ou de réponses synchronisées avec les stimuli par exemple (Penhune & Doyon, 2005; Savion-Lemieux & Penhune, 2005, voir Rhodes, Bullock, Verwey, Averbeck, & Page, 2004 pour revue).

L'adaptation motrice, quant à elle, réfère à notre habileté à modifier notre réponse motrice en fonction des changements de l'environnement. Pour évaluer celle-ci chez l'être humain, deux types de paradigmes sont généralement utilisés: les tâches d'adaptation dynamiques et les tâches d'adaptation cinématiques. Dans les premières, les sujets sont amenés à modifier leurs mouvements pour s'adapter aux changements de la force mécanique d'un instrument robotisé (ex : manette) (Shadmehr & Holcomb, 1999; Shadmehr & Moussavi, 2000; M. A. Smith, Ghazizadeh, & Shadmehr, 2006). Dans le second type de tâches, les sujets doivent modifier leur réponse motrice afin de s'adapter à des transformations visuelles apportées à leurs mouvements. Ces transformations sont réalisées à travers la modification de la perception visuelle qu'ont

les sujets de leurs mouvements (ex : utilisation de lunettes prismatiques), ou par la modification des coordonnées de l'instrument utilisé dans la réalisation de ces mouvements (ex : manette) (Debas et al., 2010; Doyon, Korman, et al., 2009; Graydon, Friston, Thomas, Brooks, & Menon, 2005; Krakauer, et al., 2005). L'adaptation motrice est généralement mesurée à travers l'amélioration de la précision spatiale ou de la rapidité d'exécution des mouvements.

2.3 Sommeil et consolidation motrice

2.3.1 Architecture et neuro-imagerie du sommeil

Chez l'être humain, le sommeil est constitué de cycles d'une durée moyenne de 90 minutes, qui se répètent 4 à 6 fois au cours d'une nuit de sommeil (Figure 3). Chaque cycle comprend deux états différents de vigilance: le premier état est appelé sommeil lent (ou « non-rapid eye movement sleep » : N-REM). Il comprend 4 stades (ou 3 selon la nouvelle nomenclature de l'*American Academy of Sleep Medicine*), et se caractérise par différents niveaux de synchronisation neuronale, allant d'une faible synchronisation dans les stades de sommeil léger (1 et 2), à une plus grande synchronisation de l'activité électrique dans les stades plus profonds (3 et 4 = sommeil lent profond) (Rechtschaffen & Kales, 1968). Durant le stade 1, on observe une diminution de l'activité musculaire, ainsi qu'une disparition progressive de l'activité alpha (8-12 Hz) en faveur d'une activité plus lente de type theta (4-8 Hz). Ce stade est suivi du stade 2, caractérisé par l'apparition de rythmes électroencéphalographiques spécifiques, notamment les fuseaux de sommeil (Gibbs, 1950), qui sont des rythmes EEG rapides, brefs et de forme fusiforme, et les complexes K (Roth, Shaw, & Green, 1956) qui sont des rythmes lents, brefs et de grande amplitude. Le stade 2 se caractérise également par un EEG

comprenant moins de 20 % d'ondes lentes (1-4 Hz), qui le distingue des stades 3 (20-50% d'ondes lents) et 4 (plus de 50% d'ondes lentes). Le second état est appelé sommeil paradoxal (ou Rapid Eye Movement sleep : REM). Il se caractérise par une atonie musculaire, par des mouvements oculaires rapides et par une désynchronisation de l'EEG dont l'activité devient similaire à celle du stade 1. Cet état est communément associé aux rêves (Dement & Kleitman, 1957).

Chez le jeune sujet sain, la nuit est constituée d'environ 5% de stade 1, 50% de stade 2, 25 % de sommeil lent profond et 20% de sommeil paradoxal. La proportion de chaque stade de sommeil varie au cours de la nuit. Le sommeil lent profond apparaît surtout en début de nuit et diminue à mesure que les cycles de sommeil se succèdent tandis que la quantité de sommeil paradoxal a tendance à augmenter au cours de la nuit.

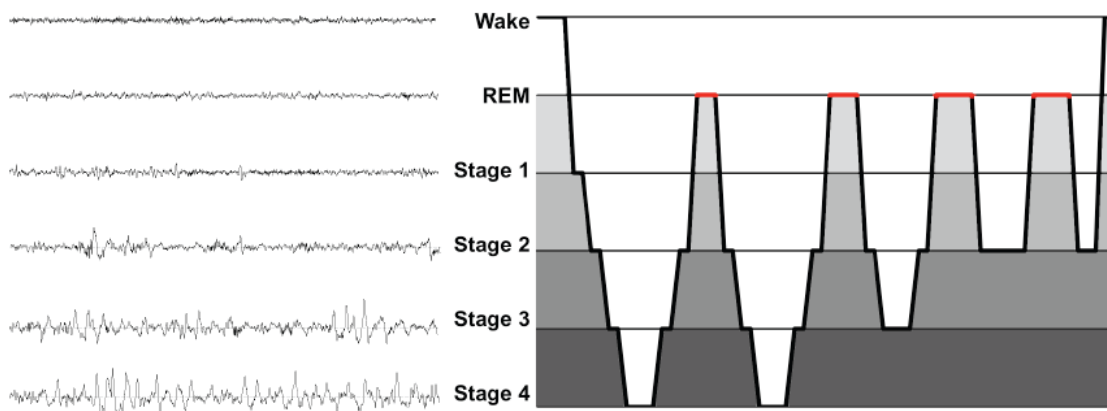


Figure 3. Exemple d'hypnogramme chez l'être humain (droite) et rythme EEG correspondant à chaque stade (gauche)

Les études neuro-fonctionnelles du sommeil lent chez l'être humain ne montrent pas de consensus clair. En effet, même si les études combinant la tomographie par

émission de positrons (TEP) et l'EEG ont pour la plupart mis en évidence une diminution du débit sanguin cérébral au niveau du thalamus, des ganglions de la base, du tronc cérébral, du pont, du cervelet, ainsi qu'au niveau de différentes régions corticales (cortex frontal, pariétal et méso-temporal) (Maquet et al., 2000; Dang-Vu et al., 2005; Maquet et al., 1997), les résultats des études combinant l'IRMf et l'EEG ne semblent pas tous concorder avec les précédents. Ainsi, dans une étude utilisant ces techniques d'imagerie, Kaufmann et al. (Kaufmann et al., 2006) ont eux aussi rapporté une réduction de l'activité au niveau des régions corticales (lobe frontal, temporal, pariétal et occipital), du thalamus, des noyaux caudés ainsi qu'au niveau de différentes structures médianes, tel que les corps mamillaires et l'hypothalamus, corroborant ainsi les résultats en TEP. Toutefois, ces résultats vont à l'encontre de ceux d'autres études utilisant l'IRMf et l'EEG, et qui ont montré une augmentation de l'activité cérébrale dans plusieurs des régions sus-citées, à savoir les gyri parahippocampiques, le précunéus, le pont, le cervelet et les cortex frontal et pariétal (Dang-Vu et al., 2008). Notons que les différences au niveau des analyses ou des techniques utilisées pourraient rendre compte de certaines de ces divergences dans le cas du sommeil lent (Laufs, Walker, & Lund, 2007). En ce qui concerne le sommeil paradoxal, la TEP a montré que celui-ci est caractérisé par une activation des noyaux thalamiques, des structures limbiques et paralimbiques, du tegmentum mésopontique ainsi que du cortex postérieur. Une désactivation est également observée au niveau des cortex associatifs frontal et pariétal (Dang-Vu et al., 2007; Maquet, et al., 2000; Maquet et al., 1996). Les études utilisant l'IRMf semble corroborer en grande partie ces résultats, en montrant des activations au niveau du cortex visuel primaire, des noyaux thalamiques, du cortex retrospinal, du gyrus fusiforme, du cortex cingulaire antérieur et du circuit oculomoteur. D'autres

activations inattendues, et similaires à celles que l'on retrouve en éveil, ont été retrouvées au niveau des cortex sensoriels non visuels, du cortex moteur, des aires du langage et du système ascendant d'activation reticulaire. Par ailleurs, une diminution du signal BOLD a été observée dans des sous-régions périventriculaires spécifiques correspondant au plexus sérotoninergique supra-épendymaire (Hong et al., 2009; voir Dang-Vu et al., 2010 pour revue).

2.3.2 Le sommeil dans la consolidation motrice

Le rôle bénéfique du sommeil dans la consolidation mnésique a été suggéré pour la première fois en 1924 (Jenkins, 1924). Utilisant une tâche d'apprentissage de mots sans sens, les auteurs ont montré une amélioration de la performance suite à une nuit de sommeil par comparaison à un simple passage de temps.

Afin d'élucider la manière à travers laquelle le sommeil contribuerait à la consolidation mnésique, différentes hypothèses découlant d'études chez l'animal et chez l'être humain, ont ensuite vu le jour.

Tout d'abord, et en se basant sur des recherches animales, Tononi et al. (Tononi & Cirelli, 2003, 2006 pour revues) ont proposé l'hypothèse de la régulation de l'homéostasie synaptique. Celle-ci stipule que le sommeil, et en particulier l'activité des ondes lentes (SWA) en-dessous de 4 Hz, serait impliquée dans la régulation synaptique du cerveau. De façon générale, et selon cette hypothèse, les activités quotidiennes durant l'éveil (stimulations sensorielles, planification, etc...) produiraient une augmentation de

la force (ou potentialisation) et du nombre de connections synaptiques entre les neurones. Le rôle du sommeil serait ainsi de ramener l'énergie synaptique à un niveau de base optimal, lequel serait bénéfique pour les mécanismes d'apprentissage et de mémorisation. Ainsi, ce processus homéostatique aurait une fonction restauratrice au niveau cérébral, permettant aux neurones de se préparer à recevoir et traiter de nouvelles informations motrices, sensorielles et cognitives. Une seconde hypothèse serait celle de la réactivation. Celle-ci suggère que la consolidation de traces mnésiques motrices se base sur une réactivation, durant la nuit de sommeil, des régions cérébrales impliquées dans l'apprentissage moteur initial. Initialement proposée par Marr (Marr, 1971), cette hypothèse provient de différentes études électrophysiologiques menées sur des rongeurs, et utilisant des enregistrements de cellules dans la région CA1 de l'hippocampe durant et suivant des tâches de mémoire procédurale (Nadasdy, Hirase, Czurko, Csicsvari, & Buzsaki, 1999; Shen, Kudrimoti, McNaughton, & Barnes, 1998; Wilson & McNaughton, 1994; voir Sutherland & McNaughton, 2000 pour revue). Les résultats montrent que l'activation des cellules nerveuses se reproduit durant le sommeil lent profond, et suit le même ordre que celui enregistré durant l'apprentissage initial. D'autres études identiques, utilisant différentes tâches motrices, ont montré que la réactivation de la mémoire est également observée dans des régions corticales (ex : cortex moteur, somato-sensoriel et pariétal postérieur) (Hoffman & McNaughton, 2002; Qin, McNaughton, Skaggs, & Barnes, 1997), et qu'elle est plus prononcée pour les nouvelles mémoires que pour les stimuli familiers à l'animal (Ribeiro et al., 2004). D'autre part, McNaughton et son équipe (Pennartz et al., 2004) ont montré que, tout comme dans l'hippocampe, une réactivation du striatum ventral est observée durant les activités EEG lentes en sommeil après un entraînement à une tâche de labyrinthe, cette

activation s'observant surtout au niveau des sous-groupes de neurones dont l'activité est modulée à travers des oscillations brèves que l'on retrouve au niveau de l'hippocampe. Ces données suggèrent donc que la consolidation mnésique durant le sommeil dépendrait non seulement de l'hippocampe, mais aussi de la re-activation cellulaire au niveau du système sous-cortical incluant les ganglions de base. Par ailleurs, des études menées chez l'humain par Huber et coll. (Huber, Ghilardi, Massimini, & Tononi, 2004) ont montré, durant le sommeil subséquent à l'apprentissage d'une tâche d'adaptation visuo-motrice, une augmentation locale de l'activité des ondes lentes dans le cortex pariétal droit, corrélée aux gains de performances observés sur la tâche après la nuit. Enfin, des preuves appuyant cette même hypothèse viennent des études utilisant la TEP menées par Maquet et coll. sur des sujets humains (Maquet, et al., 2000; Peigneux et al., 2003). Ainsi, les auteurs ont montré, et pour la première fois, que les régions activées durant l'entraînement à une tâche de réaction sérielle (i.e. les cortex occipital et pré-moteur) étaient réactivées durant le stade REM de la nuit post-entraînement, confirmant que des mécanismes de réactivation durant le sommeil sous-tendent la consolidation d'un apprentissage moteur, et plus spécifiquement la consolidation implicite des règles grammaticales qui définissaient la séquence apprise (Peigneux, et al., 2003).

A ce jour, le rôle du sommeil dans la facilitation de la consolidation à long terme de nouvelles mémoires a été confirmé à travers une multitude d'études utilisant aussi bien des protocoles de privation de sommeil (Heuer & Klein, 2003; C. Smith & MacNeill, 1994) que des comparaisons de l'effet du sommeil à celui du simple passage de temps (Doyon, Korman, et al., 2009; Maquet, 2001; Marshall & Born, 2007; Peigneux, Laureys, Delbeuck, & Maquet, 2001; Plihal, 1997; Tononi & Cirelli, 2003,

2006; Walker, Stickgold, Alsop, Gaab, & Schlaug, 2005; voir C. Smith, 2001 et Stickgold & Walker, 2005 pour revues). Par exemple, différentes équipes ont montré que le sommeil joue un rôle important dans la consolidation de tâches de discrimination de textures visuelles (Gais, Plihal, Wagner, & Born, 2000; Karni, Tanne, Rubenstein, Askenasy, & Sagi, 1994; Stickgold, James, & Hobson, 2000), de discrimination auditive (Gaab, Paetzold, Becker, Walker, & Schlaug, 2004) ou encore d'apprentissage de paires de mots (Gais, Molle, Helms, & Born, 2002; Schabus et al., 2004). La plupart de ces études ont montré que ces diverses formes de mémoire bénéficient principalement du sommeil lent profond (Plihal, 1997; C. Smith, 2001 pour revues). Plus particulièrement, le rôle du sommeil a également été montré dans la consolidation de tâches d'apprentissage de séquences motrices (Doyon, Korman, et al., 2009; Korman, et al., 2007; Maquet, 2001; Walker, et al., 2005). Ainsi, des gains spontanés de performance ont été montrés suite à une nuit de sommeil ou à une sieste diurne dans diverses tâches d'apprentissage séquentiel (Fischer, et al., 2002; Fischer, Nitschke, Melchert, Erdmann, & Born, 2005; Korman, et al., 2007; Maquet, et al., 2000; Morin, et al., 2008; Nishida & Walker, 2007; Robertson, Pascual-Leone, & Press, 2004; Walker, Brakefield, Hobson, & Stickgold, 2003; Walker, et al., 2002; Walker et al., 2003; Walker & Stickgold, 2005), ces gains n'étant pas observés après un simple passage de temps ou suite à une privation de sommeil (Fischer, et al., 2005; Korman, et al., 2003; Robertson, et al., 2004; Stickgold, James, et al., 2000; Walker, Brakefield, Seidman, et al., 2003). Ainsi, en comparant la performance au re-test après un intervalle de sommeil ou d'éveil diurne, avec la performance à la fin de la session initiale d'acquisition d'une habileté motrice, plusieurs auteurs ont montré des gains tardifs de performance dans une tâche d'apprentissage de séquence motrice après une nuit de sommeil, aucun gain n'étant

observé en l'absence de sommeil (Debas, et al., 2010; Doyon, Korman, et al., 2009; Walker, et al., 2002). Notons que d'autres études ont montré que l'effet bénéfique du sommeil est indépendant de l'heure dans la journée à laquelle les sujets ont dormi (durant la nuit ou durant le jour), écartant ainsi l'hypothèse d'un rôle particulier du rythme circadien dans ce processus mnésique (Fischer, et al., 2002; Korman, et al., 2007; Lehericy et al., 2005; Penhune & Doyon, 2002).

Ceci étant dit, l'effet du sommeil sur la consolidation d'une séquence motrice semble dépendre de la nature même des tâches à l'étude. Par exemple, Kuriyama et al. (Kuriyama, Stickgold, & Walker, 2004) ont montré que plus la tâche utilisée était complexe, plus les gains de performance observés après le sommeil étaient élevés. D'autre part, même si des gains spontanés de performance suite au sommeil ont été mis en évidence à travers un apprentissage explicite d'une séquence de mouvements de doigts (Doyon, Korman, et al., 2009; Fischer, et al., 2002; Korman, et al., 2003; Morin, et al., 2008; Walker, et al., 2002), d'autres études utilisant un paradigme implicite ont montré des gains de performance tardifs après un simple passage de temps et en l'absence de sommeil (Press, et al., 2005; Robertson, et al., 2004). Ces résultats suggèrent donc que seules les connaissances explicites et dont le sujet a conscience dépendent du sommeil pour qu'elle soient consolidées, mais qu'un simple passage de temps peut aussi être suffisant pour la consolidation d'informations acquise de façon implicite.

2.3.3 Les stades du sommeil dans la consolidation motrice

Ayant déterminé le rôle du sommeil dans la consolidation motrice, plusieurs chercheurs ont ensuite essayé d'identifier les stades du sommeil spécifiquement en lien avec ce processus mnésique. Pour ce faire, trois types de protocoles ont principalement été utilisés : la comparaison de l'architecture du sommeil après un entraînement à une tâche motrice avec celle d'une nuit ou d'un groupe contrôle (ex : Fogel & Smith, 2006; C. Smith, Aubery, & Peters, 2004), l'étude des corrélations entre les caractéristiques de la nuit expérimentale et les gains spontanés de performance (ex : Nishida & Walker, 2007; Schabus et al., 2006; Tamaki, Matsuoka, Nittono, & Hori, 2008), et enfin l'analyse des gains de performance liés à des modifications apportées à certains stades du sommeil (Huber et al., 2007; Rasch, Gais, & Born, 2009; Rasch, Pommer, Diekelmann, & Born, 2009).

La contribution des différents états et stades du sommeil dans la consolidation mnésique est encore controversée. En effet, les résultats des études menées sur les animaux ainsi que chez les êtres humains sont partagés entre l'implication du sommeil paradoxal (Stickgold & Walker, 2007; Maquet et al., 2003; C. Smith, 1995, 1996 pour revues; Diekelmann, Wilhelm, & Born, 2009 pour revue) et l'implication du sommeil lent (Gais & Born, 2004; R. Nader, & Smith, C. , 2003; C. Smith & MacNeill, 1994) dans la consolidation d'un matériel nouvellement appris. On retrouve cette même divergence dans la vaste littérature qui s'intéresse à la relation entre les stades du sommeil et la consolidation motrice. En effet, et selon les tâches utilisées, certaines études ont montré une implication du sommeil paradoxal dans la consolidation de certains types de mémoires motrices nouvellement apprises (Fischer, et al., 2002; Fogel,

Nader, Cote, & Smith, 2007; Karni, et al., 1994; Maquet, et al., 2000; C. Smith, et al., 2004), tandis que d'autres semblent attribuer ce rôle au sommeil lent (Clemens, Fabo, & Halasz, 2006; Fogel & Smith, 2006; Morin, et al., 2008; Nishida & Walker, 2007; Walker, et al., 2002).

En ce qui concerne l'apprentissage moteur explicite, les données accumulées à ce jour suggèrent que le sommeil lent, et plus particulièrement le Stade 2, joue un rôle crucial dans le processus de consolidation motrice de ce type de tâches (Walker & Stickgold, 2005 pour revue). Ainsi, Robertson et al. (Robertson, et al., 2004) ont montré que les gains de performance différés observés après l'apprentissage d'une tâche explicite de réaction sérielle corrèlent positivement avec la quantité de sommeil lent. Par ailleurs, Fogel et al. (Fogel, Nader, et al., 2007; Fogel & Smith, 2006), ont rapporté une augmentation de la durée du Stade 2 durant la nuit après un entraînement à la tâche de poursuite rotatoire. Walker et al. (Walker, et al., 2002), quant à eux, ont montré que les gains différés de performance à une tâche explicite de séquence motrice corrélaient avec la quantité de stade 2 dans le dernier quart de la nuit.

Notons qu'à l'exception de l'étude de Fisher et al. (Fischer, et al., 2002) dans laquelle les auteurs ont montré une corrélation entre les gains spontanés de performance à une tâche d'apprentissage explicite d'une séquence motrice et la quantité de sommeil paradoxal au cours de la nuit expérimentale, les études qui montrent des corrélations avec cet état de sommeil ont testé les sujets dans une condition où ces derniers devaient apprendre une séquence probabilistique (Maquet, et al., 2000; Peigneux, et al., 2003). Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse suggérée par Smith (C. Smith, 2001): en se

basant sur une série d'expériences, l'auteur a émis l'hypothèse que le sommeil paradoxal est important pour la consolidation de tâches complexes qui nécessitent l'apprentissage de nouvelles règles et l'utilisation de stratégies cognitives pour améliorer les performances aux tâches de dessin en miroir et de la Tour de Hanoi (C. Smith, et al., 2004), tandis que le sommeil lent serait impliqué dans la consolidation d'habiletés qui se basent sur des tâches motrices simples (ex : poursuite rotatoire, bilboquet), qui ne nécessitent pas une exposition à de nouvelles règles, ni une amélioration des mouvements appris (C. Smith, et al., 2004; C. Smith & MacNeill, 1994). Fisher et al. (Fischer, et al., 2002) ont toutefois trouvé une corrélation entre la consolidation motrice et le sommeil paradoxal. Cependant, et contrairement à notre équipe (Morin, et al., 2008), les auteurs n'ont pas comparé les mesures polysomnographiques post-entraînement à des mesures de nuits enregistrées en l'absence d'un apprentissage (nuits contrôles), ce qui ne permet pas de déterminer si les corrélations rapportées étaient reliées à l'apprentissage comme tel (consolidation) ou à un simple niveau d'activité motrice généré par le sujet durant la phase d'entraînement. Enfin, en se basant sur le modèle de Doyon et Ungerleider sur l'apprentissage moteur (Doyon et al., 2002), Smith et al. (C. Smith, et al., 2004) ont suggéré que le niveau initial d'expertise atteint durant l'entraînement peut également expliquer les divergences sommeil paradoxal/sommeil lent. En effet, les auteurs ont montré que le sommeil paradoxal augmente significativement durant la nuit post-entraînement chez les sujets qui montrent un niveau d'habiletés faible à la tâche de poursuite rotatoire, mais qu'une plus grande quantité de sommeil lent est observée chez les sujets qui ont montré un niveau d'habileté élevé à la fin de l'entraînement (Peters, Smith, & Smith, 2007).

2.3.4 Les fuseaux du sommeil dans la consolidation motrice

Les études actuelles semblent par ailleurs attribuer un rôle important aux fuseaux de sommeil dans le processus de consolidation mnésique, tant pour les tâches de mémoire déclarative (Clemens, Fabo, & Halasz, 2005; Gais, et al., 2002; Schabus, et al., 2004), visuo-spatiale (Clemens, et al., 2006; Molle, Eschenko, Gais, Sara, & Born, 2009; Molle, Marshall, Gais, & Born, 2002) que procédurale (Fogel & Smith, 2006; Peters, Ray, Smith, & Smith, 2008; C. Smith, et al., 2004; Tamaki, et al., 2008; Tamaki, Matsuoka, Nittono, & Hori, 2009).

Les fuseaux sont des événements phasiques qui caractérisent le Stade 2 du sommeil lent. Il s'agit de rythmes EEG de forme fusiforme, de fréquence se situant entre 12 et 15 Hz, d'amplitude moyenne de 21 μV et dont la durée moyenne varie entre 0.25 et 1.5 secondes (Principe & Smith, 1982; Silverstein, 1975) (Figure 4).

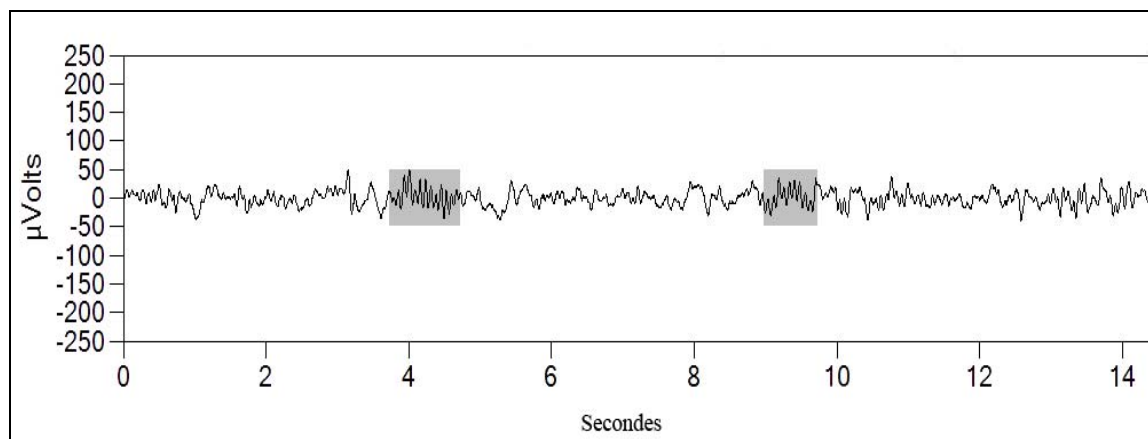


Figure 4. Fuseaux de sommeil chez l'être humain.

Ils sont stables d'une nuit à l'autre (Gaillard & Blois, 1981), mais il existe des différences inter-individuelles importantes (De Gennaro & Ferrara, 2003). Ils résultent

de la répétition de décharges des neurones GABAergiques du noyau réticulé du thalamus et se propagent à travers la boucle thalamo-corticale, entraînant une inhibition des neurones thalamo-corticaux, et occasionnant des potentiels d'action (Steriade, 2005; voir De Gennaro & Ferrara, 2003 pour revue).

Les fuseaux semblent impliqués dans le développement et l'intégrité du système nerveux central (Shinomiya, Nagata, Takahashi, & Masumura, 1999; Tanguay, Ornitz, Kaplan, & Bozzo, 1975), et pourraient rendre compte des différences inter-individuelles au niveau des habiletés cognitives générales (De Gennaro, Ferrara, Vecchio, Curcio, & Bertini, 2005; Werth, 1997). En effet, différentes études ont montré des corrélations positives entre l'activité des fuseaux durant la nuit expérimentale et les performances des sujets, tant à des tâches de mémoire qu'à des échelles d'intelligence générale (Bodizs et al., 2005; Brière, 2000; Fogel, Nader, et al., 2007; Gais, et al., 2002; R. Nader, Smith, C., 2001; Patterson, Gluck, & Mack, 1983; Schabus, 2009; Schabus, et al., 2006). Par ailleurs, les fuseaux du sommeil semblent liés à des changements synaptiques et à une potentialisation à long terme (PLT), deux phénomènes qui sont impliqués dans l'apprentissage (Steriade & Amzica, 1998; Steriade, 1999; Destexhe, Rudolph, Fellous, & Sejnowski, 2001).

Au niveau de la consolidation motrice, Fogel et Smith (Fogel & Smith, 2006; Fogel, Smith, & Cote, 2007) ont montré une augmentation de la densité des fuseaux (nbre/min) durant la nuit après l'entraînement à la tâche de poursuite rotatoire. D'autre part, notre équipe ainsi que d'autres groupes de recherche (Morin, et al., 2008; Robertson, et al., 2004; Walker, et al., 2002) ont montré des changements significatifs de

l'activité des fuseaux après un entraînement à différentes versions de l'apprentissage de séquences motrices par comparaison aux nuits contrôles, confirmant par la même occasion l'implication de ceux-ci dans le processus de consolidation. Notons enfin que plusieurs études ont rapporté des effets topographiques en lien avec la nature de la tâche utilisée. Ainsi, les résultats significatifs (corrélations ou changements des caractéristiques des fuseaux) sont observés essentiellement au niveau des dérivations proches des régions cérébrales qui sous-tendent la tâche utilisée, autant pour des tâches de mémoire déclarative (Clemens, et al., 2005) que visuo-spatiale (Clemens, et al., 2006) ou encore motrice (Nishida & Walker, 2007; Tamaki, et al., 2009).

Par ailleurs, les chercheurs essaient actuellement de distinguer entre deux types de fuseaux: les fuseaux lents (12-14 Hz) qui prédominent au sein des aires frontales, et les fuseaux rapides (14-16 Hz), davantage présents dans les régions centro-pariétales (voir De Gennaro & Ferrara, 2003 pour revue). Ces observations ont également été confirmées par Schabus et al. (Schabus, et al., 2006). Ainsi, et en utilisant l'EEG, les auteurs ont détecté plus de fuseaux lents dans les régions antérieures du cerveau, et plus de fuseaux rapides dans les régions centrales et occipitales postérieures. Plus récemment, les mêmes auteurs ont essayé d'identifier les substrats neuronaux corrélés à chacun de ces fuseaux en combinant l'EEG et l'IRMf. Ils ont décrit une augmentation d'activité BOLD corrélée aux deux types de fuseaux dans les deux thalami, le cortex cingulaire antérieur, l'insula antérieure du côté gauche et le gyrus temporal supérieur de façon bilatérale. Par ailleurs, des régions spécifiques à chaque type de fuseaux ont été identifiées : les fuseaux lents semblent plus associés à une activité du gyrus frontal supérieur droit, et les fuseaux rapides à l'activation du cortex sensori-moteur et du

cortex cingulaire médian, en plus de l'hippocampe gauche, du cortex orbito-frontal et médial préfrontal, ainsi que de l'insula antérieure (Schabus et al., 2007).

Des études récentes semblent attribuer un rôle différentiel à ces deux types de fuseaux dans l'apprentissage moteur. Par exemple, à travers deux études, Tamaki et al. ont rapporté une augmentation de l'amplitude (Tamaki, et al., 2008, 2009) et de la durée des fuseaux rapides (Tamaki, et al., 2008) durant la nuit post-entraînement à une tâche d'adaptation visuo-motrice. Dans cette dernière étude, ils ont également trouvé une corrélation entre l'activité des fuseaux rapides et l'amélioration de la performance, suggérant un rôle de ceux-ci dans l'apprentissage de ce type tâches. Par ailleurs, seul un groupe a étudié la corrélation entre les deux types de fuseaux et la consolidation d'une séquence motrice, et ce toutefois dans une nuit artificiellement altérée (Rasch, Pommer, et al., 2009). Les auteurs ont montré que la suppression pharmacologique du sommeil paradoxal augmentait les gains de performance observés suite à la consolidation de la tâche motrice, et que ces gains corrôlaient positivement avec les changements du nombre et de la densité des fuseaux rapides. Cependant, aucune étude n'a exploré les modifications pouvant subvenir dans les deux types de fuseaux durant une nuit non artificiellement altérée et subséquente à un apprentissage de séquence motrice.

2.4 Substrats neuronaux liés à l'apprentissage et la consolidation d'habiletés motrices

2.4.1 Le circuit cortico-striatal dans la consolidation motrice

Différentes structures cérébrales dont le striatum, le cervelet et les régions corticales motrices du lobe frontal et pariétal, semblent sous-tendre l'acquisition et/ou la

réention d'habiletés motrices (Karni, 1996; Ungerleider, 1995; Debas, et al., 2010; Doyon, Bellec, et al., 2009; Doyon et al., 1997; Fischer, et al., 2005; Walker, et al., 2005).

Des études anatomiques ont montré que ces structures forment deux circuits cortico-sous-corticaux : une première boucle cortico-striatale (CS) et une seconde cortico-cérébelleuse (CC) (Middleton & Strick, 1997a, 1997b; Picard & Strick, 1996), qui sont interconnectées à travers des voies thalamiques indirectes (Hoshi, Sawamura, & Tanji, 2005). La mise en évidence du rôle de ces systèmes dans l'apprentissage moteur s'appuie sur les troubles comportementaux décrits chez des patients présentant un dysfonctionnement d'origine striatale (ex : maladie de Parkinson), avec lésion du cervelet, ou avec des lésions circonscrites aux aires motrices frontales (ex. Ackermann, Daum, Schugens, & Grodd, 1996; Doyon, et al., 1997; Doyon et al., 1998; Gabrieli, Stebbins, Singh, Willingham, & Goetz, 1997; Pascual-Leone et al., 1993; Sanes, Dimitrov, & Hallett, 1990). Les études neurophysiologiques (Nudo, Milliken, Jenkins, & Merzenich, 1996; Stickgold, James, et al., 2000), ainsi que celles faites sur les rongeurs (voir White, 1997 pour revue) et les primates non-humains (Lu, Hikosaka, & Miyachi, 1998; Milak, Shimansky, Bracha, & Bloedel, 1997), semblent appuyer l'existence de ces différents rôles. De plus, les techniques d'imagerie *in vivo* du cerveau utilisant la TEP et l'IRMf confirment elles aussi le rôle fonctionnel des deux systèmes CS et CC dans l'apprentissage moteur (Aizenstein et al., 2004; Doyon, et al., 2002; Schendan, Searl, Melrose, & Stern, 2003). Par ailleurs, les études récentes utilisant des aimants de 3.0 Tesla (Schendan, et al., 2003) ainsi que les analyses du changement du signal BOLD durant les premiers stades du processus d'apprentissage suggèrent une contribution de

l'hippocampe dans l'encodage et la consolidation d'habiletés motrices (Doyon, et al., 2002; Karni, 1996; Ungerleider, 1995; Doyon, 2008; Doyon & Benali, 2005; Doyon, Penhune, & Ungerleider, 2003; Doyon J, 2002).

En 2002, Doyon et Ungerleider ont tout d'abord proposé une vue intégrative des changements fonctionnels neuronaux liés à la consolidation d'une trace mnésique motrice (Doyon J. & Ungerleider L.G., 2002). Leur modèle, qui se base principalement sur les résultats de l'imagerie, essaie par ailleurs d'expliquer certains résultats d'études menées chez les animaux et au sein de la population clinique (Hikosaka, Nakamura, Sakai, & Nakahara, 2002; Shadmehr & Brashers-Krug, 1997). Ce modèle a été mis à jour en 2005 (Doyon & Benali, 2005) (Figure 5) pour permettre de rendre compte de nouvelles données probantes sur la plasticité cérébrale fonctionnelle au sein du striatum et du cervelet durant un apprentissage de séquence motrice (Doyon, et al., 2002; Floyer-Lea & Matthews, 2005) ou une adaptation motrice (Nezafat, Shadmehr, & Holcomb, 2001), ainsi que pour expliquer les données montrant un rôle possible de l'hippocampe dans ce type de mémoire (Schendan, et al., 2003).

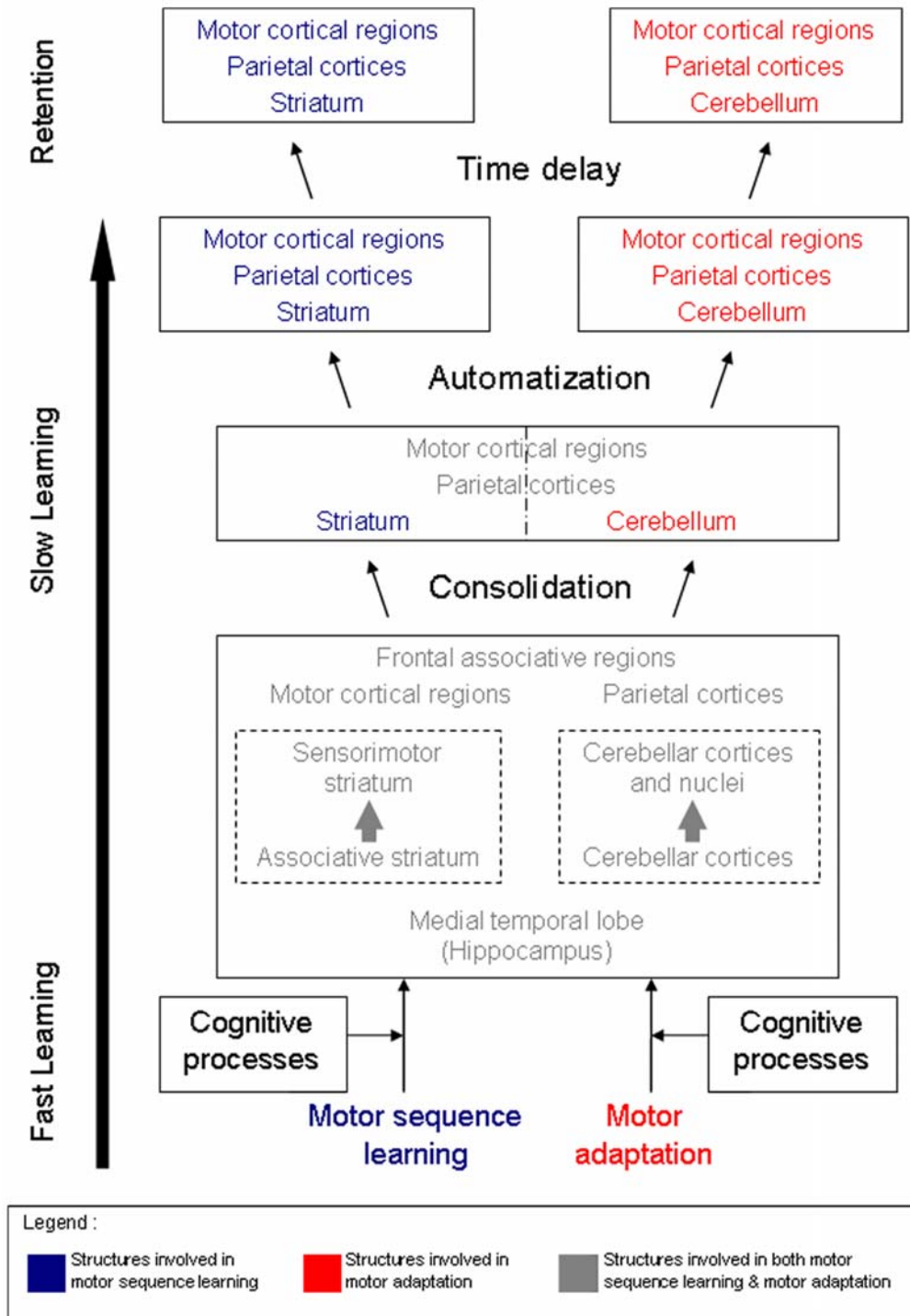


Figure 5. Modèle révisé de Doyon & Ungerleider (Doyon & Benali, 2005).

En ce qui a trait à l'apprentissage d'une séquence motrice, ce modèle suggère que les changements au niveau du système cortico-striatal dépendent de l'étape à laquelle se trouve l'apprentissage: la première étape, qui correspond à l'apprentissage rapide, recrute le striatum, le cervelet, les régions corticales motrices (ex : SMA, pre-SMA, gyrus cingulaire antérieur), et les aires préfrontales et pariétales. Les interactions fonctionnelles et dynamiques entre ces différentes structures seraient critiques à l'établissement de routines nécessaires à l'apprentissage de nouveaux comportements moteurs. Après consolidation, le sujet atteint une performance asymptotique, indiquant alors le début du processus d'automatisation de la tâche. A ce stade, l'apprentissage moteur devient alors dépendant du système cortico-striatal uniquement.

2.4.2 Substrats neuronaux et consolidation motrice nocturne

Concernant les substrats neuronaux qui sous-tendent la consolidation de séquences motrices durant la nuit, et malgré le peu de données existantes à ce sujet, la majeure partie des travaux publiés jusqu'à ce jour semblent en accord avec les prédictions se fondant sur le modèle de Doyon et coll., (Doyon, 2008; Doyon, Korman, et al., 2009; Doyon, et al., 2003; Doyon, et al., 2002). Les résultats suggèrent la contribution des ganglions de la base (notamment le striatum et le putamen en particulier) et de l'hippocampe à ce processus. Tout d'abord, et en utilisant un paradigme de réactivation avec la TEP (Tomographie par Emission de Positrons), Maquet et coll. (Maquet, et al., 2000; Peigneux, et al., 2003) ont montré que différentes régions cérébrales, incluant le noyau caudé, sont activées durant l'acquisition d'une tâche de séquences probabilistique, et que ces structures sont réactivées durant le stade REM de la nuit post-entraînement, suggérant ainsi que le striatum participe à la

consolidation de séquences de mouvements. Ensuite, d'autres données supportant l'importance du striatum dans la consolidation d'une séquence motrice proviennent de l'une de nos études récentes en IRMf (Debas, et al., 2010). Dans cette dernière, de jeunes sujets ont été répartis en deux groupes : un groupe de « nuit » et un autre de « jour ». La performance post-entraînement à une tâche d'apprentissage de séquence motrice a été évaluée et scannée 12h après un repos, incluant le sommeil ou non. Les données d'imagerie ont montré que les deux groupes ont tout d'abord présenté une activation du cortex moteur primaire (M1) et du cervelet immédiatement après la session post-entraînement. De plus, elles ont permis de mettre en évidence d'une part, l'existence d'une augmentation d'activité au niveau du striatum principalement pour le groupe de nuit, et d'autre part d'une diminution d'activité au niveau de cette même région pour le groupe de jour. Finalement, en utilisant une séquence oculomotrice implicite et l'IRMf chez de jeunes sujets, Albouy et al. (Albouy et al., 2008) ont également rapporté des résultats en accord avec cette même hypothèse. Les sujets ont été scannés durant l'entraînement initial, ainsi qu'à des intervalles spécifiques après celui-ci (30 mns, 5h et 24h). Les résultats ont montré une augmentation du signal BOLD au niveau du striatum ventral et de l'hippocampe durant la phase d'entraînement. De plus, les niveaux d'activité au sein de ces deux structures corrélaient avec le gain de performance observé après la nuit (et non pas après le jour). L'ensemble des résultats décrits ci-dessus met donc en évidence la présence possible d'une interaction entre le striatum et l'hippocampe durant le sommeil post-entraînement. Cette interaction serait nécessaire à la consolidation d'une nouvelle action séquentielle, hypothèse qui est supportée par des données neuroanatomiques (Groenewegen, Vermeulen-Van der Zee, te Kortschot, & Witter, 1987).

3. Problématique et objectifs

En résumé, les résultats rapportés jusqu'à présent confirment le rôle primordial du sommeil dans la consolidation d'une tâche d'apprentissage explicite d'une séquence motrice. De manière plus spécifique, le sommeil lent, et en particulier les fuseaux du sommeil semblent être impliqués dans ce processus.

Ceci dit, certains auteurs ont démontré l'existence de deux types de fuseaux (i.e. lents et rapides), en montrant un rôle différentiel de ceux-ci dans la consolidation de tâches d'apprentissage de séquences ou d'adaptation motrices. Cependant, en ce qui trait à la consolidation de la tâche de séquence motrice, ce rôle a été investigué uniquement au cours d'une nuit artificiellement modifiée.

Par ailleurs, l'apprentissage et la consolidation d'habiletés motrices durant le sommeil semble recruter le système cortico-striatal. Toutefois, aucune étude ne s'est intéressée à effectuer des corrélations entre les changements d'activité dans ces régions et les caractéristiques d'un sommeil subséquent à l'apprentissage moteur, notamment celles des fuseaux du sommeil.

Les objectifs de cette thèse sont donc:

- de déterminer, à travers des enregistrements polysomnographiques et des analyses corrélationnelles, le rôle différentiel des fuseaux lents et rapides dans la consolidation d'une séquence motrice au cours d'une nuit de sommeil non altérée.

- d'évaluer, à travers des analyses corrélationnelles entre les données polysomnographiques et le signal BOLD (« Blood Oxygenated Level Dependent »), les relations entre les fuseaux du sommeil et les changements neuronaux qui reflètent le processus de consolidation d'une séquence motrice suite à une nuit de sommeil.

4. Hypothèses

A travers cette étude, nous planifions de répondre aux questions suivantes :

- Est-ce que la consolidation d'une tâche d'apprentissage de séquence modifierait de façon différente les caractéristiques des fuseaux lents ou rapides ?
- Existe-t-il une corrélation entre les changements des caractéristiques des fuseaux et la consolidation motrice ?
- Est-ce qu'il existe une corrélation entre les caractéristiques des fuseaux de la nuit post-entraînement et l'activité cérébrale hémodynamique des sujets, mesurée à l'aide de l'IRMf ?

Nos hypothèses sont donc les suivantes :

- La densité des fuseaux rapides (et non lents) augmentera sur les dérivations contra-latérales au mouvement après une tâche d'apprentissage de séquence motrice (notamment F4, C4, P4 et O2).
- Le niveau d'amélioration de la performance (consolidation) dans la tâche d'apprentissage de séquence motrice corrélera avec l'augmentation de la densité des fuseaux rapides.

- Il existera une corrélation entre les gains spontanés de performance, les caractéristiques des fuseaux durant la nuit expérimentale, et les régions du système cortico-striatal activées suite à la consolidation d'une séquence motrice, en particulier le putamen.

Chapitre II : **Partie expérimentale**

Article 1: Fast and slow spindle involvement in the consolidation of a new motor sequence

Barakat, M.; Doyon, J.; Debas, K.; Vandewalle, G.; Morin, A.; Poirier, G.; Martin, N.; Lafortune, M.; Karni A.; Ungerleider L.G.; Benali H.; Carrier J.

Publié dans:
Behavioral Brain Research (2011), 217(1):117-21

Fast and slow spindle involvement in the consolidation of a new motor sequence

Barakat, M.^{1,2}; Doyon, J.¹; Debas, K.¹; Vandewalle, G.^{1,2}; Morin, A.^{1,2}; Poirier, G.²; Martin, N.^{1,2}, Lafortune, M.^{1,2}; Karni A.⁴; Ungerleider L.G.⁵; Benali H.⁶; Carrier J.^{1,2}

¹ Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle, Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montréal, QC, Canada; ² Center of Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, QC, Canada; ⁴ Laboratory for Functional Brain Imaging and Learning Research, The Brain-Behavior Center, University of Haifa, Haifa, Israel; ⁵Laboratory of Brain and Cognition, NIMH, NIH, Bethesda, MD, USA; ⁶ Unité Mixte de Recherche-S 678, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale/University of Paris 6, Centre Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Total number of pages: 22

Number of tables: 2

Number of figures: 8

References: 37

ABSTRACT

This study aimed to determine the distinct contribution of slow (11-13 Hz) and fast (13-15 Hz) spindles in the consolidation process of a motor sequence learning task (MSL). Young subjects (n=12) were trained on both a finger MSL task and a control (CTRL) condition, which were administered one week apart in a counterbalanced order. Subjects were asked to practice the MSL or CTRL task in the evening (approximately 9:00 p.m.) and their performance was retested on the same task 12 hours later (approximately 9:00 a.m.). Polysomnographic (PSG) recordings were performed during the night following training on either task, and an automatic algorithm was used to detect fast and slow spindles and to quantify their characteristics (i.e., density, amplitude, and duration). Statistical analyses revealed higher fast (but not slow) spindle density after training on the MSL than after practice of the CTRL task. The increase in fast spindle density on the MSL task correlated positively with overnight performance gains on the MSL task and with difference in performance gain between the MSL and CTRL tasks. Together, these results suggest that fast sleep spindles help activate the cerebral network involved in overnight MSL consolidation, while slow spindles do not appear to play a role in this mnemonic process.

Keywords: motor sequence learning, memory consolidation, sleep, fast sleep spindles, slow sleep spindles

INTRODUCTION

There is ample evidence that sleep contributes to the consolidation of motor memory traces (Doyon et al., 2009; Fischer, Hallschmid, Elsner, & Born, 2002; Korman et al., 2007; Robertson, Pascual-Leone, & Press, 2004; Walker, Brakefield, Hobson, & Stickgold, 2003; Walker, Brakefield, Morgan, Hobson, & Stickgold, 2002; Walker et al., 2003). Although rapid eye movement (REM) sleep is believed to be involved in the consolidation of complex procedural tasks (Rasch, Gais, & Born, 2009; Smith, Aubery, & Peters, 2004), several recent studies suggest that non-rapid eye movement (N-REM) sleep also plays a crucial role in the consolidation of an explicitly learned sequence of movements (Morin et al., 2008; Nishida & Walker, 2007; Walker, et al., 2002). N-REM sleep is characterized by different degrees of neural synchronization, from lower synchronization in lighter sleep stages (1 and 2) to higher synchronization in deeper stages (SWS). Sleep spindles are electroencephalographic (EEG) oscillations characteristic of stage 2 N-REM sleep. They consist of short (0.5 to 2.5 sec) synchronous bursts of activity between 11 and 15 Hz with a fusiform shape (waxing and waning amplitude). They originate from the cyclic inhibition of thalamo-cortical neurons. Between inhibition phases, thalamo-cortical neurons show rebound firing, which entrains cortical populations into spindle oscillations (Steriade, 2006). Sleep spindles are also thought to be related to synaptic changes and long-term potentiation, both of which are involved in learning (Rioult-Pedotti, Friedman, & Donoghue, 2000; Rosanova & Ulrich, 2005; Steriade & Timofeev, 2003). In fact, many authors have shown changes in sleep spindle characteristics after procedural learning (Fogel & Smith, 2006; Fogel, Smith, & Cote, 2007; Morin, et al., 2008; Peters, Ray, Smith, & Smith, 2008; Peters, Smith, & Smith, 2007). For example, our research group found higher

spindle density and longer spindles after motor sequence consolidation (Morin, et al., 2008). However, post-learning changes in spindles were not correlated with performance gains.

Researchers have recently distinguished between two types of spindles: slow spindles (11-13 Hz), which are more prominent in frontal regions, and fast spindles (13-15 Hz), which are more frequent in parietal areas (See (Schabus et al., 2007); (De Gennaro & Ferrara, 2003) for a review). Surprisingly, only a few studies have examined the contribution of slow and fast spindles to motor learning. One research group showed that fast (but not slow) spindles were involved in the consolidation of a visuomotor adaptation task (Tamaki, Matsuoka, Nittono, & Hori, 2008, 2009). Another group studied the relationship between the two spindle types and motor sequence learning (Rasch, Pommer, Diekelmann, & Born, 2009), showing that pharmacological REM sleep suppression increases performance gain on a sequence tapping task, and that this improved performance correlates positively with changes in the number and density of fast spindles. They concluded that REM sleep does not contribute to the consolidation of motor sequence learning, and suggested instead a possible association between fast spindles and overnight performance gain. However, they did not investigate the possibility of changes in fast versus slow spindle characteristics during an unaltered night following a motor sequence learning task.

We thus assessed the effects of motor sequence consolidation on slow and fast spindles in a counterbalanced experimental task/control study design. We looked at consolidation-induced changes in sleep features after a motor sequence learning (MSL)

task compared to a control (CTRL) task. We hypothesized that motor sequence learning consolidation would increase fast spindle density, amplitude, and duration, but not slow spindle characteristics. We also predicted that changes in fast spindle characteristics would be associated with performance gain on the finger sequence learning task.

Subjects

Fourteen healthy young subjects aged between 20 and 30 years [mean age: 24.1 ± 3.3 years; 9 women] participated in the study. To be included, subjects had to be in good health and strongly right-handed, as assessed by the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971). Subjects were excluded if they suffered from obesity (body mass index > 27), were taking medication that can affect sleep, reported sleep complaints, or presented with a psychiatric or neurological illness. All subjects had to score less than 4 on the short version of the Beck Depression Scale (Beck & Steer, 1987), and all women were tested in their follicular menstrual phase. Subjects were non-smokers and were required to be alcohol- and caffeine-free at least 12 h before each experimental session. Musicians and professional typists were excluded to avoid subjects with previous expertise on motor skills requiring fine finger dexterity. Subjects were also excluded if they worked a night shift or had taken a trans-meridian trip in the three months preceding the study. Subjects were instructed to maintain a regular sleep schedule and adhere to their regular bedtime and wake time (± 30 minutes) for seven days prior to and during the study. Compliance with this schedule was verified using sleep diaries. All subjects reported sleeping between 7 and 9 h per night, and none had any disruption of their regular sleep-wake cycle four weeks prior to participation. All subjects underwent an adaptation/screening night. Those who presented sleep disturbances such as $< 85\%$

sleep efficiency, > 30 minutes sleep latency, sleep apnea, hypopnea, or periodic leg movements (> 5 events per hour) were excluded. The study was approved by the Ethics Committee of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal. All subjects gave their written informed consent and received financial compensation for participating.

Procedure

Overall design

After the adaptation/screening night, subjects underwent two sessions at the sleep laboratory, one week apart. Both motor sequence learning (MSL) and control (CTRL) tasks were administered in a counterbalanced order across the two sessions. Subjects were asked to arrive at the laboratory by 7:00 p.m. EEG recording electrodes were applied and subjects were trained on either the MSL or CTRL task at around 9:00 p.m. (mean time: $9:28 \pm 0:49$). Subjects were retested on the respective motor task 12 hours later in the morning following a night of PSG sleep recording. Morning sessions began two hours after the subject's habitual wake time, according to their sleep diaries (mean time: $9:36 \pm 0:48$).

Polysomnographic recording

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

stages were visually scored according to standard criteria (Rechtschaffen & Kales, 1968) and modified to 20-sec epochs using an EEG layout (C3 derivation) displayed on a computer screen (Harmonie, Stellate System, Montreal, Canada). Artefacts were detected automatically and rejected from analysis. Further artefacts were eliminated by visual inspection.

For both the MSL and CTRL tasks, slow and fast spindles were detected in the left and right parasagittal electrodes (i.e., in the right and left frontal [F3 and F4], central [C3 and C4], parietal [P3 and P4], and occipital [O1 and O2] derivations) during N-REM sleep for each subject separately, using an automatic algorithm based on an adapted version of the criteria used by Molle et al. (Molle, Marshall, Gais, & Born, 2002). This automatic algorithm was used here because: a) it helps standardize spindle detection, b) it significantly decreases the time to calculate their metrics, and c) it allows for a more accurate data set. First, the raw EEG data were filtered using a band-pass finite-impulse response (FIR) filter between 11 and 12.9 Hz for slow spindles and between 13 and 14.9 Hz for fast spindles (-3 dB at filter limits). The root mean square (RMS) amplitude of the filtered signal was then calculated on 0.25 second epochs. Artefactual epochs and those corresponding to REM periods were discarded. As sleep spindle amplitudes showed high variability across subjects, a first amplitude threshold, corresponding to the 97.5th percentile of the RMS amplitude for the selected epochs, was determined in the Cz derivation of the CTRL night for each subject and for each spindle type. Individual values were used as a fixed amplitude criterion to detect spindles in the other derivations for both nights (Experimental and CTRL). Minimum spindle duration was set at 0.5 sec. The dependent variables for each derivation were spindle density (number of spindles

per minute of N-REM sleep), spindle amplitude (difference in voltage between negative peak and positive peak of the unfiltered signal expressed in μV), and duration (sec).

Behavioural paradigms

A computerized version of the sequential finger-tapping task initially developed by Karni et al. (Karni et al., 1995) was used to measure motor sequence learning. This task was chosen because it shows robust sleep-dependent consolidation effects (Korman, et al., 2007; Korman, Raz, Flash, & Karni, 2003; Walker, et al., 2002). Four numeric keys were arranged ergonomically on a standard computer keyboard (key-to-number assignment: B[1], F[2], D[3], Z[4]). Subjects were asked to repeat an explicitly known sequence of five finger movements using the left, non-dominant hand. To familiarize subjects with the procedure, the sequence (4-1-3-2-4) was displayed on a computer screen and subjects briefly practiced repeating it. Subjects received visual feedback after each response, with green and red circles indicating whether their responses were respectively “correct” or “wrong.” Once subjects had produced three consecutive correct sequences, indicating that they knew the sequence explicitly, the training session began. Training consisted of 12 blocks of 30-sec trials each. With no visual feedback, subjects had to repeat the previously memorized sequence as accurately as possible and as soon as possible after hearing a “start” signal, and to proceed until hearing a “stop” signal. Subjects were instructed that they should not correct occasional errors, and that they should continue the task without pausing. Trial blocks were separated by 30-sec rest periods, for a total duration of 12 minutes. In the retest session, subjects were required to perform five 30-sec blocks of the same sequence, with 30-sec rest periods between blocks. Again, no visual feedback was provided.

Subjects also performed a CTRL task using the same four numeric keys to control for non-specific motor activity. Unlike for the sequence task, subjects were instructed to press the response key corresponding to a number (1 to 4) displayed on the computer screen. Numbers were presented in random order. Subjects had to respond as quickly and accurately as possible using the fingers of the left (non-dominant) hand. Once the subject responded (correctly or not), the screen stimulus was replaced by the next one. Subjects did not perform a practice session prior to training. Again, the training session consisted of twelve 30-sec trials with 30-sec rest periods between trials (12 minutes duration total), and the retest comprised five 30-sec trials with 30-sec rest periods between trials.

Key-press responses were recorded for both tasks. The number of correctly typed sequences (or the number of correct responses on the CTRL task) per 30-sec trial block was calculated using a script in Matlab (Mathworks Inc., Sherborn, MA).

Statistical analysis

As the effects of sleep on motor sequence consolidation using this set of behavioural data have been published previously (see Doyon, et al., 2009; Morin, et al., 2008), only the main results associated with the question of interest (i.e., delayed performance gain = consolidation) are reported here. Performance was assessed by calculating the number of correct sequences per 30-sec block on the MSL task and the total number of correct responses per 30-sec block on the CTRL task. In order to control for inter-subject variability and to allow for a comparison between the CTRL and MSL tasks, data were normalized for each subject separately according to the averaged number of correct

sequences (or correct responses on the CTRL task) on the last three training blocks (i.e. $N_{\text{normalized}} = [N_{\text{raw}} - N_{\text{mean}}] / \text{sd}_{\text{mean}}$). To evaluate overnight performance gain, the normalized values of the final three training trials and the first three trials of the retest session were then averaged together. Paired-t tests and Cohen's D were used to evaluate the difference and effect size between training and retest. P values < .05 were considered significant.

Sleep spindle characteristics that showed abnormal distribution (Shapiro-Wilks W test) were log transformed for statistical analysis. Density, duration, and amplitude of slow and fast spindles were analyzed using 2-way ANOVAs for repeated measures (2 tasks [MSL, CTRL] X 4 derivations) in the right (F4, C4, P4, O2) and left (F3, C3, P3, O1) hemisphere. P values for repeated measures with more than two levels were adjusted for sphericity with Huynh-Feldt corrections, but original degrees of freedom are reported. Differences in main effects were assessed with Tukey's HSD post hoc tests. Simple main effects and effect size analyses were performed when significant interactions were found.

For spindle characteristics that showed significant differences between the MSL and CTRL nights (i.e., fast spindle density), absolute differences between the two nights were also computed for each subject. Pearson product-moment correlations were then calculated between differences in spindle characteristics and overnight performance gain for each task. Moreover, differences in performance gain between the CTRL and MSL tasks were computed and correlated with changes in spindle characteristics. One subject

showed no learning progress in the initial training session and was excluded from the statistical analysis. Another subject was excluded because he did not attend the second training session (CTRL task), resulting in an incomplete sleep data set. Accordingly, only data on 12 subjects were included in the analysis.

RESULTS

Behavioural Measures

Overnight gain

Average values for all blocks and for both tasks are shown in Fig. 1. When subjects were retested on the MSL and CTRL tasks after a night of sleep, performance improved spontaneously and significantly between the last three blocks of the initial training and the first three blocks of the retest session ($t_{(11)} = 3.64$, $p < .01$, $d=1.49$ for the MSL task, and $t_{(11)} = 2.71$, $p = .02$, $d=1.10$ for the CTRL task). Nevertheless, the consolidation effect on the MSL task was significantly greater than for the CTRL task ($t_{(11)} = 2.51$, $p = .03$, $d=.88$).

Polysomnographic sleep variables

As depicted in Table 1, no significant difference was found in any of the PSG parameters (i.e., sleep latency, total sleep time, sleep efficiency, and percentage of sleep stages) following training on either the MSL or CTRL task.

Changes in fast and slow sleep spindles between the Experimental and Control night

A 2-way ANOVA yielded a significant task effect on the density of fast spindles detected in the right ($F_{(1,11)} = 7.58$, $P < .05$, $\eta^2=.41$) and left ($F_{(1,11)} = 5.35$, $P < .05$,

$\eta^2=.33$) hemisphere, showing higher fast spindle density after the MSL than the CTRL task (see Fig. 2A-B). More specifically, post-hoc tests showed a significant increase in fast spindle density after practice on the MSL task on F3 ($F_{(1,11)} = 9.50$, $P < .05$, $\eta^2=.46$), C3 ($F_{(1,11)} = 5.19$, $P < .05$, $\eta^2=.32$) and P4 ($F_{(1,11)} = 8.22$, $P < .05$, $\eta^2=.43$), as well as a nearly significant increase on C4 ($F_{(1,11)} = 4.35$, $P = .06$, $\eta^2=.28$). No significant task x derivation interaction was observed for fast spindle density. By contrast, no significant task effect or task x derivation interaction were found for slow spindle density (see Figure 3A-B) or any other fast or slow spindle characteristic in either hemisphere (all $p>.2$).

Changes in fast spindle density in C4 and P4 were positively correlated with performance gain on the MSL task ($r[12]=.64$, $p=.025$ and $r[12]=.72$, $p=.008$, respectively; see Fig. 4A-B). In addition, changes in fast spindle density on P4 correlated with the performance gain differences between the MSL and CTRL task ($r[12]=.63$, $p=.029$; see Fig. 5).

Furthermore, the significant increases in fast spindle density did not correlate with performance gain on the CTRL task. However, the analysis yielded a significant derivation effect for all characteristics of slow and fast spindles ($F>5.34$, $p<.01$; all cases). Slow spindles were more prominent, longer, and of greater amplitude in more anterior derivations, whereas fast spindles were more frequent, longer, and of greater amplitude in central and parietal derivations (see Table 2 for detailed results).

DISCUSSION

The results of this study further support the role of sleep spindles in long-term potentiation and synaptic plasticity (Rioult-Pedotti, et al., 2000; Rosanova & Ulrich, 2005; Steriade & Timofeev, 2003), and corroborate the notion that these physiological characteristics of sleep contribute to the consolidation process of a procedural memory task (Fogel & Smith, 2006; Fogel, et al., 2007; Morin, et al., 2008; Peters, et al., 2008; Peters, et al., 2007). For example, they concur with the results of our previously published study (Morin, et al., 2008) that reported increased number and duration of sleep spindles in the night following training on the MSL task. They also corroborate previous studies (Fogel & Smith, 2006; Fogel, et al., 2007; Morin, et al., 2008; Peters, et al., 2008; Peters, et al., 2007), as we found a significant increase in fast but not slow spindle density during the night following an MSL task compared to a CTRL task. Importantly, overnight performance gain on the MSL task and the differences in performance gain between the MSL and CTRL tasks correlated positively with changes in fast spindle density. These results suggest that fast sleep spindles are involved in motor sequence consolidation, whereas slow spindles do not appear to be critical in this process.

It is noteworthy that the higher density of fast spindles after the MSL task cannot be explained by different durations of specific sleep stages, as the sleep architecture was similar after training on both the sequence and control tasks. Moreover, because we used a counterbalanced within-subject design, differences in fast spindle density would not be attributable to interindividual differences or a night effect. On the other hand, although both the MSL and CTRL task revealed significant overnight consolidation effect,

normalized overnight performance gains were significantly greater after training on the MSL task than after practice on the CTRL task, suggesting that the changes in fast spindles were mainly due to differences in the consolidation processes observed between the two tasks. It is possible that differences in complexity between the two tasks affected the amount of spindles generated in the night following the initial learning session (Kuriyama, Stickgold, & Walker, 2004), as well as the amount of overnight consolidation (Schmidt et al., 2006). Yet, in this study, we showed that the two phenomena are interrelated, which means that the consolidation of a more complex task (i.e., the MSL task) leads to higher changes in fast spindle density, and that the latter correlate with higher consolidation-related changes in performance.

Although the MSL task was executed with the right hand, our results showed no laterality effect, given that increases in fast spindle density were significant in both hemispheres. Nevertheless, similarly to a previous study using a visuomotor adaptation task (Tamaki, et al., 2008, 2009), our findings also suggest the presence of relative topographical specificity. In fact, significant correlations between changes in fast spindle density on the one hand and performance gain and changes in performance gain between the two tasks on the other hand were exclusive to more centrally located derivations (i.e., C4 and P4), which are closer to the primary motor and SMA brain areas than the frontal and occipital derivations. As the former brain areas are part of the corticostriatal system, which is known to be involved in MSL memory consolidation (Doyon & Benali, 2005; Fischer, Nitschke, Melchert, Erdmann, & Born, 2005; Walker, Stickgold, Alsop, Gaab, & Schlaug, 2005), our results suggest that change in fast spindle activity is related to the learning-induced brain plasticity that occurs in these brain regions. Interestingly, a recent

fMRI/EEG study in humans demonstrated that fast spindles in young subjects recruit some of these same brain areas (i.e., the SMA, the sensorimotor and mid-cingulate cortex) (Schabus, et al., 2007), which may explain why the results were specific to fast spindles.

In conclusion, our results support the notion that higher fast spindle density after MSL learning helps activate the cerebral network involved in MSL consolidation and improves sleep-dependent consolidation.

ACKNOWLEDGMENTS

Support for this research was provided by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) to JD, JC, AHT, AK, HB, and LGU, and by an FRSQ scholarship awarded to JC. The authors are grateful to Sonia Frenette and Jean Paquet for their technical assistance.

REFERENCES

- Beck, A., & Steer, R. (1987). The Beck Depression Inventory. Psychological Corporation.
- De Gennaro, L., & Ferrara, M. (2003). Sleep spindles: an overview. *Sleep Med Rev*, 7(5), 423-440.
- Doyon, J., & Benali, H. (2005). Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr Opin Neurobiol*, 15(2), 161-167.
- Doyon, J., Korman, M., Morin, A., Dostie, V., Hadj Tahar, A., Benali, H., et al. (2009). Contribution of night and day sleep vs. simple passage of time to the consolidation of motor sequence and visuomotor adaptation learning. *Exp Brain Res*, 195(1), 15-26.
- Fischer, S., Hallschmid, M., Elsner, A. L., & Born, J. (2002). Sleep forms memory for finger skills. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(18), 11987-11991.
- Fischer, S., Nitschke, M. F., Melchert, U. H., Erdmann, C., & Born, J. (2005). Motor memory consolidation in sleep shapes more effective neuronal representations. *J Neurosci*, 25(49), 11248-11255.
- Fogel, S. M., & Smith, C. T. (2006). Learning-dependent changes in sleep spindles and Stage 2 sleep. *J Sleep Res*, 15(3), 250-255.
- 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. *Behav Brain Res*, 180(1), 48-61.
- 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), 155-158.
- Korman, M., Doyon, J., Doljansky, J., Carrier, J., Dagan, Y., & Karni, A. (2007). Daytime sleep condenses the time course of motor memory consolidation. *Nat Neurosci*, 10(9), 1206-1213.
- Korman, M., Raz, N., Flash, T., & Karni, A. (2003). Multiple shifts in the representation of a motor sequence during the acquisition of skilled performance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(21), 12492-12497.
- Kuriyama, K., Stickgold, R., & Walker, M. P. (2004). Sleep-dependent learning and motor-skill complexity. *Learn Mem*, 11(6), 705-713.
- Molle, M., Marshall, L., Gais, S., & Born, J. (2002). Grouping of spindle activity during slow oscillations in human non-rapid eye movement sleep. *J Neurosci*, 22(24), 10941-10947.
- Morin, A., Doyon, J., Dostie, V., Barakat, M., Hadj Tahar, A., Korman, M., et al. (2008). Motor sequence learning increases sleep spindles and fast frequencies in post-training sleep. *Sleep*, 31(8), 1149-1156.
- Nishida, M., & Walker, M. P. (2007). Daytime naps, motor memory consolidation and regionally specific sleep spindles. *PLoS One*, 2(4), e341.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Peters, K. R., Ray, L., Smith, V., & Smith, C. (2008). Changes in the density of stage 2 sleep spindles following motor learning in young and older adults. *J Sleep Res*, 17(1), 23-33.

- Peters, K. R., Smith, V., & Smith, C. T. (2007). Changes in sleep architecture following motor learning depend on initial skill level. *J Cogn Neurosci*, *19*(5), 817-829.
- Rasch, B., Gais, S., & Born, J. (2009). Impaired off-line consolidation of motor memories after combined blockade of cholinergic receptors during REM sleep-rich sleep. *Neuropsychopharmacology*, *34*(7), 1843-1853.
- Rasch, B., Pommer, J., Diekelmann, S., & Born, J. (2009). Pharmacological REM sleep suppression paradoxically improves rather than impairs skill memory. *Nat Neurosci*, *12*(4), 396-397.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. *Brain Information Service/Brain Research Institute, Los Angeles: UCLA*.
- Riout-Pedotti, M. S., Friedman, D., & Donoghue, J. P. (2000). Learning-induced LTP in neocortex. *Science*, *290*(5491), 533-536.
- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A., & Press, D. Z. (2004). Awareness modifies the skill-learning benefits of sleep. *Curr Biol*, *14*(3), 208-212.
- Rosanova, M., & Ulrich, D. (2005). Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. *J Neurosci*, *25*(41), 9398-9405.
- Schabus, M., Dang-Vu, T. T., Albouy, G., Balteau, E., Boly, M., Carrier, J., et al. (2007). Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *104*(32), 13164-13169.
- Schmidt, C., Peigneux, P., Muto, V., Schenkel, M., Knoblauch, V., Munch, M., et al. (2006). Encoding difficulty promotes postlearning changes in sleep spindle activity during napping. *J Neurosci*, *26*(35), 8976-8982.
- Smith, C., Aubery, J., & Peters, K. (2004). Different Roles for REM and Stage2 Sleep in Motor Learning: A Proposed Model. *Psychologica Belgica*, *44*(1/2), 81-104.
- Steriade, M. (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*, *137*(4), 1087-1106.
- Steriade, M., & Timofeev, I. (2003). Neuronal plasticity in thalamocortical networks during sleep and waking oscillations. *Neuron*, *37*(4), 563-576.
- Tamaki, M., Matsuoka, T., Nittono, H., & Hori, T. (2008). Fast sleep spindle (13-15 Hz) activity correlates with sleep-dependent improvement in visuomotor performance. *Sleep*, *31*(2), 204-211.
- Tamaki, M., Matsuoka, T., Nittono, H., & Hori, T. (2009). Activation of fast sleep spindles at the premotor cortex and parietal areas contributes to motor learning: a study using sLORETA. *Clin Neurophysiol*, *120*(5), 878-886.
- Walker, M. P., Brakefield, T., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2003). Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*, *425*(6958), 616-620.
- 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), 205-211.
- Walker, M. P., Brakefield, T., Seidman, J., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2003). Sleep and the time course of motor skill learning. *Learn Mem*, *10*(4), 275-284.
- Walker, M. P., Stickgold, R., Alsop, D., Gaab, N., & Schlaug, G. (2005). Sleep-dependent motor memory plasticity in the human brain. *Neuroscience*, *133*(4), 911-917.

FIGURES LEGENDS:

Figure 1. Behavioural data: Learning curves across the training and retest sessions for the MSL (= number of correct sequences per 30-sec trial block) and CTRL tasks (= number of correct responses per 30-sec trial block). All data were normalized to the last three training blocks (i.e. $N_{\text{normalized}} = [N_{\text{raw}} - N_{\text{mean}}] / \text{sd}_{\text{mean}}$). Error bars, SEM.

Figures 2A-B. Fast spindle topography: Density of fast sleep spindles in the right and left derivations (2A and 2B respectively). Dark bars indicate the density of fast spindles following the MSL task and grey bars represent the density of fast spindles after the CTRL task. The density of fast spindles was significantly higher after the MSL task. * *: $p < .05$; * : $p = .06$

Figures 3A-B. Slow spindle topography: Density of slow sleep spindles in the right and left derivations (5A and 5B respectively). Dark bars indicate the density of fast spindles following the MSL task and grey bars represent the density of fast spindles after the CTRL task. The density of fast spindles was significantly higher after the MSL task.

Figures 4A-B. Correlations between performance gain and increase in fast spindle density after the MSL task compared to the CTRL task on C4 ($r[12] = .64$, $p = .025$) and P4 ($r[12] = .72$, $p = .008$), respectively.

Figure 5. Correlations between difference in performance gain and increase in fast spindle density after the MSL task compared to the CTRL task on P4 ($r[12]=.63$, $p=.029$).

TABLES LEGENDS:

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

Table 2. Mean (SD) of spindles characteristics on all derivations

Figure 1. Behavioural data: Learning curves across the training and retest sessions for the MSL (= number of correct sequences per 30-sec trial block) and CTRL tasks (= number of correct responses per 30-sec trial block). All data were normalized to the last three training blocks (i.e. $N_{normalized} = [N_{raw} - N_{mean}] / sd_{mean}$). Error bars, SEM

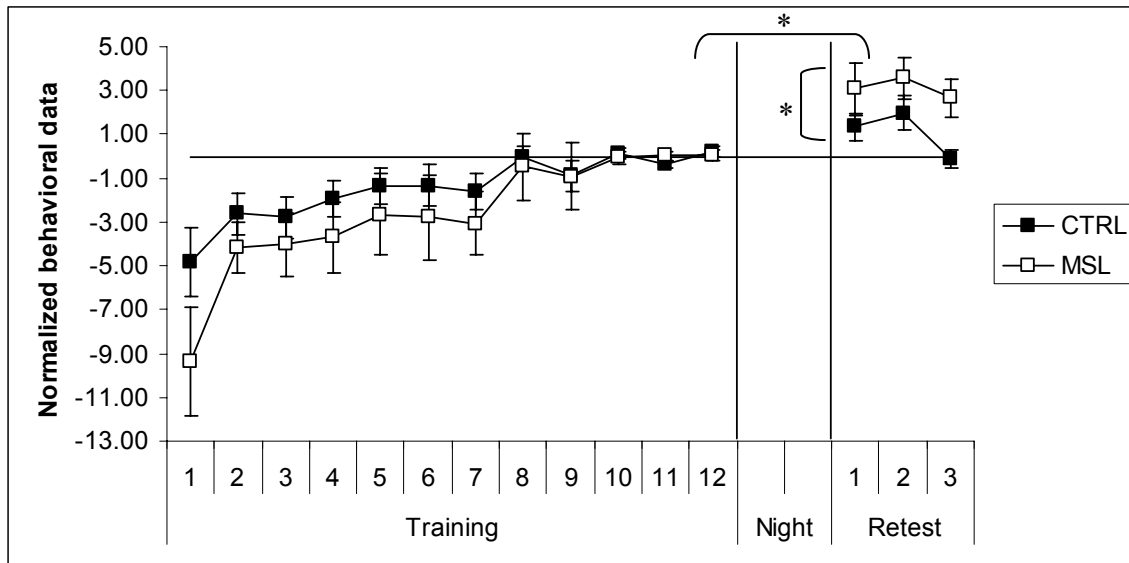


Figure 2A-B. Fast spindle topography: Density of fast sleep spindles in the right and left derivations (2A and 2B respectively). Dark bars indicate the density of fast spindles following the MSL task and grey bars represent the density of fast spindles after the CTRL task. The density of fast spindles was significantly higher after the MSL task.
**: $p < .05$; *: $p = .06$

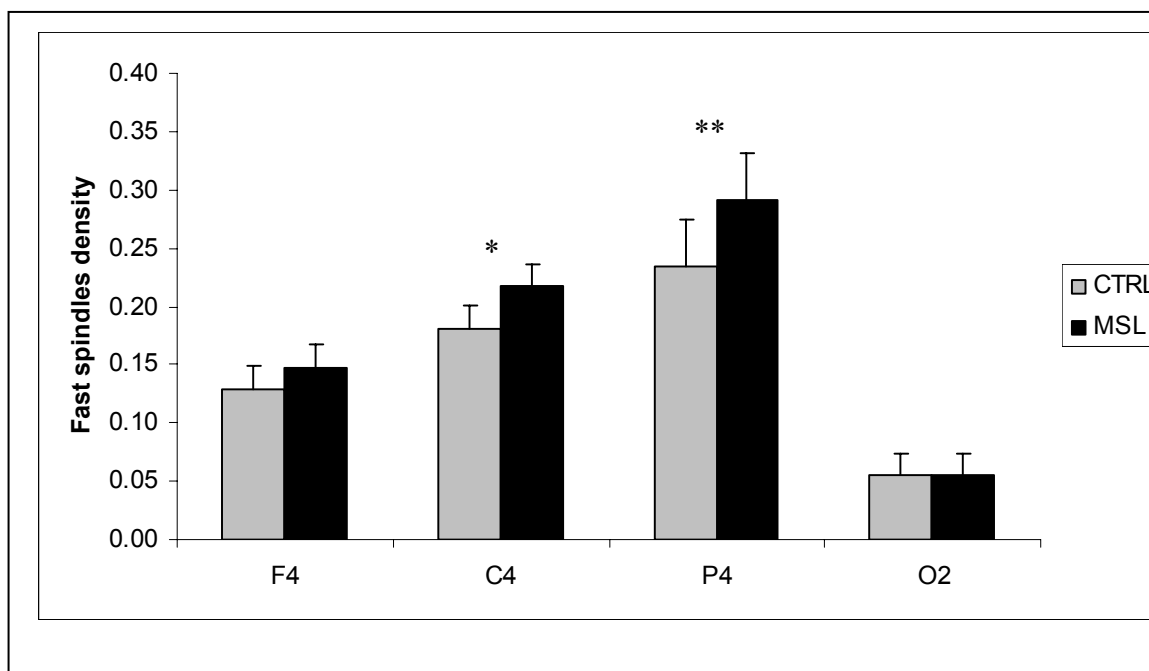


Fig.2-B

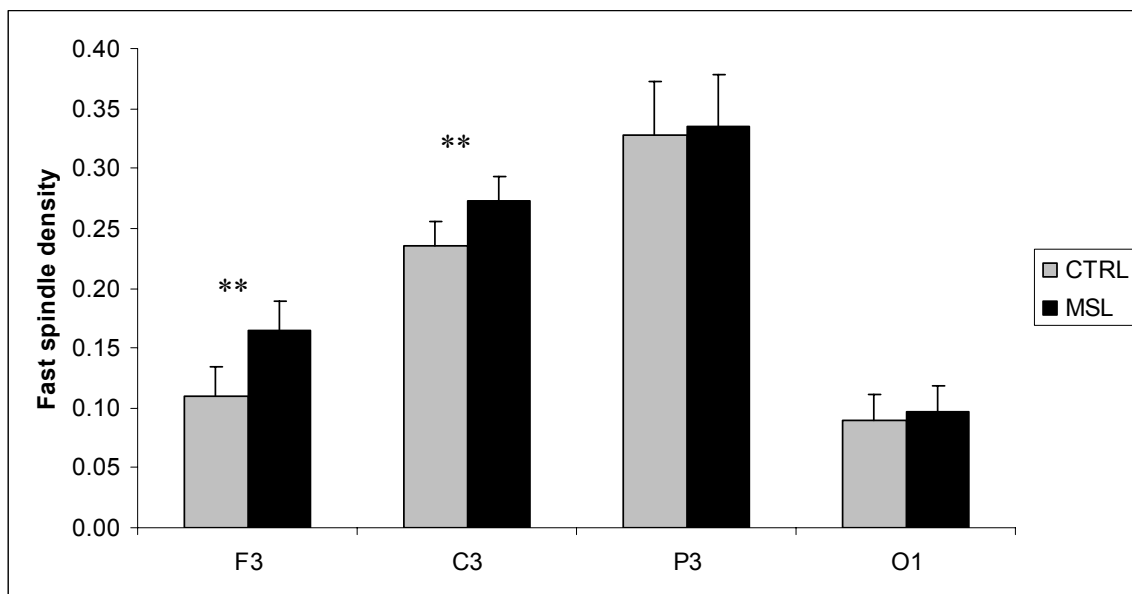


Figure 3A-B. *Slow spindle topography: Density of slow sleep spindles in the right and left derivations (5A and 5B respectively). Dark bars indicate the density of fast spindles following the MSL task and grey bars represent the density of fast spindles after the CTRL task. The density of fast spindles was significantly higher after the MSL task*

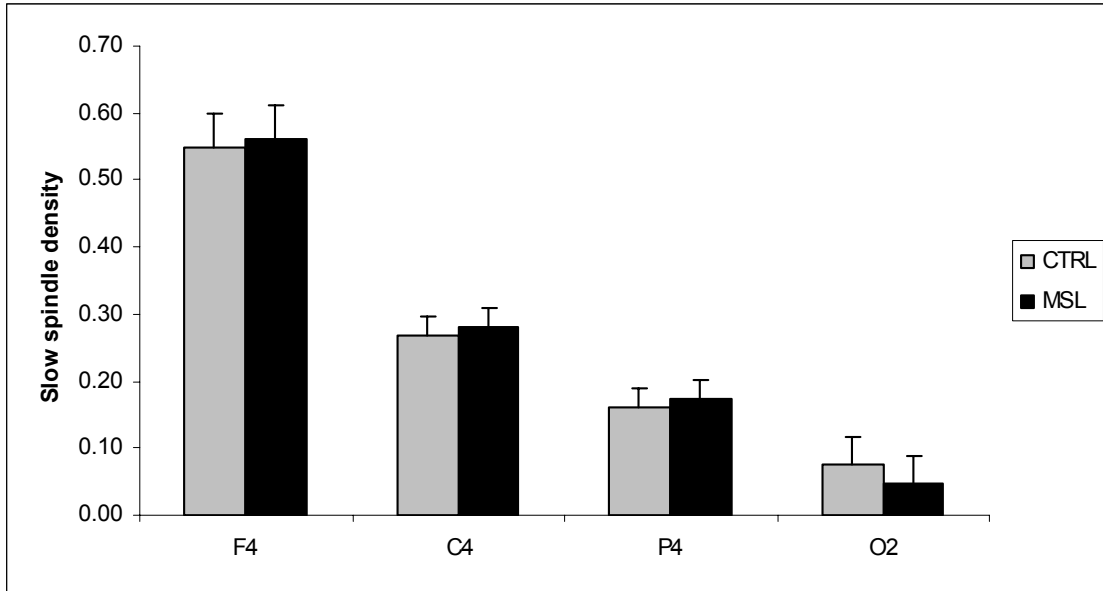


Fig. 3-B

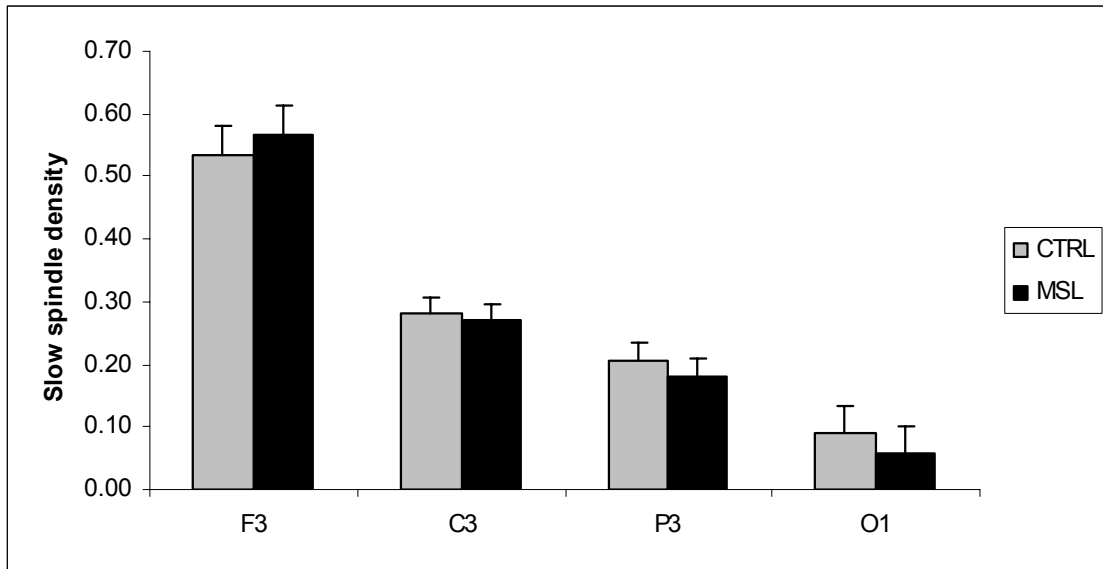


Figure 4A-B. Correlations between performance gain and increase in fast spindle density after the MSL task compared to the CTRL task on C4 ($r[12]=.64, p=.025$) and P4 ($r[12]=.72, p=.008$), respectively

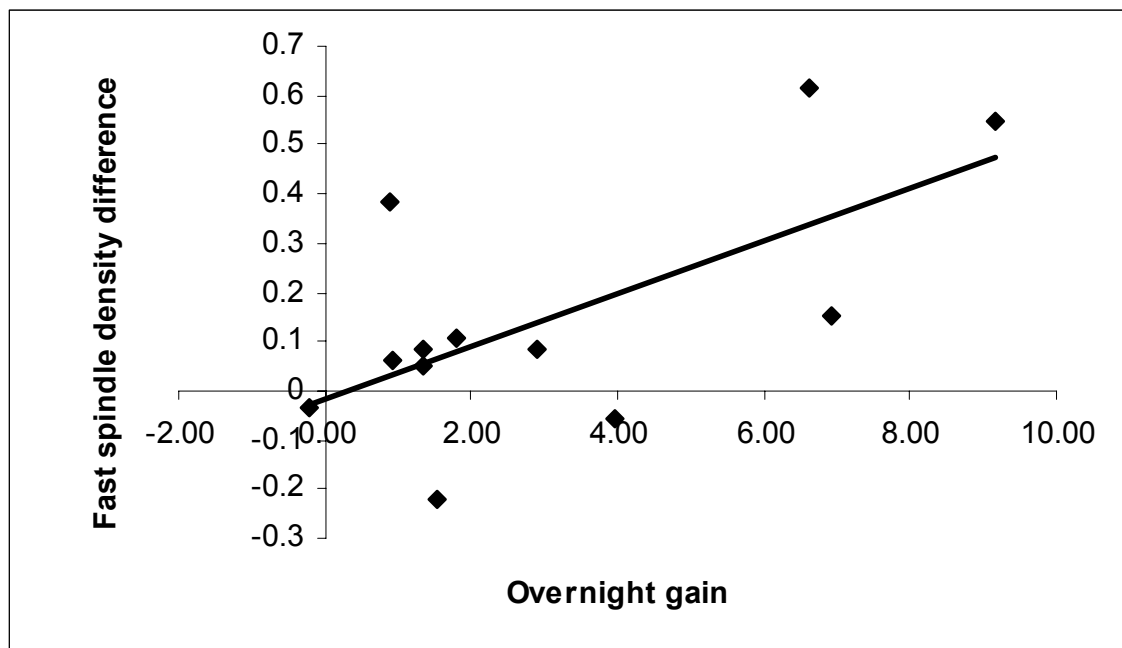


Fig.4-B

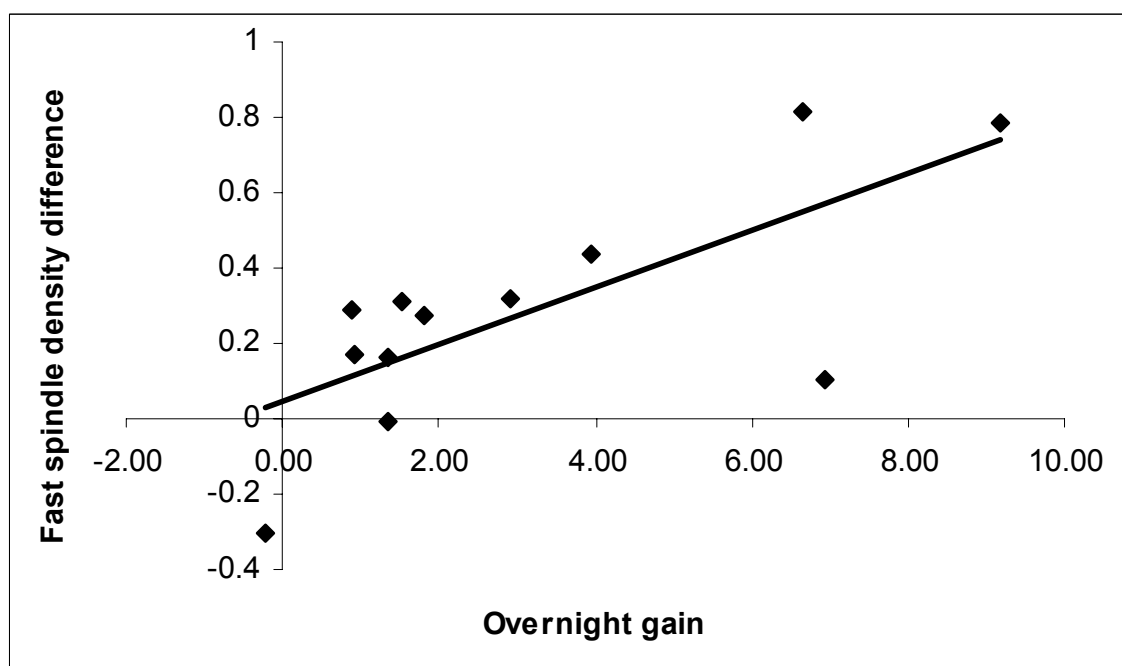


Figure 5. Correlations between difference in performance gain (*Exp. gains* – *Ctrl. gains*) and increase in fast spindle density after the MSL task compared to the CTRL task on P4 ($r[12]=.63, p=.029$).

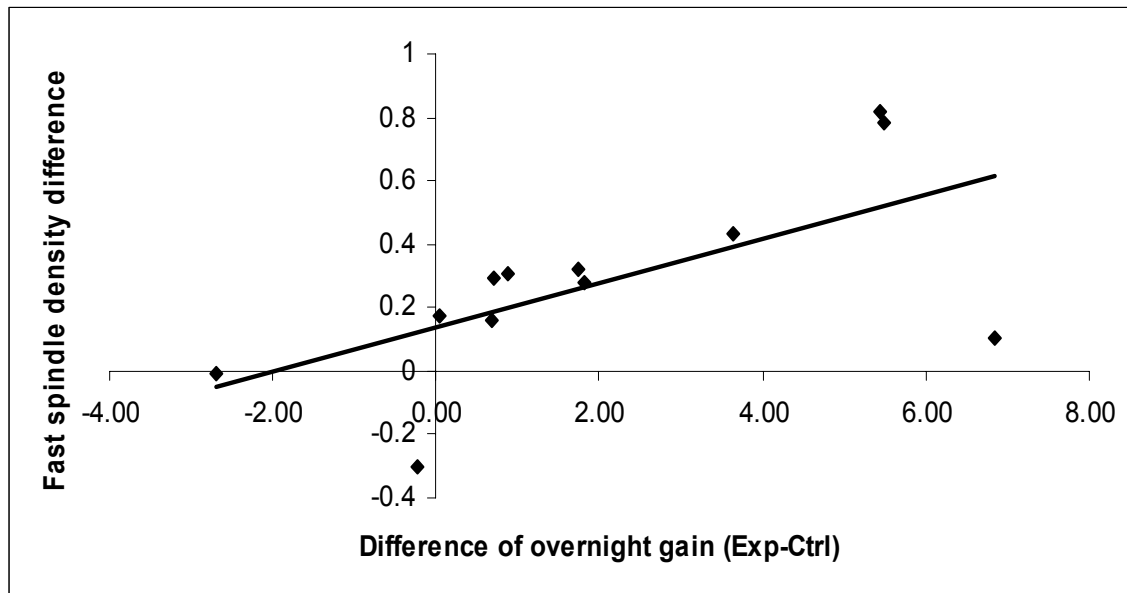


Table 1. Means (SD) of EEG sleep parameters

	After the motor sequence learning task	After the motor control task
Sleep latency (min)	9.67 (7.98)	10.97 (10.75)
Total sleep time (min)	449.34 (26.07)	444.36 (27.63)
Sleep efficiency (%)	94.17 (2.68)	93.79 (5.44)
Stage 1 (%)	5.41 (2.57)	6.55 (5.21)
Stage 2 (%)	62.21 (6.36)	61.58 (5.53)
Stage 3 (%)	7.47 (4.70)	7.28 (4.27)
Stage 4 (%)	1.28 (1.21)	1.14 (1.33)
REM sleep (%)	23.62 (4.42)	23.44 (5.74)

All P values from t-tests are non-significant for all characteristics.

Table 2. Mean (SD) of spindles characteristics on all derivations

	Slow spindles				Fast spindles			
Density (spindles/mn)	F4	2.87 (1.56)	F3	2.79 (1.46)	F4	0.39 (0.24)	F3	0.39 (0.27)
	C4	0.92 (0.38)	C3	0.92 (0.35)	C4	0.60 (0.23)	C3	0.82 (0.28)
	P4	0.50 (0.35)	P3	0.61 (0.44)	P4	0.91 (0.57)	P3	1.36 (0.72)
	O2	0.18 (0.27)	O1	0.22 (0.31)	O2	0.15 (0.19)	O1	0.26 (0.24)
Duration (sec)	F4	0.69 (0.07)	F3	0.69 (0.07)	F4	0.61 (0.03)	F3	0.62 (0.04)
	C4	0.62 (0.05)	C3	0.62 (0.04)	C4	0.63 (0.03)	C3	0.65 (0.03)
	P4	0.62 (0.06)	P3	0.64 (0.06)	P4	0.65 (0.06)	P3	0.67 (0.05)
	O2	0.61 (0.09)	O1	0.60 (0.06)	O2	0.58 (0.05)	O1	0.59 (0.05)
Amplitude (μ V)	F4	29.30 (7.44)	F3	29.15 (7.05)	F4	31.54 (8.06)	F3	31.33 (8.14)
	C4	26.62 (6.20)	C3	26.60 (5.86)	C4	31.22 (7.53)	C3	31.78 (8.07)
	P4	25.90 (5.49)	P3	26.19 (5.42)	P4	31.32 (7.12)	P3	32.19 (7.57)
	O2	26.13 (6.45)	O1	25.11 (5.21)	O2	29.80 (7.26)	O1	30.29 (7.04)

Article 2: Sleep spindles predict neural and behavioural changes in motor sequence consolidation.

**Marc Barakat; Julie Carrier; Karen Debas; Ovidiu Lungu; Gilles Vandewalle;
Stuart Fogel; Richard D. Hoge; Pierre Bellec; Avi Karni; Leslie G. Ungerleider;
Habib Benali and Julien Doyon**

Manuscrit soumis à: Human Brain Mapping (23 mai 2011)

Sleep spindles predict neural and behavioural changes in motor sequence consolidation.

Marc Barakat (1,2,3), Julie Carrier (1,2,3), Karen Debas (1,3); Ovidiu Lungu (1); Gilles Vandewalle (1,2); Stuart Fogel (1); Richard D. Hoge (1); Pierre Bellec (4); Avi Karni (5); Leslie G. Ungerleider (6); Habib Benali (7) and Julien Doyon (1,3,6,7)

¹*Functional Neuroimaging Unit, Centre de recherche de l'institut gériatrique de l'université de Montréal, Québec, Canada*

²*Center of Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montréal, Québec, Canada*

³*Centre de recherche en neuropsychologie et en cognition, Department of Psychology, University of Montreal, Montreal, Québec, Canada*

⁴*McConnell Brain Imaging Centre, Montreal Neurological Institute, McGill University, Montreal, Canada H3A2B4*

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

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

⁷*Unité Mixte de Recherche-S 678, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale/University of Paris 6, Centre Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière, Paris, France*

Short title: Sleep spindles predict motor consolidation

Total number of pages: 24
Number of figures: 5
Number of tables: 4
References: 46

ABSTRACT

The purpose of this study was to investigate the predictive function of sleep spindles in motor sequence consolidation. BOLD responses were acquired in ten young healthy subjects who were trained and scanned on an explicitly known 5-item sequence at 9:00 pm and were retested and scanned 12 hours later after a night of sleep during which polysomnographic measures were recorded. An automatic algorithm was used to detect sleep spindles and to quantify their characteristics (i.e., density, amplitude, and duration).

Analyses revealed significant positive correlations between gains in performance and the amplitude of spindles. Moreover, significant increases in BOLD signal were observed in several motor-related areas, most of which were localized in the right hemisphere, particularly in the right cortico-striatal system. Interestingly, such increases in BOLD signal also correlated positively with the amplitude of spindles at several derivations. Taken together, our results show that sleep spindles predict neural and behavioural changes in overnight motor sequence consolidation.

Keywords: motor sequence consolidation, cortico-striatal system, sleep spindles, EEG, fMRI

INTRODUCTION

In recent years, a large body of evidence has demonstrated that the consolidation of motor sequence learning (MSL), as measured through offline gains in performance on a task, is sleep-dependent (Doyon, Korman, et al., 2009; Fischer, Hallschmid, Elsner, & Born, 2002; Korman, Raz, Flash, & Karni, 2003; Walker, Brakefield, Morgan, Hobson, & Stickgold, 2002). More specifically, studies have shown that specific electroencephalographic (EEG) oscillations such as sleep spindles contribute to MSL, consolidation. Spindles consist of short (0.5 to 2.5 sec) synchronous bursts of fast EEG activity (11-15 Hz) with a fusiform shape (waxing and waning amplitude) observed during non-rapid-eye movement (N-REM) sleep. They originate from the cyclic inhibition of thalamo-cortical neurons, and they show low intra-individual variability across nights (Gaillard & Blois, 1981). Interestingly, spindles are thought to be related to synaptic changes and long-term potentiation (LTP), both involved in learning (Rioult-Pedotti, Friedman, & Donoghue, 2000; Rosanova & Ulrich, 2005; Steriade & Timofeev, 2003). Support for the role of sleep spindles in motor memory consolidation has come from two lines of evidence. Several groups of researchers including ours have reported sizeable alterations in spindle characteristics on the night following training on a procedural motor memory task (Barakat et al., 2010; Fogel & Smith, 2006; Fogel, Smith, & Cote, 2007; Morin et al., 2008; Peters, Ray, Smith, & Smith, 2008; Peters, Smith, & Smith, 2007; Tamaki, Matsuoka, Nittono, & Hori, 2008, 2009). Furthermore, one study reported positive correlations between spindle activity during sleep and subsequent overnight gains of performance on a procedural task (Tamaki, et al., 2008).

In addition, the neural correlates underlying motor sequence acquisition and sleep consolidation has been the object of much interest in recent studies. By comparing online brain activity during learning and re-testing after a night of sleep, several authors have identified task-related changes in activity in the cortico-striatal system (Debas et al., 2010; Doyon, Bellec, et al., 2009; Doyon & Benali, 2005; Doyon et al., 2002; Fischer, Nitschke, Melchert, Erdmann, & Born, 2005; Walker, Stickgold, Alsop, Gaab, & Schlaug, 2005). More specifically, and in support of this idea, our group recently reported increases in brain activity related to MSL consolidation in subjects who underwent a night of sleep as compared to others who didn't, the main differences of activity being located specifically in the globus pallidus and in the putamen ventrally (Debas, et al., 2010). Similar increases after sleep in MSL consolidation were also reported in M1 and the medial prefrontal cortex (Albouy et al., 2008; Morin, et al., 2008; Peters, et al., 2007; Walker, et al., 2005), whereas only one study described reductions in brain activity in prefrontal, premotor and M1 areas after motor sequence sleep consolidation (Fischer, et al., 2005). However, the correlations between sleep EEG (e.g., sleep spindles), offline gains in performance and changes in brain activation reflecting overnight motor sequence consolidation remain unexplored.

The aim of this study was thus to better understand the mechanisms underlying motor sequence consolidation. To do so, we carried out an fMRI study using a within-subject protocol. Participants were first scanned after training while they performed a 5-item finger-tapping task in the evening and were retested and scanned 12 hours later after a night of sleep during which polysomnographic (PSG) measures were recorded. We first evaluated correlations between N-REM sleep spindles characteristics (i.e. duration,

amplitude and density) during the post-learning night and off-line gains in performance in the MSL task. We then calculated the relationships between N-REM sleep spindle characteristics during the post-learning night, the off-line gains in performance in the MSL task, and the changes of brain activity before and after sleep that reflect motor sequence consolidation. We hypothesized that sleep spindle characteristics would predict hemodynamic changes in the cortico-striatal system, and also performance gains. Lastly, we expected to find significant inter-correlations between the two latter measures.

METHOD

Subjects:

Fifteen young healthy subjects (20 to 30 years, mean 23.0, 8 female) participated in the present study. Included subjects were right-handed as assessed by the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971), in good health, normal body mass index (< 27), medication-free, no sleep complaints, and no psychiatric or neurological illness. All subjects scored lower than 4 on the short version of the Beck Depression Scale (Beck & Steer, 1987), and all women were tested in their follicular hormonal cycle. Subjects were non-smokers, were not regular coffee or alcohol drinkers and were asked to be alcohol and caffeine-free at least 12 h before each experimental session. Subjects were excluded if they worked night shifts, were engaged in a trans-meridian trip three months preceding the study, were regular nappers or were extreme evening or morning-type individuals (assessed by Morningness-Eveningness Questionnaire from Horne & Östberg, 1976). All subjects were instructed to maintain a regular cycle of sleep (bedtime around 11:00 p.m. (+/- 1 hour) and wake-up around 7:00 (+/- 1 hour) for seven days prior to and during the study, and their compliance was verified using a sleep diary.

All subjects slept between 7 and 9 h per night, and there was no disruption of their regular sleep-wake cycle four weeks prior to their participation. Subjects underwent an adaptation/screening night in the lab with polysomnographic evaluations of their sleep. Those who presented sleep disturbances such as < 85% sleep efficiency, > 30 minutes sleep latency, sleep apnea, hypopnea, or periodic leg movements (> 5 events per hour associated with cortical arousal) were excluded. Moreover, musicians and professional typists were excluded to avoid subjects with previous expertise on sequential motor types of tasks. All subjects gave their written informed consent to participate in the study and received financial compensation for their participation. The project was approved by the “Regroupement Neuroimagerie/Québec” Ethics Committee at the Montreal Geriatric Institute.

Experimental design and behavioural paradigm:

The present study uses a subset of the behavioral and fMRI data previously published in Debas and colleagues' study (Debas, et al., 2010). Briefly, memory consolidation of motor sequence learning was measured using a within-subject design (see Figure 1), in which participants were trained and scanned using a modified version of the sequence finger-tapping task initially developed by Karni et al. (Karni et al., 1995). In this task, subjects were asked to repeat an explicitly known sequence of five finger movements (4-1-3-2-4) with their left, non-dominant hand using a MRI-compatible custom made response box. After being familiarized with the sequence and having produced it three times without making errors, participants underwent a first training session in a mock scanner. Once training was completed, subjects were then positioned supine into the MRI bore, where they had to perform the same sequence task (i.e., test session) while

being scanned using a block design. Subjects were again tested on the sequence task 12 hours later (i.e., retest session) using the same scanning protocol. Each block started with a 2.5s period of instruction where the word “Sequence” appeared in the middle of the screen. This was followed by the display of a green square indicating that subjects could start producing the known sequence as fast as possible, while making as few errors as possible. After having completed 100 finger movements (i.e., 20 sequences) per block, subjects had 15s to rest and these alternating experimental conditions were repeated 8 times during each session. The same number of blocks of practice and sequences (i.e., 8 blocks of 20 5-item sequences) was required in the training, immediate post-training (test) and delayed retest sessions in order to control for motor outputs, and the mean time per sequences (TpS) was computed for each block. Subjects were trained and scanned in the evening (9:00 p.m. approximately), and were re-scanned in the morning (9:00 a.m. approximately), following a night of sleep with polysomnographic (PSG) recordings.

Polysomnographic recordings and analysis

PSG acquisitions were carried out during sleep in all participants. EEG electrodes were applied to the subject’s head according to the International 10-20 System, using a referential montage with linked ears, right and left electrooculogram (EOG), and three chin electromyograms (EMG). Signals were recorded using a digital ambulatory sleep recorder (Vitaport-3 System; TEMEC Instruments, Kerkrade, Netherlands). EEG signals were filtered at 70 Hz (low pass) with 1-s time constant and digitized at a sampling rate of 256 Hz using commercial software (Colombus). Sleep stages were visually scored according to standard criteria (Rechtschaffen & Kales, 1968) modified to 20-sec epochs

using an EEG layout (C3 derivation) displayed on a computer screen (Harmonie, Stellate System, Montreal, Canada). Artifacts were detected automatically and rejected from the analysis. Further artifacts were also eliminated by visual inspection.

Sleep spindles were detected for each subject separately on the frontal (F3, F4, Fz), central (C3, C4, Cz), and parietal (P3, P4, Pz) derivations during N-REM sleep (stages 1-2-3 and 4) using an automatic algorithm based on an adapted version of the criteria used by Molle et al. (Molle, Marshall, Gais, & Born, 2002). The use of such an algorithm allows a more standardized approach and a more precise way to extract sleep spindles characteristics. The raw EEG data were first filtered using a band-pass finite-impulse response (FIR) filter between 11 and 14.9 Hz (-3 dB at filter limits). The RMS (Root Mean Square) amplitude of the filtered signal was then calculated by 0.25 second epochs. Artifactual epochs and those corresponding to REM periods were discarded. Then, an amplitude threshold, corresponding to the 95th percentile of the RMS amplitude for the selected epochs was determined for each derivation. Spindles with amplitude higher than this threshold and with a minimum duration of 0.5 sec were marked. Three dependent variables were calculated for each derivation: spindle density (number of spindle per minute of N-REM sleep), spindle amplitude (difference in voltage between negative peak and positive peak of unfiltered signal expressed in μV), and spindle duration (in sec).

MRI acquisition and analysis

Brain imaging data was acquired using a 3T scanner (Magnetom Trio Siemens AG, Germany), equipped with an 8-channel head coil. A high resolution anatomical T1-

weighted scan was acquired for each subject (voxel size = $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$, TR = 23ms, TE = 2.98ms, FA = 9° ; FoV $256 \times 240 \text{ mm}^2$; matrix 256×256 ; 176 slices). Functional T2*-weighted images were also acquired with a gradient echo-planar sequence sensitive to the blood oxygenation level dependent (BOLD) signal (voxel size = $3.75 \times 3.75 \times 5 \text{ mm}^3$; TR = 2.5s; TE = 30ms; FA = 90° ; FOV = $240 \times 240 \text{ mm}^2$, matrix size = 64×64 ; 28 slices).

Data were then analyzed with SPM 2 software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/>) implemented in Matlab 7 (Mathworks Inc., Sherborn, MA). Preprocessing steps included the realignment, coregistration of functional and anatomical images, slice timing correction, spatial normalization into the MNI-152 stereotactic space, and smoothing using a Gaussian Kernel of 6mm full-width at half-maximum (FWHM).

Statistics were derived based upon the general linear model. We first tested the effects of interest at an intra-individual level, using linear contrasts convolved with a standard canonical hemodynamic response function (HRF), generating statistical parametric maps. Movement parameters derived from realignment of the functional volumes were not included as this is not recommended when using a block design and manual responses (Johnstone et al., 2006). Linear contrasts estimated the main effects of the MSL task relative to its baseline, as well as the main effect of sleep (Delayed retest – Immediate post-training). These contrasts were used to investigate increases in brain activity related to MSL consolidation. Because we formulated strong *a priori* hypotheses, we used published coordinates to correct *p* values of small volumes (svc,

sphere radius = 10mm) for all regions of interest in which correction over the whole brain volume was too strict. In that case, family wise error (FWE) correction was used.

Correlation analysis

The aim of this study was to examine the relationship between sleep, behavioral and imaging data sets. First, Pearson product-moment correlations were carried out between sleep spindle characteristics (i.e. amplitude, density and duration) and percentage of performance gains in TpS between the last bloc of the delayed retest and the first bloc of the immediate post-training sessions $[(\text{TpS}_{\text{immediate post-training}} - \text{TpS}_{\text{delayed retest}}) / \text{TpS}_{\text{immediate post-training}}] \times 100$. To further assess the relationship between brain activity changes following MSL consolidation and sleep data, simple regression analyses were carried out between sleep spindle characteristics and the (Delayed retest – Immediate post-training) BOLD contrast over the whole brain. More specifically, only spindle characteristics that significantly correlated with motor gains in performance were used as predictors for the activity related to the MSL task. Finally, effects of consolidation on brain activity changes were explored through simple regression analysis using performance gains in TpS as predictors of the activity related to the MSL task. Similar to the previous contrast analysis, small volume corrections were carried out (svc, sphere radius = 10mm) using corresponding published coordinates, and family wise error (FWE) corrections.

Five subjects were excluded from all statistical analyses because of technical issues in behavioral or polysomnographic recordings. Thus, analyses using these data sets were carried out with a sample size of 10 subjects.

RESULTS

Behavioral Measures

A detailed description of the behavioral findings have been previously published (Debas, et al., 2010). These results show that subjects reached asymptotic performance at the end of the training session, and that they consolidated the motor skill after a night of sleep. More specifically, compared to their performance on the last block of the immediate post-training in the evening, subjects started off the delayed retest session in the morning with an average decrease in TpS of 112 ms (1.32 SD) (Figure 2). Furthermore, when compared to a group of subjects that were trained and re-tested 12 hours later without intervening sleep (see (Debas, et al., 2010), the night/sleep group at retest was significantly faster than the day/awake group $t(38) = 12.4, P < 0.0001$.

Polysomnographic sleep variables

PSG parameters (i.e. sleep latency, total sleep time, sleep efficiency, and percentage of sleep stages) and spindle characteristics are reported in Tables 1 and 2. All subjects included in this study had normal sleep parameters that lasted for 446.70 minutes (\pm 34.56 mns), on average.

Functional MRI Data:

The effects of sleep-dependent consolidation on the MSL task were assessed through the difference in activations between the delayed retest and immediate post-training test sessions. Because the task was performed with the left non-dominant hand, changes in activity in contralateral brain regions were expected. As predicted, significant increases in BOLD signal following sleep were found mainly in the right basal ganglia

(putamen/globus pallidus), as well as the right primary motor cortex (see Figure 3A-B). All significant results at $P_{svc} < 0.05$ are reported in Table 3.

Correlation analyses

EEG – behavioral data

We also assessed what sleep spindle characteristics during the experimental night predicted gains in performance occurring after sleep. These analyses yielded significant correlations between the decrease in TpS and spindle amplitude on F3, F4, Fz, C3, C4 and P3 derivations ($r[9]=.76$, $p=.011$; $r[10]=.73$, $p=.025$; $r[9]=.77$, $p=.015$; $r[9]=.92$, $p<.001$; $r[9]=.83$, $p=.006$; $r[9]=.67$, $p=.046$ respectively) (see Figure 4). No other significant correlations were found.

EEG- imaging data

In order to investigate whether sleep spindles predicted changes in BOLD activity in brain regions related to MSL consolidation, spindle characteristics that significantly correlated with gains in performance (i.e. amplitude values on F3, F4, Fz, C3, C4 and P3) were regressed against results from the Delayed retest – Immediate post-training fMRI contrast data. Interestingly, spindle amplitude on F3, F4, C4 and P3 correlated significantly with increased BOLD activity in the right basal ganglia, and in the right putamen/globus pallidus, in particular. Spindle amplitude at F3, F4 and C4 correlated with changes in the right primary motor cortex (see Figure 5A-B). Additional significant correlations were found between changes in BOLD activity in other motor-related brain regions and spindle amplitude at all derivations (see Table 4).

Behavioral data - imaging data

The simple regression analysis between gains of performance and BOLD activity were not significant, and thus our findings revealed only a two-way pattern of correlations (spindles/gains in performance and spindles/BOLD data).

DISCUSSION

Consistent with previous reports (Doyon, Korman, et al., 2009; Fischer, et al., 2002; Morin, et al., 2008; Walker, et al., 2002), subjects' performance on the MSL task spontaneously improved after a night of sleep. This suggests that consolidation occurred over night, and thus reaffirms once again the importance of sleep for this type of mnemonic process to take place. Importantly, the present study demonstrates significant correlations between offline improvement in MSL performance, sleep spindle characteristics and differences in cerebral activity reflecting the consolidation of a new MSL task. Our results revealed significant positive correlations between gains in performance and the amplitude of sleep spindles. Subjects with higher spindle amplitude showed greater MSL consolidation. Moreover, significant increases in BOLD signal were observed in several motor-related areas, most of which were localized in the right hemisphere particularly in the right cortico-striatal system (i.e. M1 and putamen/globus pallidus). Interestingly, such increases in BOLD signal correlated positively with the amplitude of spindles that were detected on several derivations.

Although behavioral and fMRI data were acquired at different times of day (night vs morning) preventing us from controlling for possible circadian effects, significant gains in performance on a similar sequence task have previously been shown after diurnal

sleep (Fischer, et al., 2002) or following a daytime nap (Korman et al., 2007), thus suggesting that the pattern of results described here are consistent with results from studies controlling for time-of-day effects. Moreover, prior studies have reported similar brain activity differences related to long-term motor sequence learning, even when scanning sessions took place at the same time of day (Lehericy et al., 2005; Penhune & Doyon, 2002; Walker, et al., 2005). Thus this implies that the observed differences in BOLD signal activity before and after a night of sleep are most likely due to neuronal changes related to MSL consolidation.

EEG and Behavior

The present study also revealed significant correlations between the subjects' spindle amplitude recorded during the experimental night and their offline MSL gains in performance. These results are in agreement with several previously published studies where a significant role has been attributed to sleep spindles in a diversity of procedural (Fogel & Smith, 2006; Fogel, Smith, et al., 2007; Morin, et al., 2008; Peters, et al., 2008; Peters, et al., 2007) and declarative memory consolidation paradigms (Clemens, Fabo, & Halasz, 2005; Schabus et al., 2004). Taken together, these studies corroborate the role of sleep spindles in long-term potentiation and synaptic plasticity (Rioult-Pedotti, et al., 2000; Rosanova & Ulrich, 2005; Steriade & Timofeev, 2003), and thus support the notion that such physiological characteristics contribute to motor procedural memory consolidation processes.

Given that the sequence task was executed using the left hand, correlations between spindles and performance gains were expected to be stronger in the right hemisphere.

Contrary to this hypothesis, our results did not show any lateralized effects as correlations were found with derivations on both sides of the brain (e.g., F3, F4, C3 and C4). The latter pattern of results might be due to the fact that correlations were carried out with data collected during the post-training night only, and not based on changes in spindle activity before and after practice on the motor sequence learning task (see (Barakat, et al., 2010; Tamaki, et al., 2009)). Yet, it supports the predictive role of sleep spindles during the experimental night, subjects with higher spindle amplitude in either hemisphere showing higher gains of performance in the MSL task. Finally, significant EEG/behavior correlations were mainly observed on derivations overlying different motor cortical areas (e.g., the premotor and primary motor cortices), suggesting that spindle activity during the experimental night may relate to the learning-induced brain plasticity that occurs in these brain regions.

fMRI data

Analysis of the BOLD data revealed significant increases of activity in several regions of the brain after a night of sleep, mostly in the right primary motor area (M1) and lentiform nucleus (putamen/globus pallidus). Although the protocol used here does not allow us to determine whether changes in these brain regions occurred during sleep or as a consequence of it, there is accumulating evidence that such functional changes are facilitated by a period of sleep following initial motor learning (Albouy, et al., 2008; Debas, et al., 2010; Fischer, et al., 2005). It is worth mentioning that, unlike the EEG results, BOLD activity changes were clearly lateralized, and were almost exclusive to the right brain regions, showing more functional specificity in the latter imaging technique. By showing increased neuronal activity in the lentiform nuclei following a

post-training night of sleep, and consistent with the results of previous studies, our results further confirm the critical role of the cortico-striatal system in the consolidation of a newly learned sequence of finger movements (Debas, et al., 2010; Hikosaka et al., 1999; Doyon, Bellec, et al., 2009; Doyon & Benali, 2005; Doyon, Penhune, & Ungerleider, 2003; Doyon, et al., 2002)..

EEG and fMRI data

Importantly, significant two-way correlations were observed in this study. The amplitude of sleep spindles on several derivations (F3, F4, C4 and P3) correlated with both gains in performance and significant changes of BOLD signal in the putamen of the cortico-striatal system. Not only do such correlations confirm the relation between sleep and functional brain alterations underlying motor sequence consolidation, but they also suggest that the reactivation of brain regions involved in the initial procedural learning during sleep may constitute a possible physiological mechanism responsible for creating a more stable and robust motor memory trace following training (Maquet et al., 2000). The latter hypothesis is supported by several studies in rodents (Pennartz et al., 2004) and humans (Maquet, et al., 2000; Peigneux et al., 2003), in which recorded brain activity during training on a procedural task was re-expressed during post-training sleep. Finally, our results show that subjects who had elevated spindle amplitude, also showed higher gains in performance and larger changes of activity in the cortico-striatal system. This supports a possible predictive role for sleep spindles in memory consolidation (Clemens, et al., 2005; Schabus, et al., 2004; Tamaki, et al., 2009), and is consistent with other viewpoints that consider these rhythms to be a physiological index of intelligence and a reflection of more general cognitive abilities (Bodizs et al., 2005; Brière, 2000;

Fogel, Jacob, J., Smith, C., 2001; Fogel, Nader, Cote, & Smith, 2007; Gais, Molle, Helms, & Born, 2002; Nader, 2001; Patterson, Gluck, & Mack, 1983; Schabus, 2009; Schabus et al., 2006).

Conclusion

Our results are the first direct evidence proposing a functional link between sleep spindles and both overnight gains in performance and brain correlates of motor memory consolidation of a newly acquired sequence of movements. Such findings suggest that alterations in spindle activity with age or in sleep disorders might explain some of the motor memory deficits observed in those conditions.

ACKNOWLEDGMENTS

Support for this research was provided by a grant from the Canadian Institutes of Health Research to JD, JC, AHT, AK, HB, and LGU and a FRSQ scholarship to JC. The authors are grateful to Sonia Frenette and Vo An Nguyen for their technical assistance.

REFERENCES

- Albouy, G., Sterpenich, V., Baiteau, E., Vandewalle, G., Desseilles, M., Dang-Vu, T., et al. (2008). Both the hippocampus and striatum are involved in consolidation of motor sequence memory. *Neuron*, *58*(2), 261-272.
- Barakat, M., Doyon, J., Debas, K., Vandewalle, G., Morin, A., Poirier, G., et al. (2010). Fast and slow spindle involvement in the consolidation of a new motor sequence. *Behav Brain Res*.
- Beck, A., & Steer, R. (1987). The Beck Depression Inventory. Psychological Corporation.
- Bodizs, R., Kis, T., Lazar, A. S., Havran, L., Rigo, P., Clemens, Z., et al. (2005). Prediction of general mental ability based on neural oscillation measures of sleep. *J Sleep Res*, *14*(3), 285-292.
- Brière, M., Forest, G., Lussier, I., Godbout, R. (2000). Implicit verbal recall correlates positively with EEG sleep spindle activity. *Sleep*, *23* (Suppl. 2), A219.
- Clemens, Z., Fabo, D., & Halasz, P. (2005). Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience*, *132*(2), 529-535.
- Debas, K., Carrier, J., Orban, P., Barakat, M., Lungu, O., Vandewalle, G., et al. (2010). Brain plasticity related to the consolidation of motor sequence learning and motor adaptation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *107*(41), 17839-17844.
- Doyon, J., Bellec, P., Amsel, R., Penhune, V., Monchi, O., Carrier, J., et al. (2009). Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behav Brain Res*, *199*(1), 61-75.
- Doyon, J., & Benali, H. (2005). Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr Opin Neurobiol*, *15*(2), 161-167.
- Doyon, J., Korman, M., Morin, A., Dostie, V., Hadj Tahar, A., Benali, H., et al. (2009). Contribution of night and day sleep vs. simple passage of time to the consolidation of motor sequence and visuomotor adaptation learning. *Exp Brain Res*, *195*(1), 15-26.
- 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.
- 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. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *99*(2), 1017-1022.
- Fischer, S., Hallschmid, M., Elsner, A. L., & Born, J. (2002). Sleep forms memory for finger skills. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *99*(18), 11987-11991.
- Fischer, S., Nitschke, M. F., Melchert, U. H., Erdmann, C., & Born, J. (2005). Motor memory consolidation in sleep shapes more effective neuronal representations. *J Neurosci*, *25*(49), 11248-11255.
- Fogel, S., Jacob, J., Smith, C. (2001). Increased sleep spindle activity following simple motor procedural learning in humans. *Actas de Fisiologia*, *7*, 123.
- Fogel, S. M., Nader, R., Cote, K. A., & Smith, C. T. (2007). Sleep spindles and learning potential. *Behav Neurosci*, *121*(1), 1-10.
- Fogel, S. M., & Smith, C. T. (2006). Learning-dependent changes in sleep spindles and Stage 2 sleep. *J Sleep Res*, *15*(3), 250-255.

- 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. *Behav Brain Res*, *180*(1), 48-61.
- Gaillard, J. M., & Blois, R. (1981). Spindle density in sleep of normal subjects. *Sleep*, *4*(4), 385-391.
- Gais, S., Molle, M., Helms, K., & Born, J. (2002). Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neurosci*, *22*(15), 6830-6834.
- Hikosaka, O., Nakahara, H., Rand, M. K., Sakai, K., Lu, X., Nakamura, K., et al. (1999). Parallel neural networks for learning sequential procedures. *Trends Neurosci*, *22*(10), 464-471.
- Johnstone, T., Ores Walsh, K. S., Greischar, L. L., Alexander, A. L., Fox, A. S., Davidson, R. J., et al. (2006). Motion correction and the use of motion covariates in multiple-subject fMRI analysis. *Hum Brain Mapp*, *27*(10), 779-788.
- 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), 155-158.
- Korman, M., Doyon, J., Doljansky, J., Carrier, J., Dagan, Y., & Karni, A. (2007). Daytime sleep condenses the time course of motor memory consolidation. *Nat Neurosci*, *10*(9), 1206-1213.
- Korman, M., Raz, N., Flash, T., & Karni, A. (2003). Multiple shifts in the representation of a motor sequence during the acquisition of skilled performance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *100*(21), 12492-12497.
- Lehericy, S., Benali, H., Van de Moortele, P. F., Pelegriani-Issac, M., Waechter, T., Ugurbil, K., et al. (2005). Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *102*(35), 12566-12571.
- Maquet, P., Laureys, S., Peigneux, P., Fuchs, S., Petiau, C., Phillips, C., et al. (2000). Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat Neurosci*, *3*(8), 831-836.
- Molle, M., Marshall, L., Gais, S., & Born, J. (2002). Grouping of spindle activity during slow oscillations in human non-rapid eye movement sleep. *J Neurosci*, *22*(24), 10941-10947.
- Morin, A., Doyon, J., Dostie, V., Barakat, M., Hadj Tahar, A., Korman, M., et al. (2008). Motor sequence learning increases sleep spindles and fast frequencies in post-training sleep. *Sleep*, *31*(8), 1149-1156.
- Nader, R., Smith, C. (2001). Intelligence and stage 2 sleep spindles. *Actas Fisiol*, *7*, 125.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97-113.
- Patterson, M. B., Gluck, H., & Mack, J. L. (1983). EEG activity in the 13-15 Hz band correlates with intelligence in healthy elderly women. *Int J Neurosci*, *20*(3-4), 161-171.
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Destrebecqz, A., Collette, F., Delbeuck, X., et al. (2003). Learned material content and acquisition level modulate cerebral reactivation during posttraining rapid-eye-movements sleep. *Neuroimage*, *20*(1), 125-134.

- 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.
- Pennartz, C. M., Lee, E., Verheul, J., Lipa, P., Barnes, C. A., & McNaughton, B. L. (2004). The ventral striatum in off-line processing: ensemble reactivation during sleep and modulation by hippocampal ripples. *J Neurosci*, *24*(29), 6446-6456.
- Peters, K. R., Ray, L., Smith, V., & Smith, C. (2008). Changes in the density of stage 2 sleep spindles following motor learning in young and older adults. *J Sleep Res*, *17*(1), 23-33.
- Peters, K. R., Smith, V., & Smith, C. T. (2007). Changes in sleep architecture following motor learning depend on initial skill level. *J Cogn Neurosci*, *19*(5), 817-829.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. *Brain Information Service/Brain Research Institute, Los Angeles: UCLA*.
- Riout-Pedotti, M. S., Friedman, D., & Donoghue, J. P. (2000). Learning-induced LTP in neocortex. *Science*, *290*(5491), 533-536.
- Rosanova, M., & Ulrich, D. (2005). Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. *J Neurosci*, *25*(41), 9398-9405.
- Schabus, M. (2009). Still missing some significant ingredients. *Sleep*, *32*(3), 291-293.
- Schabus, M., Gruber, G., Parapatics, S., Sauter, C., Klosch, G., Anderer, P., et al. (2004). Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation. *Sleep*, *27*(8), 1479-1485.
- Schabus, M., Hodlmoser, K., Gruber, G., Sauter, C., Anderer, P., Klosch, G., et al. (2006). Sleep spindle-related activity in the human EEG and its relation to general cognitive and learning abilities. *Eur J Neurosci*, *23*(7), 1738-1746.
- Steriade, M., & Timofeev, I. (2003). Neuronal plasticity in thalamocortical networks during sleep and waking oscillations. *Neuron*, *37*(4), 563-576.
- Tamaki, M., Matsuoka, T., Nittono, H., & Hori, T. (2008). Fast sleep spindle (13-15 Hz) activity correlates with sleep-dependent improvement in visuomotor performance. *Sleep*, *31*(2), 204-211.
- Tamaki, M., Matsuoka, T., Nittono, H., & Hori, T. (2009). Activation of fast sleep spindles at the premotor cortex and parietal areas contributes to motor learning: a study using sLORETA. *Clin Neurophysiol*, *120*(5), 878-886.
- 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), 205-211.
- Walker, M. P., Stickgold, R., Alsop, D., Gaab, N., & Schlaug, G. (2005). Sleep-dependent motor memory plasticity in the human brain. *Neuroscience*, *133*(4), 911-917.

TABLES LEGEND:

Table 1. Mean (sd) of polysomnographic sleep parameters.

Table 2. Mean (sd) of sleep spindles measures on selected derivations.

Table 3. MNI coordinates and significance scores of the brain regions showing an increase in BOLD activity for the Delayed retest – Immediate post-training contrasts.

Table 4. MNI coordinates and significance scores of the brain regions in which changes in BOLD activity correlated significantly with the amplitude of spindles.

FIGURES LEGEND:

Figure 1. Experimental design

Figure 2. Behavioural Results: Comparison of the time per sequence (TpS) on the last block of practice on Session 1 (S1-block8) and the first block of practice on Session 2 (S2-block1).

Figure 3. Statistical parametric maps revealing brain regions that showed significant changes in BOLD activity following a night of sleep. A) Right Putamen/Globus Pallidus, B) Right Primary Motor Cortex. On the right: graph depicting strength of BOLD signal in the Putamen/Globus Pallidus and Right Primary Motor Cortex during both first (S1) and second (S2) sessions.

Figure 4. Correlation between the amplitude of spindles at F4 and percentage of performance gains.

Figure 5. Brain regions showing a significant correlation between spindles amplitude at F4 and BOLD activity changes after the experimental night in the A) Right Putamen / Globus Pallidus, and B) Right Primary Motor Cortex. On the right: plot graph

depicting a positive correlation between the strength of BOLD signal (x axis) and the spindle amplitude at F4 (y axis).

Table 1. Mean (sd) of polysomnographic sleep parameters.

Sleep parameter	
Sleep latency (min)	26.67 (18.34)
Total sleep time (min)	446.70 (34.56)
Sleep efficiency (%)	95.56 (4.99)
Stage 1 (%)	4.70 (2.39)
Stage 2 (%)	60.17 (6.03)
Stage 3 (%)	7.62 (2.92)
Stage 4 (%)	3.00 (3.88)
REM sleep (%)	24.51 (2.94)

Table 2. Mean (sd) of sleep spindle measures on selected derivations

	F4	C4	P4	Fz	Cz	Pz	F3	C3	P3
Density (spindles/mn)	3.41 (0.11)	3.29 (0.15)	3.20 (0.30)	3.29 (0.1)	3.34 (0.13)	3.27 (0.20)	3.42 (0.56)	3.31 (0.46)	3.24 (0.37)
Amplitude (in μV)	35.71 (6.58)	33.55 (6.20)	32.54 (9.33)	35.30 (6.73)	44.02 (8.32)	41.98 (10.11)	34.08 (6.35)	34.16 (7.11)	34.13 (9.18)
Duration (in sec)	0.68 (0.04)	0.69 (0.05)	0.73 (0.05)	0.67 (0.03)	0.70 (0.04)	0.74 (0.05)	0.69 (0.03)	0.69 (0.04)	0.73 (0.05)

Table 3. MNI coordinates and significance scores of the brain regions showing an increase in BOLD activity for the Delayed retest – Immediate post-training contrasts.

Areas	BA	x	y	z	P _{svc}	Z
Delayed retest – Immediate post-training						
Right putamen/globus pallidus		19	-8	-5	0.01	3.36
Right Precentral Gyrus	6	34	-30	70	0.01	3.29
Right Cingulate Gyrus	24	0	-4	45	0.01	3.23
Right Cingulate Gyrus	24	4	-11	40	0.02	3.13
Right Ventro-lateral Pre-frontal Gyrus	47	41	19	0	0.02	3.22
Right Temporal Pole	22	60	11	5	0.02	3.10
Left Postcentral Gyrus	40	-56	-23	20	0.02	3.13

Brain activations that remained significant after correction over a small volume of interest (svc) are reported here. All results are significant at $p < 0.001$ uncorrected. BA: Broadman area.

Table 4. MNI coordinates and significance scores of the brain regions in which changes in BOLD activity correlated significantly with the amplitude of spindles

Areas	BA	x	y	z	P _{svc}	Z
Delayed retest – Immediate post-training						
F3						
Right Putamen/Globus Pallidus		19	-8	-5	0.03	2.97
Right Precentral Gyrus	6	30	-23	70	0.02	2.82
Right Postcentral Gyrus	5	41	-45	65	0.03	2.98
Right Supra-Marginal Gyrus	40	49	-60	50	0.04	2.85
Right Inferior Frontal Gyrus	47	45	38	-15	0.05	2.79
Left Postcentral Gyrus	3	-26	-30	75	0.03	3.07
Left Postcentral Gyrus	1-3	-45	-30	65	0.05	2.72
Left Cerebellum (Lobule 9)		-15	-49	-10	0.03	2.99
F4						
Right Putamen/Globus Pallidus		19	-8	-5	0.03	3.01
Right Precentral Gyrus	6	30	-23	70	0.03	2.98
Right Postcentral Gyrus	5	41	-45	65	0.03	3.06
Right Inferior Frontal Gyrus	40	49	38	-15	0.05	2.79
Right Temporal Pole	22	56	8	0	0.04	2.80
Left Middle Temporal Gyrus	21	-68	-41	0	0.03	2.86
Left Postcentral Gyrus	5	-38	-45	65	0.03	2.92
Left Postcentral Gyrus	3	-26	-30	75	0.02	3.21
Left Superior Frontal Gyrus	10	-22	56	0	0.05	2.77
Left Cerebellum (Lobule 9)		-11	-49	-10	0.04	2.88
Fz						
Right Inferior Frontal Gyrus	47	45	38	-15	0.05	2.73
Left Postcentral Gyrus	3	-26	-30	75	0.04	2.82
C3						
Right Inferior Frontal Gyrus	47	45	38	-15	0.05	2.71
Left Postcentral Gyrus	3	-26	-30	75	0.04	2.81
C4						
Right Putamen/globus pallidus		19	-8	-5	0.05	2.70
Right Precentral Gyrus	6	30	-23	70	0.05	2.71
Right Postcentral Gyrus	5	41	-45	65	0.05	2.74
Right Inferior Frontal Gyrus	47	45	38	-15	0.04	2.78
Left Postcentral Gyrus	3	-26	-30	75	0.03	2.94
P3						
Right Putamen/globus pallidus		19	-8	-5	0.05	2.69
Right Postcentral Gyrus	5-7	15	-45	75	0.05	2.72
Right Postcentral Gyrus	5	41	-45	65	0.04	2.80
Right Inferior Frontal Gyrus	47	45	38	-15	0.04	2.86
Left Middle Temporal Gyrus	21	-68	-41	0	0.03	2.80
Left Postcentral Gyrus	5	-38	-45	65	0.05	2.74
Left Postcentral Gyrus	3	-26	-30	75	0.03	3.03
Left Cerebellum (Lobule 9)		-11	-49	-10	0.05	2.74

Brain activations that remained significant after correction over a small volume of interest (svc) are reported here. All results are significant at $p < 0.005$ uncorrected.

Figure 1. *Experimental design*

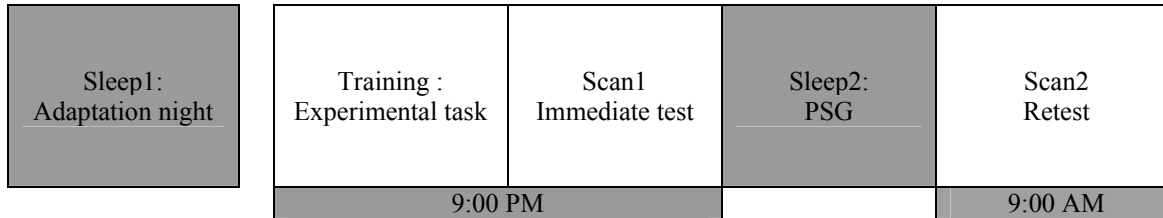


Figure 2. *Behavioural Results: Comparison of the time per sequence (TpS) on the last block of practice on Session 1 (S1-block8) and the first block of practice on Session 2 (S2-block1).*

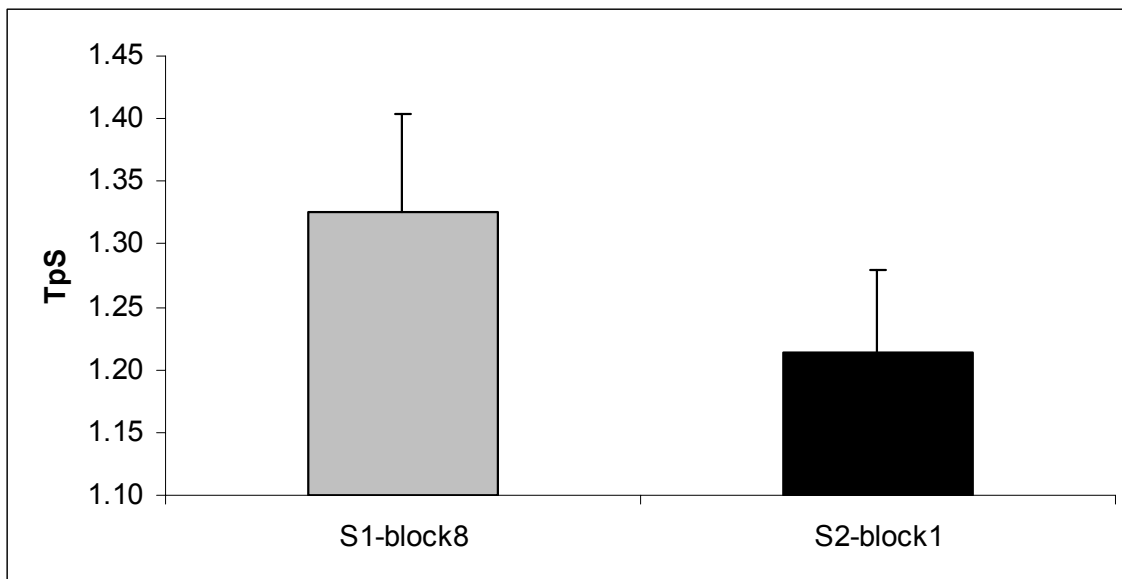


Figure 3. Statistical parametric maps revealing brain regions that showed significant changes in BOLD activity following a night of sleep. A) Right Putamen/Globus Pallidus, B) Right Primary Motor Cortex. On the right: graph depicting strength of BOLD signal in the Putamen/Globus Pallidus and Right Primary Motor Cortex during both first (S1) and second (S2) sessions.

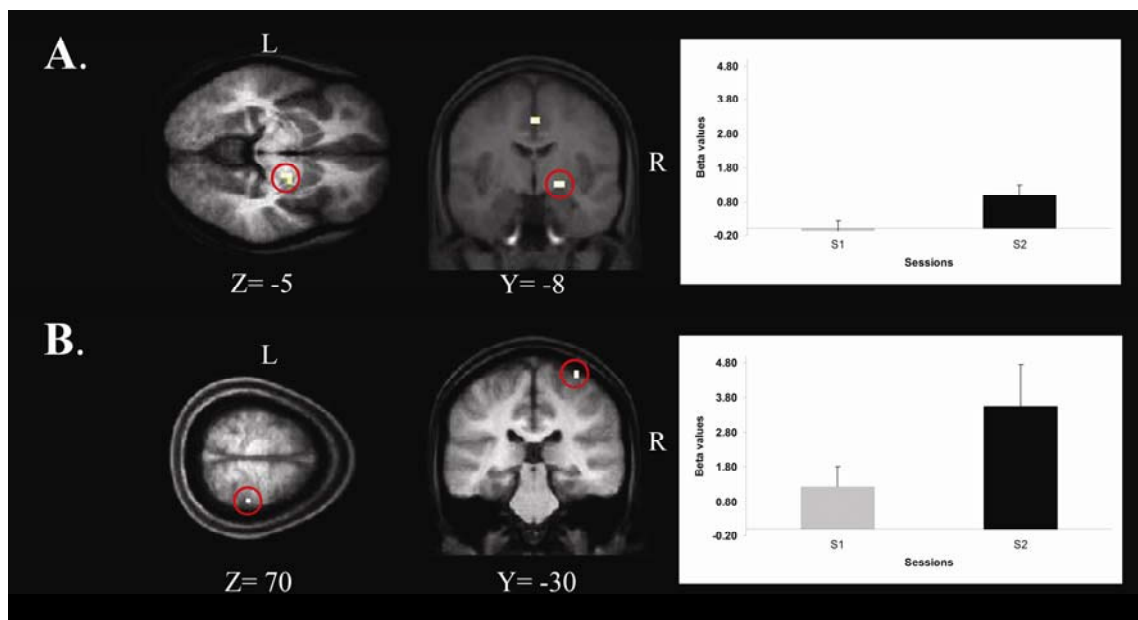


Figure 4. Correlation between the amplitude of spindles at F4 and percentage of performance gains.

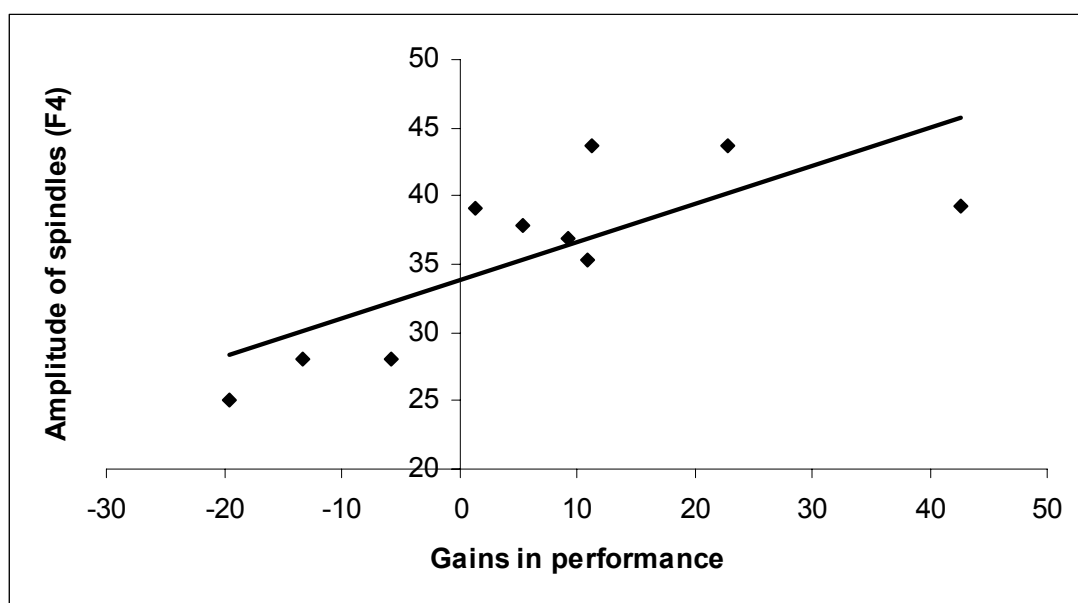
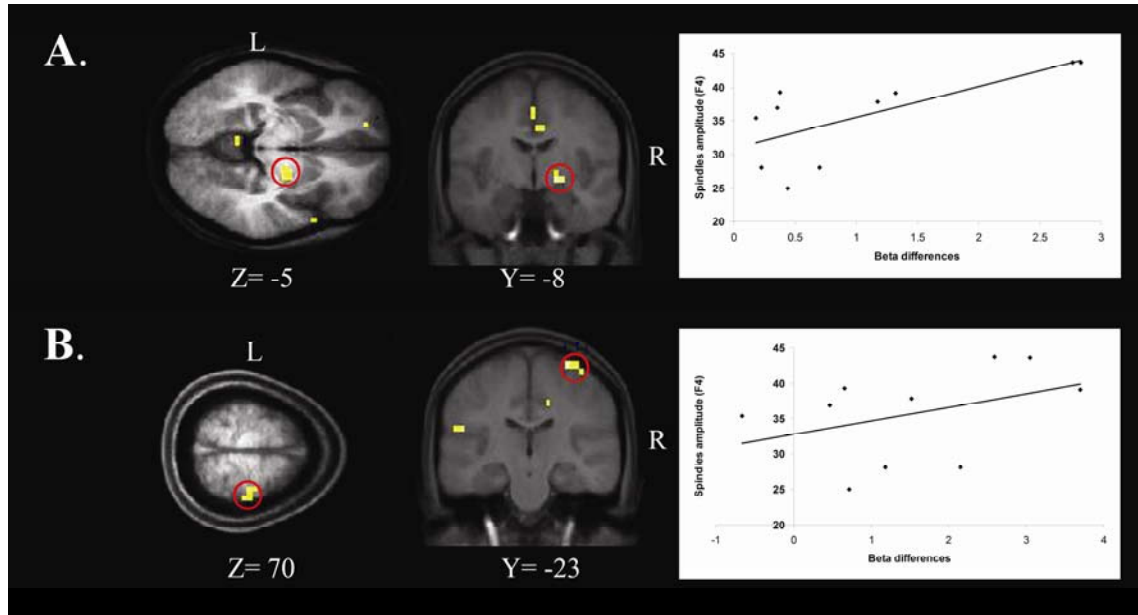


Figure 5. Brain regions showing a significant correlation between spindle amplitude at F4 and BOLD activity changes after the experimental night in the A) Right Putamen / Globus Pallidus, and B) Right Primary Motor Cortex. On the right: plot graph depicting a positive correlation between the strength of BOLD signal (x axis) and the spindle amplitude at F4 (y axis).



Chapitre III :

Conclusion générale

L'objectif de ce travail était de mieux comprendre l'implication du sommeil dans la consolidation d'habiletés motrices. Cette implication a largement été investiguée dans la littérature, les résultats des différentes études ne montrant pas de consensus clair. Ces disparités semblent cependant liées aux différences entre les protocoles ainsi qu'entre les types de tâches utilisées. Dans le cadre de notre étude, nous avons donc choisi d'explorer le rôle du sommeil dans la consolidation d'une séquence motrice apprise de manière explicite. Plusieurs équipes, incluant la notre, avaient déjà montré le rôle bénéfique du sommeil dans la consolidation de ce type de tâches, soit en comparant l'effet du sommeil à un simple passage de temps (Debas, et al., 2010; Doyon, Korman, et al., 2009; Korman, et al., 2003), soit en analysant les changements apportés à la nuit expérimentale par comparaison à une nuit contrôle (Fischer, et al., 2002; Morin, et al., 2008; Walker, et al., 2002). Plus particulièrement, des rythmes spécifiques du sommeil lent, appelés fuseaux du sommeil, semblent être l'un des principaux éléments impliqués dans le processus de consolidation durant la nuit. En effet, utilisant une partie des données de cette étude (Morin, et al., 2008), notre équipe avait montré des changements significatifs des caractéristiques des fuseaux durant la nuit suivant l'apprentissage de la tâche motrice. Cependant, ces fuseaux avaient été détectés visuellement en raison de l'absence de détecteurs automatisés au moment de l'analyse. Aujourd'hui, avec l'avènement de ces détecteurs, nous avons réussi à détecter les fuseaux de façon plus standardisée, ce qui nous a également permis de spécifier différentes caractéristiques de ces événements, ainsi que de les diviser en 2 types (lents et rapides) pour mieux cerner l'implication spécifique de l'un ou l'autre de ces types de fuseaux dans la consolidation motrice. De plus, l'ajout d'une autre technique d'imagerie cérébrale, à savoir l'IRMf, à notre second protocole nous a permis d'apporter encore plus de précisions quant aux

régions cérébrales en lien avec ce processus mnésique, et d'établir par la suite des corrélations entre celles-ci, la consolidation motrice et les fuseaux de sommeil.

1. Résumé et discussion des principaux résultats

Dans le but de répondre à nos questions de recherche, nous avons donc mené deux études, la première utilisant un protocole comportemental et un enregistrement polysomnographique, et la seconde ajoutant l'IRMf à ces deux types d'enregistrements.

La première étude consistait en un protocole contrebalancé, dans lequel les sujets ont été entraînés soit à une tâche d'apprentissage explicite d'une séquence motrice soit à une tâche contrôle à une semaine de différence. Les sujets étaient entraînés à l'exécution de l'une ou l'autre des 2 tâches le soir (vers 9h pm), puis re-testés 12 heures plus tard (vers 9h am) après une nuit de sommeil, durant laquelle des enregistrements polysomnographiques ont été effectués. Par la suite, un algorithme nous a permis de détecter les 2 types de fuseaux (lents et rapides) en précisant leurs principales caractéristiques (amplitude, durée et densité).

Les résultats des analyses statistiques ont montré une augmentation bilatérale de la densité des fuseaux rapides durant la nuit suivant l'apprentissage moteur, aucun changement significatif n'étant observé au niveau du reste des caractéristiques de ces fuseaux, ni au niveau des caractéristiques des fuseaux lents. De manière générale, ces résultats confirment le rôle des fuseaux dans la consolidation d'habiletés motrices (Fogel & Smith, 2006; Morin, et al., 2008; Peters, et al., 2008; Peters, et al., 2007), et plus

spécifiquement le rôle des fuseaux rapides dans la consolidation d'une séquence motrice apprise de manière explicite. Par ailleurs, et conformément à nos attentes, nos résultats ont montré que les corrélations entre les changements de densité des fuseaux rapides et les gains de performance sont uniquement observés au niveau des dérivations centrales droites (i.e C4 et P4), celles-ci étant contra-latérales à la main entraînée et se trouvant à proximité de la composante corticale du système cortico-striatal.

Il est vrai qu'une étude antérieure avait exploré l'implication des fuseaux rapides dans la consolidation d'une séquence motrice (Rasch, Pommer, et al., 2009). Tout comme notre étude, les résultats de celle-ci ont montré une corrélation entre les changements des caractéristiques des fuseaux rapides et les gains de performance. Cependant, et contrairement à notre étude qui utilise des nuits non altérées, l'étude de Rasch (2009) analyse des nuits pharmacologiquement modifiées, empêchant toute généralisation des conclusions auxquelles les auteurs sont arrivés. Par ailleurs, les analyses antérieures menées sur ces mêmes enregistrements (Morin, et al., 2008), n'avaient pas montré de corrélations significatives entre l'augmentation de la densité des fuseaux et les gains de performance, allant ainsi à l'encontre des résultats de différentes autres études (Fischer, et al., 2002; Robertson, et al., 2004; Walker, et al., 2002). En séparant les fuseaux en 2 types, nos résultats ont permis de retrouver ces corrélations uniquement pour les fuseaux rapides, suggérant ainsi une certaine spécificité de ces derniers dans la consolidation d'une tâche de séquence motrice apprise de manière explicite.

L'objectif de notre seconde étude était de mieux comprendre la relation entre la consolidation motrice et les activités neuronales qui la sous-tendent d'une part, et les caractéristiques du sommeil post-apprentissage d'autre part. Des sujets ont donc été entraînés à la tâche d'apprentissage de séquences de manière explicite, suite à laquelle ils ont été scannés (IRMf 3T) tout en exécutant la tâche apprise. Un enregistrement polysomnographique a par la suite été effectué durant la nuit de sommeil subséquente, et les sujets ont été re-testés et re-scannés le second jour au matin, donc 12 heures après l'apprentissage initial. Encore une fois, un algorithme a été utilisé pour détecter les fuseaux du sommeil.

Tout d'abord, les résultats de cette seconde étude confirment le rôle du système cortico-striatal dans la consolidation d'une séquence motrice. Ainsi, la comparaison entre l'imagerie en fin d'apprentissage (= avant la consolidation) et celle en début du retest (= après la consolidation) met en évidence des changements au niveau de ce système, et en particulier au niveau du putamen contra-latéral à la main utilisée lors de l'exécution de la tâche. Toutefois, nos résultats d'imagerie n'ont pas montré de changements significatifs au niveau de l'hippocampe suite à la consolidation motrice. Plusieurs auteurs ont attribué un rôle important à cette structure dans l'apprentissage séquentiel spatial (Chiba, Kesner, & Reynolds, 1994; Kesner & Novak, 1982) et non spatial (Agster, Fortin, & Eichenbaum, 2002; Fortin, Agster, & Eichenbaum, 2002; Kesner, Gilbert, & Barua, 2002) chez les rongeurs. Par ailleurs, ce rôle a été montré plus récemment chez des sujets lors d'apprentissage de séquences motrices (Albouy & Maquet, 2008; Fletcher et al., 2005; Schendan, et al., 2003). Toutefois, et malgré le fait que l'hippocampe semble jouer un rôle principalement lors de la phase d'apprentissage,

deux théories essaient de définir son rôle dans la consolidation : la théorie de la consolidation et la théorie des traces multiples. Selon la première, l'hippocampe servirait au stockage temporaire de l'information et jouerait un rôle dans la transformation de celle-ci sous une forme plus permanente dans le néocortex. Avec le temps, la trace mnésique devient plus robuste et dépendrait alors plutôt des circuits corticaux. La seconde théorie stipule que l'encodage, la consolidation et la récupération de l'information dépendraient à la fois du néocortex et de l'hippocampe, ce dernier étant nécessaire au rappel des mémoires anciennes ayant des composantes spatiales et contextuelles (Nadel & Moscovitch, 1997). Nos résultats, impliquant le système cortico-striatal dans la consolidation motrice, rejoignent ceux de plusieurs autres études (Doyon, Bellec, et al., 2009; Doyon, et al., 1997; Karni, 1996; Ungerleider, 1995 ; Debas, et al., 2010; Fischer, et al., 2005; Walker, et al., 2005), mais semblent aller à l'encontre des hypothèses attribuant un rôle à l'hippocampe dans ce processus mnésique. Toutefois, tout comme pour notre étude, la plupart des protocoles utilisés pour explorer la consolidation motrice comparent l'activité cérébrale avant et après la consolidation, ce qui empêche d'exclure l'implication de l'hippocampe dans les premiers moments de ce processus. Le meilleur moyen pour s'assurer du rôle de cette structure cérébrale serait donc de faire des acquisitions en IRMf durant la consolidation.

L'une des faiblesses de cette seconde étude relève du fait que le test et le retest ont été effectués à différents moments de la journée, empêchant ainsi la neutralisation de l'effet confondant des rythmes circadiens. Ceux-ci sont des rythmes biologiques endogènes, d'une durée de 24 heures en moyenne, et qui régissent notre cycle d'éveil-sommeil. Plusieurs études ont montré un effet significatif de ces rythmes sur les

performances de sujets effectuant différents types de tâches, tel que l'apprentissage de séquences (Cajochen et al., 2004; voir Carrier & Monk, 2000 pour revue), ainsi que sur les fuseaux du sommeil (Hnoblauch, 2003; Wei, Riel, Czeisler, & Dijk, 1999). Toutefois, il est important de signaler que des activations cérébrales, identiques à celles rapportées dans notre seconde étude suite à la consolidation motrice, ont été décrites dans des études contrôlant pour ces rythmes (Lehericy, et al., 2005; Penhune & Doyon, 2002; Walker, et al., 2005), confirmant par là-même la validité de nos résultats. Ceci étant dit, les effets circadiens restent un facteur qu'il serait important de contrôler, d'où l'avènement des études utilisant des protocoles comparant les effets de privation ou non de sommeil suite à l'apprentissage initial ou encore des protocoles employant des siestes plutôt que des nuits de sommeil dans les études sur la consolidation motrice (ex: Korman, et al., 2007).

Les analyses corrélationnelles entre les enregistrements comportementaux, polysomnographiques et d'IRMf, nous ont permis de mettre en évidence, et pour la première fois à notre connaissance, une corrélation entre les gains de performance, les fuseaux du sommeil durant la nuit expérimentale et les changements de l'activité cérébrale observés suite à la consolidation d'une séquence motrice. En effet, nos résultats ont montré que l'amplitude des fuseaux sur plusieurs dérivations durant la nuit expérimentale (i.e. F3, F4, C4 and P3) corrélait avec les gains spontanés de performance d'une part, et avec les changements du signal BOLD au niveau système cortico-striatal d'autre part.

Contrairement aux résultats de la première étude, nous n'avons pas trouvé de latéralisation droite/gauche dans cette étude, les corrélations trouvées se distribuant bilatéralement. Ceci étant dit, cette disparité pourrait être due aux différences entre les protocoles utilisés. En effet, dans la première étude nous avons analysé les modifications des caractéristiques des fuseaux en comparant une nuit expérimentale à une nuit contrôle, tandis que dans la seconde étude, nous avons uniquement exploré les caractéristiques de la nuit expérimentale et le lien que celles-ci entretiennent avec le processus de consolidation motrice. Cette différence entre les protocoles pourrait également expliquer la raison pour laquelle différentes caractéristiques des fuseaux semblent impliquées dans le processus de consolidation d'une séquence motrice. En effet, dans la première étude, nous avons rapporté une augmentation de la densité des fuseaux rapides, considérée alors comme un trait qui peut être modifié par la consolidation motrice, tandis que dans la seconde nous nous sommes intéressés à la corrélation entre l'amplitude des fuseaux de la nuit expérimentale et la consolidation motrice, explorant par là l'existence possible d'une caractéristique individuelle et prédictive qui distingue chaque sujet. Notons enfin que l'implication possible de différentes caractéristiques des fuseaux confirme l'importance de les considérer toutes dans des études touchant au domaine de la consolidation motrice.

En résumé, et mis ensembles, nos résultats appuient le rôle primordial de la nuit dans la consolidation d'une séquence motrice, et témoignent du rôle des fuseaux du sommeil dans la consolidation motrice ainsi que dans la potentiation à long terme et la plasticité cérébrale (Rioult-Pedotti, Friedman, & Donoghue, 2000; Rosanova & Ulrich, 2005; Steriade & Timofeev, 2003). En effet, les fuseaux semblent jouer un double rôle :

d'une part, ils seraient une des caractéristiques qui sont modifiés suite à la consolidation motrice, et d'autre part ils constitueraient un élément prédictif des capacités de consolidation. Ainsi, les fuseaux durant la nuit expérimentale semblent prédire nos capacités de consolidation ainsi que l'ampleur des changements neuronaux au niveau du système cortico-striatal (et du putamen en particulier) liés à ce processus, rejoignant ainsi les résultats des études sur le rôle prédictif de ces phénomènes physiologiques dans d'autres domaines tels que la mémoire verbale ou même les habiletés cognitives et intellectuelles (Fogel, Nader, et al., 2007; Bodizs, et al., 2005; Brière, 2000; Clemens, et al., 2005; Fogel, Jacob, Smith, C., 2001; Gais, et al., 2002; R. Nader, Smith, C., 2001; Patterson, et al., 1983; Schabus, 2009; Schabus, et al., 2004; Schabus, et al., 2006). Par ailleurs, il semblerait que parmi les deux types de fuseaux, lents et rapides, le dernier serait plus impliqué dans la consolidation d'une séquence motrice apprise de manière explicite. En effet, tel que mentionné précédemment, la consolidation motrice semble modifier exclusivement la densité des fuseaux rapides durant la nuit expérimentale lorsque celle-ci est comparée à la nuit contrôle. Enfin, les corrélations observées appuient encore une fois le rôle du système cortico-striatal dans la consolidation motrice, conformément au modèle de Doyon et al. (Doyon & Benali, 2005; Doyon, et al., 2003).

2. Le sommeil dans la consolidation d'une séquence motrice

Tel que précisé antérieurement, les résultats des études qui se sont intéressées au rôle du sommeil dans la consolidation motrice ne montrent pas de consensus clair. En effet, certains auteurs ont montré l'implication du sommeil paradoxal dans ce processus (voir C. Smith, et al., 2004 pour revue) tandis que d'autres ont attribué ce rôle au

sommeil lent (voir R. Nader, & Smith, C. , 2003 pour revue). Les résultats de nos études supportent la dernière hypothèse en suggérant l'implication des fuseaux du sommeil dans la consolidation motrice. Toutefois, nos études ne nous permettent pas de réfuter complètement l'implication du sommeil paradoxal dans ce processus. En effet, même si la comparaison de la nuit expérimentale à la nuit contrôle n'a pas montré de différences significatives pour le pourcentage et la durée du sommeil paradoxal, d'autres facteurs, tel que les caractéristiques de l'analyse spectrale de cet état, restent à explorer.

Par ailleurs, même si l'implication du sommeil paradoxal à lui seul dans la consolidation d'un apprentissage explicite d'une séquence est largement critiquée à ce jour, une implication possible des 2 états de sommeil ne peut pas être entièrement écartée. En effet, Stickgold et al. (Stickgold, James, et al., 2000; Stickgold, Whidbee, Schirmer, Patel, & Hobson, 2000) ont montré une corrélation entre les gains différés de performance et la quantité de sommeil lent dans le premier quart de la nuit ainsi qu'avec le sommeil paradoxal dans le dernier quart de la nuit, proposant la possibilité d'un traitement séquentiel de la trace mnésique durant la nuit. Gais et al. (Gais, et al., 2000) ont quant à eux montré que, même si la première partie de la nuit était suffisante pour entraîner des gains de performance, une nuit de sommeil complète en entraînait plus, et une fin de nuit à elle seule ne favorisait aucun gain de performance.

L'hypothèse d'un traitement séquentiel décrite ci-dessus rejoint celle proposée par Giuditta et al. (Giuditta et al., 1995; Giuditta, Ambrosini, Scaroni, Chiurulla, & Sadile, 1985), qui ont suggéré que la succession ordonnée et séquentielle des sommeils lent et paradoxal serait primordiale pour la suppression des informations redondantes et

pour l'amélioration de la trace des informations importantes. En fait, les caractéristiques du sommeil paradoxal, notamment les rythmes thêta impliqués dans les processus mnésiques qui dépendent de l'hippocampe (Vertes & Siegel, 2005) rentreraient en jeu dans la consolidation de l'apprentissage d'une nouvelle tâche en début de la nuit. Par la suite, le rôle de l'hippocampe commencerait à diminuer avec le transfert et le renforcement de la trace mnésique dans les régions néocorticales (Nadel & Moscovitch, 1997), moment auquel le sommeil lent serait primordial, et plus particulièrement les fuseaux du sommeil qui jouent un rôle dans la consolidation au niveau dans cette région du cerveau (Fogel, Nader, et al., 2007; Fogel & Smith, 2006; Gais, et al., 2002; Molle, et al., 2009; Schabus, et al., 2004). Ainsi, selon ce point de vue, le sommeil paradoxal jouerait un rôle dans la première étape de la consolidation d'un nouvel apprentissage moteur au niveau de l'hippocampe, et les fuseaux du sommeil lent serviraient à consolider encore plus cette nouvelle trace à travers une activité thalamo-corticale engendrant une potentialisation à long terme dans le néocortex (Destexhe, et al., 2001; Rosanova & Ulrich, 2005; Steriade, 1999; Steriade & Amzica, 1998). Partant de ce principe, le caractère nouveau d'un apprentissage serait le critère régissant l'implication préférentielle de l'un ou de l'autre des états du sommeil, sans pour autant en éliminer un complètement. Ainsi, Smith et al. (C. Smith, et al., 2004) ont suggéré que les tâches complexes et nouvelles dépendraient tout d'abord du sommeil paradoxal jusqu'à ce qu'elles soient bien maîtrisées. Dès que la tâche devient familière, ce sera le sommeil lent, et plus particulièrement le Stade 2 qui serait impliqué dans le processus de consolidation. Dans ce même ordre d'idées, et étant donné que les sujets de notre étude avaient atteint une asymptote à la fin de leur entraînement à la tâche de séquence, il est possible que celle-ci était bien maîtrisée, et que par conséquent le sommeil lent aurait

joué un rôle plus important que le sommeil paradoxal dans la consolidation de cette tâche.

3. Détection des fuseaux de sommeil : les différentes approches

Lors de la réalisation de ce projet, nous avons dû faire face aux difficultés inhérentes au choix d'une approche automatisée pour la détection des fuseaux. En effet, même si l'existence même des fuseaux est largement reconnue dans la littérature (Gaillard & Blois, 1981; Principe & Smith, 1982; Silverstein, 1975; Steriade & Timofeev, 2003, voir De Gennaro & Ferrara, 2003 pour revue), il n'existe aucun consensus clair quant aux critères ou aux étapes nécessaires à la création d'un algorithme fiable pour la détection de ceux-ci.

En effet, on retrouve différents types d'algorithmes dans la littérature, chacun d'eux utilisant une approche distincte pour la détection des fuseaux. Outre les différences entre la définition même des fréquences des fuseaux, qui peuvent aller de 8Hz (Marshall, Helgadottir, Molle, & Born, 2006) à 18Hz (R. Nader, & Smith, C. , 2003), la principale source de désaccord touche la définition de l'amplitude minimale au-delà de laquelle un évènement est considéré comme étant un fuseau. Parmi les différents algorithmes, certains se basent sur la moyenne du RMS (Root Mean Square) de la nuit pour déterminer un seuil de détection pour chaque sujet, sur chacune des dérivations. Dans ce cas, un pourcentage de l'amplitude RMS sera calculé et utilisé comme seuil de détection. Le pourcentage le plus souvent utilisé est de 95% (ex : Schabus, et al., 2007). D'autres algorithmes spécifient un seuil d'amplitude fixe qui peut

être soit aléatoire, variant entre 10 et 25 μV (ex : Gais, et al., 2002; Schimicek, Zeitlhofer, Anderer, & Saletu, 1994; Molle, et al., 2002; Schabus, et al., 2006; Schabus et al., 2008), soit qui se baserait sur la valeur de l'amplitude du fuseau le plus ample dans la nuit des sujets (ex : Clemens, et al., 2005). Enfin, d'autres détecteurs utilisent des approches plus complexes et multi-niveaux pour arriver à déterminer les critères de détection des fuseaux (ex : Huupponen et al., 2007; Schonwald, de Santa-Helena, Rossatto, Chaves, & Gerhardt, 2006).

Dans le cas de notre projet, nous avons utilisé deux approches différentes qui nous ont semblé les plus adaptées aux protocoles de recherche que nous avons. De manière générale, les étapes de détection utilisées par notre algorithme sont les suivantes :

- Lecture et filtrage des données brutes (dans les deux sens : début-fin puis fin-début de l'enregistrement)
- Calcul de l'amplitude RMS du signal filtré, par époques de 0,25 secondes
- Élimination des époques de 0,25 secondes artéfactuelles
- Élimination des époques de 0,25 secondes exclues par le découpage des cycles du sommeil ou l'exclusion des périodes REM.
- Détermination du 95^e percentile des amplitudes RMS retenues à la suite des étapes précédentes.
- Identification des époques de 0,25 secondes dont l'amplitude est supérieure au seuil calculé au point précédent.

- Marquage des fuseaux dans Harmonie pour les époques déterminées au point précédent qui durent plus de 0,5 secondes

Ces étapes ont été utilisées sans modifications lors de la seconde étude. Cependant, lors de la détection des fuseaux dans notre première étude, nous avons apporté une modification quant au seuil d'amplitude de détection de ceux-ci. Pour chacun de nos sujet, et au lieu de spécifier un seuil d'amplitude selon le pourcentage de l'amplitude RMS du signal filtré, nous avons calculé le seuil au 97.5^{ème}ile de l'amplitude RMS sur Cz pour la nuit contrôle. Cette valeur a été utilisée comme seuil fixe pour la détection des fuseaux sur toutes les dérivations des deux nuits de chaque sujet (i.e. nuits expérimentale et contrôle).

Ces différentes approches mettent en évidence encore une fois le manque de consensus quant aux caractéristiques de détection des fuseaux à l'aide d'algorithmes. Même si ceux-ci aident à la standardisation de la détection dans une même étude et rendent le travail plus précis et rapide, la comparaison des résultats de différentes études peut être parfois chose difficile à faire en raison des ces disparités d'ordre technique.

4. Implications de nos résultats et avenues de recherche

Les résultats de la première étude ont mis en évidence l'importance des fuseaux rapides dans la consolidation motrice. Cette distinction entre les deux types de fuseaux semble de plus en plus fondée, tant sur le plan physiologique qu'en imagerie (Schabus, et al., 2006; Schabus et al., 2007; voir De Gennaro & Ferrara, 2003 pour revue).

Cependant, le nombre d'études explorant le rôle spécifique de chacun des fuseaux est encore très restreint. Notre étude apporte donc une évidence de plus quant à l'intérêt de considérer les deux types de fuseaux dans les études sur la consolidation motrice.

L'absence d'une mesure de QI nous empêche de nous prononcer sur le rôle prédictif des fuseaux en fonction de l'intelligence des sujets. En effet, étant donné que leur activité semble plus réduite chez les sujets avec un QI bas, les fuseaux pourraient ne pas refléter les habiletés d'apprentissage dans ce cas. Cette hypothèse reste à vérifier.

L'implication du sommeil paradoxal serait un autre aspect à explorer. En effet, tel que mentionné précédemment, cet état de sommeil pourrait jouer un rôle dans la consolidation motrice aux côtés du sommeil lent. Etudier les corrélations entre certaines caractéristiques de cet état (ex : mouvements oculaires rapides, puissance spectrale des fréquences bêta et gamma) semblerait chose à faire. Par ailleurs, des études récentes semblent établir des corrélations entre les fuseaux et les oscillations lentes (<1 Hz) (Clemens et al., 2007; Marshall, Molle, & Born, 2003; Molle, Marshall, Gais, & Born, 2004). Ces dernières pourraient donc elles aussi être investiguées dans la cadre de la consolidation de séquences motrices.

Partant des constatations de nos deux études, nous pouvons nous poser des questions quant à l'implication de l'architecture du sommeil dans les variations des performances mnésiques en fonction de l'âge. De manière générale, les personnes âgées présentent de moins bonnes performances mnésiques. Par ailleurs, comparé à celui des enfants, leur sommeil devient plus fragmenté et comprend moins de sommeil à ondes

lentes (Gaudreau, Carrier, & Montplaisir, 2001) et moins de fuseaux dont la durée est réduite (Crowley, Trinder, Kim, Carrington, & Colrain, 2002; Nicolas, Petit, Rompre, & Montplaisir, 2001; Wei, et al., 1999). Etant donné que ces derniers phénomènes semblent sous-tendre les capacités mnésiques, la diminution de la densité des fuseaux avec l'âge pourrait expliquer des déficits possibles au niveau de certaines habiletés mnésiques, telle que la consolidation motrice. D'autre part, l'architecture plus régulière du sommeil ainsi que l'abondance des rythmes sigma et la plus grande amplitude des fuseaux pourraient, quant à elles, rendre compte des meilleures performances mnésiques chez les enfants. Cette hypothèse mériterait certainement d'être explorée.

Enfin, les limites de notre seconde étude se résument surtout par l'absence d'un enregistrement simultané en EEG et en IRMf. De ce fait, nous avons corrélé des informations acquises durant la consolidation (i.e. EEG), avec d'autres comparant les changements avant et après la consolidation via l'IRMf. Cependant, plusieurs études ont montré qu'une réactivation des régions cérébrales sous-tendant l'apprentissage initial d'une séquence motrice avait lieu durant le sommeil (Maquet, et al., 2000; Peigneux, et al., 2003). De ce fait, et avec l'avènement des techniques d'imagerie, un enregistrement simultané combinant l'EEG et l'IRMf durant le sommeil pourrait être réalisé afin de mieux étudier le processus de consolidation nocturne en direct, et possiblement mettre en évidence l'implication non seulement du striatum, mais aussi d'autres structures, tel que l'hippocampe, dans certaines phases de ce processus.

5. Conclusion

Tout au long de ce projet, nous avons cherché à mieux comprendre le rôle du sommeil dans la consolidation d'une séquence motrice. Notre objectif visait à préciser les caractéristiques du sommeil qui expliqueraient pourquoi « la nuit porte conseil ».

Nos résultats semblent impliquer des rythmes spécifiques, les fuseaux du sommeil, dans le processus de consolidation. Ceux-ci font partie des premières caractéristiques de la nuit décrites dans les analyses électrophysiologiques (Loomis, Harvey, & Hobart, 1935a, 1935b) et servent notamment à identifier le Stade 2 du sommeil (Rechtschaffen & Kales, 1968). Depuis leur identification, plusieurs auteurs se sont penchés sur le rôle de ces événements. Ainsi, ces derniers ont été considérés comme reflétant le développement et l'intégrité du système nerveux central (Shinomiya, et al., 1999; Tanguay, et al., 1975), et plusieurs chercheurs ont montré une corrélation entre l'activité des fuseaux et les habiletés cognitives générales (Bodizs, et al., 2005; Brière, 2000; De Gennaro, et al., 2005; Fogel, Jacob, Smith, C., 2001; Fogel, Nader, et al., 2007; Gais, et al., 2002; R. Nader, Smith, C., 2001; Patterson, et al., 1983; Schabus, 2009; Schabus, et al., 2006; Werth, 1997). Par ailleurs, les fuseaux du sommeil semblent liés au processus de potentialisation à long terme (PLT) sous-tendant l'apprentissage (Destexhe, et al., 2001; Steriade, 1999; Steriade & Amzica, 1998). Les fuseaux auraient-ils donc deux rôles distincts, à savoir un rôle dans la prédiction des capacités cognitives et un autre dans la consolidation ? Ou serait-ce les deux revers de la même médaille ? Et quelle serait la ou les caractéristiques des fuseaux qui seraient les plus prédictives de la capacité d'apprentissage générale d'une personne ? Nos deux études montrent des

résultats quelque peu divergents dans ce dernier cas, probablement en raison des différences de protocoles. Mais si les fuseaux du sommeil viendraient à être utilisés un jour comme marqueurs des capacités individuelles, il serait primordial de s'assurer que les caractéristiques choisies reflètent bien ce qui est recherché. Il est clair que dans ce cas, un consensus clair serait nécessaire quant à la détection des fuseaux à l'aide d'algorithmes pour aider à standardiser ce processus.

En conclusion, il est vrai que notre projet a apporté quelques précisions quant à l'implication des fuseaux du sommeil dans la consolidation motrice. Cependant, il serait pertinent de mener des études plus poussées qui permettraient de « voir » en direct les changements neuronaux liés à la consolidation et de les corrélérer ainsi avec l'activité des fuseaux du sommeil. Pour le moment, nous pouvons avancer, avec quelque peu de précaution bien entendu, que dans la nuit, ce sont *les fuseaux qui portent conseil*.

Références

- Abel, T., & Lattal, K. M. (2001). Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. *Curr Opin Neurobiol*, *11*(2), 180-187.
- Ackerman, B. P. (1987). Descriptions: a model of nonstrategic memory development. *Adv Child Dev Behav*, *20*, 143-183.
- Ackermann, H., Daum, I., Schugens, M. M., & Grodd, W. (1996). Impaired procedural learning after damage to the left supplementary motor area (SMA). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *60*(1), 94-97.
- Agster, K. L., Fortin, N. J., & Eichenbaum, H. (2002). The hippocampus and disambiguation of overlapping sequences. *J Neurosci*, *22*(13), 5760-5768.
- Aizenstein, H. J., Stenger, V. A., Cochran, J., Clark, K., Johnson, M., Nebes, R. D., et al. (2004). Regional brain activation during concurrent implicit and explicit sequence learning. *Cereb Cortex*, *14*(2), 199-208.
- Albouy, G., & Maquet, P. (2008). [Hippocampus, striatum and sequences]. *Med Sci (Paris)*, *24*(11), 921-922.
- Albouy, G., Sterpenich, V., Balet, E., Vandewalle, G., Desseilles, M., Dang-Vu, T., et al. (2008). Both the hippocampus and striatum are involved in consolidation of motor sequence memory. *Neuron*, *58*(2), 261-272.
- Anderson, J. (1993). *Rules of the mind*, Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Bailey, C. H., Kandel, E. R., & Si, K. (2004). The persistence of long-term memory: a molecular approach to self-sustaining changes in learning-induced synaptic growth. *Neuron*, *44*(1), 49-57.
- Bodizs, R., Kis, T., Lazar, A. S., Havran, L., Rigo, P., Clemens, Z., et al. (2005). Prediction of general mental ability based on neural oscillation measures of sleep. *J Sleep Res*, *14*(3), 285-292.
- Brashers-Krug, T., Shadmehr, R., & Bizzi, E. (1996). Consolidation in human motor memory. *Nature*, *382*(6588), 252-255.
- Brière, M., Forest, G., Lussier, I., Godbout, R. (2000). Implicit verbal recall correlates positively with EEG sleep spindle activity. *Sleep*, *23* (Suppl. 2), A219.
- Cajochen, C., Knoblauch, V., Wirz-Justice, A., Krauchi, K., Graw, P., & Wallach, D. (2004). Circadian modulation of sequence learning under high and low sleep pressure conditions. *Behav Brain Res*, *151*(1-2), 167-176.
- Carrier, J., & Monk, T. H. (2000). Circadian rhythms of performance: new trends. *Chronobiol Int*, *17*(6), 719-732.
- Chiba, A. A., Kesner, R. P., & Reynolds, A. M. (1994). Memory for spatial location as a function of temporal lag in rats: role of hippocampus and medial prefrontal cortex. *Behav Neural Biol*, *61*(2), 123-131.
- Clemens, Z., Fabo, D., & Halasz, P. (2005). Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience*, *132*(2), 529-535.
- Clemens, Z., Fabo, D., & Halasz, P. (2006). Twenty-four hours retention of visuospatial memory correlates with the number of parietal sleep spindles. *Neurosci Lett*, *403*(1-2), 52-56.
- Clemens, Z., Molle, M., Eross, L., Barsi, P., Halasz, P., & Born, J. (2007). Temporal coupling of parahippocampal ripples, sleep spindles and slow oscillations in humans. *Brain*, *130*(Pt 11), 2868-2878.

- Cohen, N. J., Eichenbaum, H., Deacedo, B. S., & Corkin, S. (1985). Different memory systems underlying acquisition of procedural and declarative knowledge. *Ann N Y Acad Sci*, 444, 54-71.
- Crowley, K., Trinder, J., Kim, Y., Carrington, M., & Colrain, I. M. (2002). The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production. *Clin Neurophysiol*, 113(10), 1615-1622.
- Dang-Vu, T. T., Desseilles, M., Laureys, S., Degueldre, C., Perrin, F., Phillips, C., et al. (2005). Cerebral correlates of delta waves during non-REM sleep revisited. *Neuroimage*, 28(1), 14-21.
- Dang-Vu, T. T., Desseilles, M., Petit, D., Mazza, S., Montplaisir, J., & Maquet, P. (2007). Neuroimaging in sleep medicine. *Sleep Med*, 8(4), 349-372.
- Dang-Vu, T. T., Schabus, M., Desseilles, M., Albouy, G., Boly, M., Darsaud, A., et al. (2008). Spontaneous neural activity during human slow wave sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(39), 15160-15165.
- Dang-Vu, T. T., M. Schabus, et al. (2010). Functional neuroimaging insights into the physiology of human sleep. *Sleep* 33(12): 1589-1603.
- De Gennaro, L., & Ferrara, M. (2003). Sleep spindles: an overview. *Sleep Med Rev*, 7(5), 423-440.
- De Gennaro, L., Ferrara, M., Vecchio, F., Curcio, G., & Bertini, M. (2005). An electroencephalographic fingerprint of human sleep. *Neuroimage*, 26(1), 114-122.
- Debas, K., Carrier, J., Orban, P., Barakat, M., Lungu, O., Vandewalle, G., et al. (2010). Brain plasticity related to the consolidation of motor sequence learning and motor adaptation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(41), 17839-17844.
- Dement, W., & Kleitman, N. (1957). The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *J Exp Psychol*, 53(5), 339-346.
- Destexhe, A., Rudolph, M., Fellous, J. M., & Sejnowski, T. J. (2001). Fluctuating synaptic conductances recreate in vivo-like activity in neocortical neurons. *Neuroscience*, 107(1), 13-24.
- Diekelmann, S., Wilhelm, I., & Born, J. (2009). The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Med Rev*, 13(5), 309-321.
- Doyon, J. (2008). Motor sequence learning and movement disorders. *Curr Opin Neurol*, 21(4), 478-483.
- Doyon, J., Bellec, P., Amsel, R., Penhune, V., Monchi, O., Carrier, J., et al. (2009). Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behav Brain Res*, 199(1), 61-75.
- Doyon, J., & Benali, H. (2005). Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr Opin Neurobiol*, 15(2), 161-167.
- Doyon, J., Gaudreau, D., Laforce, R., Jr., Castonguay, M., Bedard, P. J., Bedard, F., et al. (1997). Role of the striatum, cerebellum, and frontal lobes in the learning of a visuomotor sequence. *Brain Cogn*, 34(2), 218-245.
- Doyon, J., Korman, M., Morin, A., Dostie, V., Hadj Tahar, A., Benali, H., et al. (2009). Contribution of night and day sleep vs. simple passage of time to the consolidation of motor sequence and visuomotor adaptation learning. *Exp Brain Res*, 195(1), 15-26.

- Doyon, J., Laforce, R., Jr., Bouchard, G., Gaudreau, D., Roy, J., Poirier, M., et al. (1998). Role of the striatum, cerebellum and frontal lobes in the automatization of a repeated visuomotor sequence of movements. *Neuropsychologia*, *36*(7), 625-641.
- Doyon, J., Owen, A. M., Petrides, M., Sziklas, V., & Evans, A. C. (1996). Functional anatomy of visuomotor skill learning in human subjects examined with positron emission tomography. *Eur J Neurosci*, *8*(4), 637-648.
- 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.
- 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. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *99*(2), 1017-1022.
- Doyon, J. & Ungerleider L. G. (2002). Functional anatomy of motor skill learning. In: Squire LR, Schacter DL, editors. *Neuropsychology of memory*. 3rd edition ed. New York: The Guilford Press. 225-238.
- Dudai, Y. (2002). Molecular bases of long-term memories: a question of persistence. *Curr Opin Neurobiol*, *12*(2), 211-216.
- Dudai, Y. (2004). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu Rev Psychol*, *55*, 51-86.
- Fischer, S., Hallschmid, M., Elsner, A. L., & Born, J. (2002). Sleep forms memory for finger skills. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *99*(18), 11987-11991.
- Fischer, S., Nitschke, M. F., Melchert, U. H., Erdmann, C., & Born, J. (2005). Motor memory consolidation in sleep shapes more effective neuronal representations. *J Neurosci*, *25*(49), 11248-11255.
- Flament, D., Ellermann, J. M., Kim, S. G., Ugurbil, K., & Ebner, T. J. (1996). Functional magnetic resonance imaging of cerebellar activation during the learning of a visuomotor dissociation task. *Hum Brain Mapp*, *4*(3), 210-226.
- Fletcher, P. C., Zafiris, O., Frith, C. D., Honey, R. A., Corlett, P. R., Zilles, K., et al. (2005). On the benefits of not trying: brain activity and connectivity reflecting the interactions of explicit and implicit sequence learning. *Cereb Cortex*, *15*(7), 1002-1015.
- Floyer-Lea, A., & Matthews, P. M. (2005). Distinguishable brain activation networks for short- and long-term motor skill learning. *J Neurophysiol*, *94*(1), 512-518.
- Fogel, S., Jacob, J., Smith, C. (2001). Increased sleep spindle activity following simple motor procedural learning in humans. *Actas de Fisiologia*, *7*, 123.
- Fogel, S. M., Nader, R., Cote, K. A., & Smith, C. T. (2007). Sleep spindles and learning potential. *Behav Neurosci*, *121*(1), 1-10.
- Fogel, S. M., & Smith, C. T. (2006). Learning-dependent changes in sleep spindles and Stage 2 sleep. *J Sleep Res*, *15*(3), 250-255.
- 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. *Behav Brain Res*, *180*(1), 48-61.
- Fortin, N. J., Agster, K. L., & Eichenbaum, H. B. (2002). Critical role of the hippocampus in memory for sequences of events. *Nat Neurosci*, *5*(5), 458-462.
- Gaab, N., Paetzold, M., Becker, M., Walker, M. P., & Schlaug, G. (2004). The influence of sleep on auditory learning: a behavioral study. *Neuroreport*, *15*(4), 731-734.

- Gabrieli, J. D., Stebbins, G. T., Singh, J., Willingham, D. B., & Goetz, C. G. (1997). Intact mirror-tracing and impaired rotary-pursuit skill learning in patients with Huntington's disease: evidence for dissociable memory systems in skill learning. *Neuropsychology, 11*(2), 272-281.
- Gaillard, J. M., & Blois, R. (1981). Spindle density in sleep of normal subjects. *Sleep, 4*(4), 385-391.
- Gais, S., & Born, J. (2004). Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. *Learn Mem, 11*(6), 679-685.
- Gais, S., Molle, M., Helms, K., & Born, J. (2002). Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neurosci, 22*(15), 6830-6834.
- Gais, S., Plihal, W., Wagner, U., & Born, J. (2000). Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nat Neurosci, 3*(12), 1335-1339.
- Gaudreau, H., Carrier, J., & Montplaisir, J. (2001). Age-related modifications of NREM sleep EEG: from childhood to middle age. *J Sleep Res, 10*(3), 165-172.
- Gibbs, F. A., & Gibbs, E. L. (1950). Atlas of Electroencephalography. Volume 1: Methodology and Controls, 2nd edition. Cambridge, MA: Addison-Wesley.
- Giuditta, A., Ambrosini, M. V., Montagnese, P., Mandile, P., Cotugno, M., Grassi Zucconi, G., et al. (1995). The sequential hypothesis of the function of sleep. *Behav Brain Res, 69*(1-2), 157-166.
- Giuditta, A., Ambrosini, M. V., Scaroni, R., Chiurulla, C., & Sadile, A. (1985). Effect of sleep on cerebral DNA synthesized during shuttle-box avoidance training. *Physiol Behav, 34*(5), 769-778.
- Graydon, F. X., Friston, K. J., Thomas, C. G., Brooks, V. B., & Menon, R. S. (2005). Learning-related fMRI activation associated with a rotational visuo-motor transformation. *Brain Res Cogn Brain Res, 22*(3), 373-383.
- Groenewegen, H. J., Vermeulen-Van der Zee, E., te Kortschot, A., & Witter, M. P. (1987). Organization of the projections from the subiculum to the ventral striatum in the rat. A study using anterograde transport of Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *Neuroscience, 23*(1), 103-120.
- Heuer, H., & Klein, W. (2003). One night of total sleep deprivation impairs implicit learning in the serial reaction task, but not the behavioral expression of knowledge. *Neuropsychology, 17*(3), 507-516.
- Hikosaka, O., Nakamura, K., Sakai, K., & Nakahara, H. (2002). Central mechanisms of motor skill learning. *Curr Opin Neurobiol, 12*(2), 217-222.
- Hikosaka, O., Sakai, K., Miyauchi, S., Takino, R., Sasaki, Y., & Putz, B. (1996). Activation of human presupplementary motor area in learning of sequential procedures: a functional MRI study. *J Neurophysiol, 76*(1), 617-621.
- Hnoblach, V., Martens, W., Wirz-Justice, A., Kräuchi, K., & Cajochen, C. (2003). Regional differences in the circadian modulation of human sleep spindles characteristics. *European Journal of Neuroscience, 18*, 155-163.
- Hoffman, K. L., & McNaughton, B. L. (2002). Coordinated reactivation of distributed memory traces in primate neocortex. *Science, 297*(5589), 2070-2073.
- Hong, C. C., Harris, J. C., Pearlson, G. D., Kim, J. S., Calhoun, V. D., Fallon, J. H., et al. (2009). fMRI evidence for multisensory recruitment associated with rapid eye movements during sleep. *Hum Brain Mapp, 30*(5), 1705-1722.

- Hoshi, E., Sawamura, H., & Tanji, J. (2005). Neurons in the rostral cingulate motor area monitor multiple phases of visuomotor behavior with modest parametric selectivity. *J Neurophysiol*, *94*(1), 640-656.
- Huber, R., Esser, S. K., Ferrarelli, F., Massimini, M., Peterson, M. J., & Tononi, G. (2007). TMS-induced cortical potentiation during wakefulness locally increases slow wave activity during sleep. *PLoS One*, *2*(3), e276.
- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., & Tononi, G. (2004). Local sleep and learning. *Nature*, *430*(6995), 78-81.
- Huupponen, E., Gomez-Herrero, G., Saastamoinen, A., Varri, A., Hasan, J., & Himanen, S. L. (2007). Development and comparison of four sleep spindle detection methods. *Artif Intell Med*, *40*(3), 157-170.
- Jenkins, J. G., Dallenbach, K.M. (1924). Obliviscence during sleep and waking. *American Journal of Psychology*, *35*, 605-612.
- Karni, A. (1996). The acquisition of perceptual and motor skills: a memory system in the adult human cortex. *Brain Res Cogn Brain Res*, *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), 155-158.
- Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., et al. (1998). The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *95*(3), 861-868.
- Karni, A., & Sagi, D. (1993). The time course of learning a visual skill. *Nature*, *365*(6443), 250-252.
- Karni, A., Tanne, D., Rubenstein, B. S., Askenasy, J. J., & Sagi, D. (1994). Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science*, *265*(5172), 679-682.
- Kaufmann, C., Wehrle, R., Wetter, T. C., Holsboer, F., Auer, D. P., Pollmacher, T., et al. (2006). Brain activation and hypothalamic functional connectivity during human non-rapid eye movement sleep: an EEG/fMRI study. *Brain*, *129*(Pt 3), 655-667.
- Kesner, R. P., Gilbert, P. E., & Barua, L. A. (2002). The role of the hippocampus in memory for the temporal order of a sequence of odors. *Behav Neurosci*, *116*(2), 286-290.
- Kesner, R. P., & Novak, J. M. (1982). Serial position curve in rats: role of the dorsal hippocampus. *Science*, *218*(4568), 173-175.
- Korman, M., Doyon, J., Doljansky, J., Carrier, J., Dagan, Y., & Karni, A. (2007). Daytime sleep condenses the time course of motor memory consolidation. *Nat Neurosci*, *10*(9), 1206-1213.
- Korman, M., Raz, N., Flash, T., & Karni, A. (2003). Multiple shifts in the representation of a motor sequence during the acquisition of skilled performance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *100*(21), 12492-12497.
- Krakauer, J. W., Ghez, C., & Ghilardi, M. F. (2005). Adaptation to visuomotor transformations: consolidation, interference, and forgetting. *J Neurosci*, *25*(2), 473-478.
- Krakauer, J. W., Mazzoni, P., Ghazizadeh, A., Ravindran, R., & Shadmehr, R. (2006). Generalization of motor learning depends on the history of prior action. *PLoS Biol*, *4*(10), e316.

- Krebs, H. I., Brashers-Krug, T., Rauch, S. L., Savage, C. R., Hogan, N., Rubin, R. H., et al. (1998). Robot-aided functional imaging: application to a motor learning study. *Hum Brain Mapp*, 6(1), 59-72.
- Krebs, H. I., Hogan, N., Hening, W., Adamovich, S. V., & Poizner, H. (2001). Procedural motor learning in Parkinson's disease. *Exp Brain Res*, 141(4), 425-437.
- Kuriyama, K., Stickgold, R., & Walker, M. P. (2004). Sleep-dependent learning and motor-skill complexity. *Learn Mem*, 11(6), 705-713.
- Laforce, R., Jr., & Doyon, J. (2001). Distinct contribution of the striatum and cerebellum to motor learning. *Brain Cogn*, 45(2), 189-211.
- Laufs, H., Walker, M. C., & Lund, T. E. (2007). 'Brain activation and hypothalamic functional connectivity during human non-rapid eye movement sleep: an EEG/fMRI study'--its limitations and an alternative approach. *Brain*, 130(Pt 7), e75; author reply e76.
- Lehericy, S., Benali, H., Van de Moortele, P. F., Pelegrini-Issac, M., Waechter, T., Ugurbil, K., et al. (2005). Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(35), 12566-12571.
- Loomis, A. L., Harvey, E. N., & Hobart, G. (1935a). Further Observations on the Potential Rhythms of the Cerebral Cortex during Sleep. *Science*, 82(2122), 198-200.
- Loomis, A. L., Harvey, E. N., & Hobart, G. (1935b). Potential Rhythms of the Cerebral Cortex during Sleep. *Science*, 81(2111), 597-598.
- Lu, X., Hikosaka, O., & Miyachi, S. (1998). Role of monkey cerebellar nuclei in skill for sequential movement. *J Neurophysiol*, 79(5), 2245-2254.
- Maquet, P. (2001). The role of sleep in learning and memory. *Science*, 294(5544), 1048-1052.
- Maquet, P., Degueldre, C., Delfiore, G., Aerts, J., Peters, J. M., Luxen, A., et al. (1997). Functional neuroanatomy of human slow wave sleep. *J Neurosci*, 17(8), 2807-2812.
- Maquet, P., Laureys, S., Peigneux, P., Fuchs, S., Petiau, C., Phillips, C., et al. (2000). Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat Neurosci*, 3(8), 831-836.
- Maquet, P., Peigneux, P., Laureys, S., Boly, M., Dang-Vu, T., Desseilles, M., et al. (2003). Memory processing during human sleep as assessed by functional neuroimaging. *Rev Neurol (Paris)*, 159(11 Suppl), 6S27-29.
- Maquet, P., Peters, J., Aerts, J., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., et al. (1996). Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature*, 383(6596), 163-166.
- Marr, D. (1971). Simple memory: a theory for archicortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 262(841), 23-81.
- Marshall, L., & Born, J. (2007). The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation. *Trends Cogn Sci*, 11(10), 442-450.
- Marshall, L., Helgadottir, H., Molle, M., & Born, J. (2006). Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, 444(7119), 610-613.

- Marshall, L., Molle, M., & Born, J. (2003). Spindle and slow wave rhythms at slow wave sleep transitions are linked to strong shifts in the cortical direct current potential. *Neuroscience*, *121*(4), 1047-1053.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory-a century of consolidation. *Science*, *287*, 248-251.
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (1997a). Cerebellar output channels. *Int Rev Neurobiol*, *41*, 61-82.
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (1997b). New concepts about the organization of basal ganglia output. *Adv Neurol*, *74*, 57-68.
- Milak, M. S., Shimansky, Y., Bracha, V., & Bloedel, J. R. (1997). Effects of inactivating individual cerebellar nuclei on the performance and retention of an operantly conditioned forelimb movement. *J Neurophysiol*, *78*(2), 939-959.
- Milner, B. (1958). Psychological defects produced by temporal lobe excision. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*, *36*, 244-257.
- Molle, M., Eschenko, O., Gais, S., Sara, S. J., & Born, J. (2009). The influence of learning on sleep slow oscillations and associated spindles and ripples in humans and rats. *Eur J Neurosci*, *29*(5), 1071-1081.
- Molle, M., Marshall, L., Gais, S., & Born, J. (2002). Grouping of spindle activity during slow oscillations in human non-rapid eye movement sleep. *J Neurosci*, *22*(24), 10941-10947.
- Molle, M., Marshall, L., Gais, S., & Born, J. (2004). Learning increases human electroencephalographic coherence during subsequent slow sleep oscillations. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *101*(38), 13963-13968.
- Morin, A., Doyon, J., Dostie, V., Barakat, M., Hadj Tahar, A., Korman, M., et al. (2008). Motor sequence learning increases sleep spindles and fast frequencies in post-training sleep. *Sleep*, *31*(8), 1149-1156.
- Müller, G. E., & Pilzecker, A. (1900). Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis. *Zeitschrift für Psychologie. Ergänzungsband*, *1*, 1-300.
- Nadasdy, Z., Hirase, H., Czurko, A., Csicsvari, J., & Buzsáki, G. (1999). Replay and time compression of recurring spike sequences in the hippocampus. *J Neurosci*, *19*(21), 9497-9507.
- Nadel, L., & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol*, *7*(2), 217-227.
- Nader, R., & Smith, C. (2003). A role for stage 2 sleep in memory processing. In P. Maquet, C. Smith, R. Stickgold (Eds.), *Sleep and Brain Plasticity*: Oxford: Oxford University Press., 87-98.
- Nader, R., Smith, C. (2001). Intelligence and stage 2 sleep spindles. *Actas Fisiol*, *7*, 125.
- Nezafat, R., Shadmehr, R., & Holcomb, H. H. (2001). Long-term adaptation to dynamics of reaching movements: a PET study. *Exp Brain Res*, *140*(1), 66-76.
- Nicolas, A., Petit, D., Rompre, S., & Montplaisir, J. (2001). Sleep spindle characteristics in healthy subjects of different age groups. *Clin Neurophysiol*, *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.
- Nudo, R. J., Milliken, G. W., Jenkins, W. M., & Merzenich, M. M. (1996). Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci*, *16*(2), 785-807.

- Pascual-Leone, A., Grafman, J., Clark, K., Stewart, M., Massaquoi, S., Lou, J. S., et al. (1993). Procedural learning in Parkinson's disease and cerebellar degeneration. *Ann Neurol*, *34*(4), 594-602.
- Patterson, M. B., Gluck, H., & Mack, J. L. (1983). EEG activity in the 13-15 Hz band correlates with intelligence in healthy elderly women. *Int J Neurosci*, *20*(3-4), 161-171.
- Peigneux, P., Laureys, S., Delbeuck, X., & Maquet, P. (2001). Sleeping brain, learning brain. The role of sleep for memory systems. *Neuroreport*, *12*(18), A111-124.
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Destrebecqz, A., Collette, F., Delbeuck, X., et al. (2003). Learned material content and acquisition level modulate cerebral reactivation during posttraining rapid-eye-movements sleep. *Neuroimage*, *20*(1), 125-134.
- Penfield, W., & Milner, B. (1958). Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *AMA Arch Neurol Psychiatry*, *79*(5), 475-497.
- 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., & Doyon, J. (2005). Cerebellum and M1 interaction during early learning of timed motor sequences. *Neuroimage*, *26*(3), 801-812.
- Pennartz, C. M., Lee, E., Verheul, J., Lipa, P., Barnes, C. A., & McNaughton, B. L. (2004). The ventral striatum in off-line processing: ensemble reactivation during sleep and modulation by hippocampal ripples. *J Neurosci*, *24*(29), 6446-6456.
- Peters, K. R., Ray, L., Smith, V., & Smith, C. (2008). Changes in the density of stage 2 sleep spindles following motor learning in young and older adults. *J Sleep Res*, *17*(1), 23-33.
- Peters, K. R., Smith, V., & Smith, C. T. (2007). Changes in sleep architecture following motor learning depend on initial skill level. *J Cogn Neurosci*, *19*(5), 817-829.
- Picard, N., & Strick, P. L. (1996). Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb Cortex*, *6*(3), 342-353.
- Plihal, W., & Born, J. (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *9*, 534-547.
- Poldrack, R. A., Sabb, F. W., Foerde, K., Tom, S. M., Asarnow, R. F., Bookheimer, S. Y., et al. (2005). The neural correlates of motor skill automaticity. *J Neurosci*, *25*(22), 5356-5364.
- Press, D. Z., Casement, M. D., Pascual-Leone, A., & Robertson, E. M. (2005). The time course of off-line motor sequence learning. *Brain Res Cogn Brain Res*, *25*(1), 375-378.
- Principe, J. C., & Smith, J. R. (1982). Sleep spindle characteristics as a function of age. *Sleep*, *5*(1), 73-84.
- Qin, Y. L., McNaughton, B. L., Skaggs, W. E., & Barnes, C. A. (1997). Memory reprocessing in corticocortical and hippocampocortical neuronal ensembles. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *352*(1360), 1525-1533.
- Rasch, B., Gais, S., & Born, J. (2009). Impaired off-line consolidation of motor memories after combined blockade of cholinergic receptors during REM sleep-rich sleep. *Neuropsychopharmacology*, *34*(7), 1843-1853.

- Rasch, B., Pommer, J., Diekelmann, S., & Born, J. (2009). Pharmacological REM sleep suppression paradoxically improves rather than impairs skill memory. *Nat Neurosci*, *12*(4), 396-397.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. *Brain Information Service/Brain Research Institute, Los Angeles: UCLA*.
- Rhodes, B. J., Bullock, D., Verwey, W. B., Averbeck, B. B., & Page, M. P. (2004). Learning and production of movement sequences: behavioral, neurophysiological, and modeling perspectives. *Hum Mov Sci*, *23*(5), 699-746.
- Ribeiro, S., Gervasoni, D., Soares, E. S., Zhou, Y., Lin, S. C., Pantoja, J., et al. (2004). Long-lasting novelty-induced neuronal reverberation during slow-wave sleep in multiple forebrain areas. *PLoS Biol*, *2*(1), E24.
- Ribot, T. A. (1882). Diseases of memory. New-York: Appleton-Century-Crofts.
- Riout-Pedotti, M. S., Friedman, D., & Donoghue, J. P. (2000). Learning-induced LTP in neocortex. *Science*, *290*(5491), 533-536.
- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A., & Press, D. Z. (2004). Awareness modifies the skill-learning benefits of sleep. *Curr Biol*, *14*(3), 208-212.
- Rosanova, M., & Ulrich, D. (2005). Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. *J Neurosci*, *25*(41), 9398-9405.
- Roth, M., Shaw, J., & Green, J. (1956). The form voltage distribution and physiological significance of the K-complex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *8*(3), 385-402.
- Sakai, K., Kitaguchi, K., & Hikosaka, O. (2003). Chunking during human visuomotor sequence learning. *Exp Brain Res*, *152*(2), 229-242.
- Salmon, D. P., & Butters, N. (1995). Neurobiology of skill and habit learning. *Curr Opin Neurobiol*, *5*(2), 184-190.
- Sanes, J. N., Dimitrov, B., & Hallett, M. (1990). Motor learning in patients with cerebellar dysfunction. *Brain*, *113* (Pt 1), 103-120.
- Sanes, J. N., & Donoghue, J. P. (2000). Plasticity and primary motor cortex. *Annu Rev Neurosci*, *23*, 393-415.
- Savion-Lemieux, T., & Penhune, V. B. (2005). The effects of practice and delay on motor skill learning and retention. *Exp Brain Res*, *161*(4), 423-431.
- Schabus, M. (2009). Still missing some significant ingredients. *Sleep*, *32*(3), 291-293.
- Schabus, M., Dang-Vu, T. T., Albouy, G., Balteau, E., Boly, M., Carrier, J., et al. (2007). Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *104*(32), 13164-13169.
- Schabus, M., Gruber, G., Parapatics, S., Sauter, C., Klosch, G., Anderer, P., et al. (2004). Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation. *Sleep*, *27*(8), 1479-1485.
- Schabus, M., Hodlmoser, K., Gruber, G., Sauter, C., Anderer, P., Klosch, G., et al. (2006). Sleep spindle-related activity in the human EEG and its relation to general cognitive and learning abilities. *Eur J Neurosci*, *23*(7), 1738-1746.
- Schabus, M., Hoedlmoser, K., Pecherstorfer, T., Anderer, P., Gruber, G., Parapatics, S., et al. (2008). Interindividual sleep spindle differences and their relation to learning-related enhancements. *Brain Res*, *1191*, 127-135.

- Schendan, H. E., Searl, M. M., Melrose, R. J., & Stern, C. E. (2003). An fMRI study of the role of the medial temporal lobe in implicit and explicit sequence learning. *Neuron*, *37*(6), 1013-1025.
- Schimicek, P., Zeitlhofer, J., Anderer, P., & Saletu, B. (1994). Automatic sleep-spindle detection procedure: aspects of reliability and validity. *Clin Electroencephalogr*, *25*(1), 26-29.
- Schonwald, S. V., de Santa-Helena, E. L., Rossatto, R., Chaves, M. L., & Gerhardt, G. J. (2006). Benchmarking matching pursuit to find sleep spindles. *J Neurosci Methods*, *156*(1-2), 314-321.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *20*(1), 11-21.
- Shadmehr, R., & Brashers-Krug, T. (1997). Functional stages in the formation of human long-term motor memory. *J Neurosci*, *17*(1), 409-419.
- Shadmehr, R., & Holcomb, H. H. (1999). Inhibitory control of competing motor memories. *Exp Brain Res*, *126*(2), 235-251.
- Shadmehr, R., & Moussavi, Z. M. (2000). Spatial generalization from learning dynamics of reaching movements. *J Neurosci*, *20*(20), 7807-7815.
- Shen, J., Kudrimoti, H. S., McNaughton, B. L., & Barnes, C. A. (1998). Reactivation of neuronal ensembles in hippocampal dentate gyrus during sleep after spatial experience. *J Sleep Res*, *7 Suppl 1*, 6-16.
- Shinomiya, S., Nagata, K., Takahashi, K., & Masumura, T. (1999). Development of sleep spindles in young children and adolescents. *Clin Electroencephalogr*, *30*(2), 39-43.
- Silverstein, L. D., & Levy, C. M. (1975). The stability of the sigma sleep spindle. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *40*, 666-670.
- Smith, C. (1995). Sleep states and memory processes. *Behav Brain Res*, *69*(1-2), 137-145.
- Smith, C. (1996). Sleep states, memory processes and synaptic plasticity. *Behav Brain Res*, *78*(1), 49-56.
- Smith, C. (2001). Sleep states and memory processes in humans: procedural versus declarative memory systems. *Sleep Med Rev*, *5*(6), 491-506.
- Smith, C., Aubery, J., & Peters, K. (2004). Different Roles for REM and Stage2 Sleep in Motor Learning: A Proposed Model. *Psychologica Belgica*, *44*(1/2), 81-104.
- Smith, C., & MacNeill, C. (1994). Impaired motor memory for a pursuit rotor task following Stage 2 sleep loss in college students. *J Sleep Res*, *3*(4), 206-213.
- Smith, M. A., Ghazizadeh, A., & Shadmehr, R. (2006). Interacting adaptive processes with different timescales underlie short-term motor learning. *PLoS Biol*, *4*(6), e179.
- Squire, L. R. (1992). Declarative and nondeclarative memory : Multiple brain systems supporting learning and memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *4*, 232-243.
- Squire, L. R., Knowlton, B., & Musen, G. (1993). The structure and organization of memory. *Annu Rev Psychol*, *44*, 453-495.
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *93*(24), 13515-13522.
- Steriade, M. (1999). Brainstem activation of thalamocortical systems. *Brain Res Bull*, *50*(5-6), 391-392.

- Steriade, M. (2005). Sleep, epilepsy and thalamic reticular inhibitory neurons. *Trends Neurosci*, 28(6), 317-324.
- Steriade, M., & Amzica, F. (1998). Coalescence of sleep rhythms and their chronology in corticothalamic networks. *Sleep Res Online*, 1(1), 1-10.
- Steriade, M., & Timofeev, I. (2003). Neuronal plasticity in thalamocortical networks during sleep and waking oscillations. *Neuron*, 37(4), 563-576.
- Stickgold, R., James, L., & Hobson, J. A. (2000). Visual discrimination learning requires sleep after training. *Nat Neurosci*, 3(12), 1237-1238.
- Stickgold, R., & Walker, M. P. (2005). Memory consolidation and reconsolidation: what is the role of sleep? *Trends Neurosci*, 28(8), 408-415.
- Stickgold, R., & Walker, M. P. (2007). Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation. *Sleep Med*, 8(4), 331-343.
- Stickgold, R., Whidbee, D., Schirmer, B., Patel, V., & Hobson, J. A. (2000). Visual discrimination task improvement: A multi-step process occurring during sleep. *J Cogn Neurosci*, 12(2), 246-254.
- Sutherland, G. R., & McNaughton, B. (2000). Memory trace reactivation in hippocampal and neocortical neuronal ensembles. *Curr Opin Neurobiol*, 10(2), 180-186.
- Tamaki, M., Matsuoka, T., Nittono, H., & Hori, T. (2008). Fast sleep spindle (13-15 Hz) activity correlates with sleep-dependent improvement in visuomotor performance. *Sleep*, 31(2), 204-211.
- Tamaki, M., Matsuoka, T., Nittono, H., & Hori, T. (2009). Activation of fast sleep spindles at the premotor cortex and parietal areas contributes to motor learning: a study using sLORETA. *Clin Neurophysiol*, 120(5), 878-886.
- Tanguay, P. E., Ornitz, E. M., Kaplan, A., & Bozzo, E. S. (1975). Evolution of sleep spindles in childhood. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 38(2), 175-181.
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2003). Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Res Bull*, 62(2), 143-150.
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev*, 10(1), 49-62.
- Ungerleider, L. G. (1995). Functional brain imaging studies of cortical mechanisms for memory. *Science*, 270(5237), 769-775.
- Vertes, R. P., & Siegel, J. M. (2005). Time for the sleep community to take a critical look at the purported role of sleep in memory processing. *Sleep*, 28(10), 1228-1229; discussion 1230-1223.
- Walker, M. P. (2005). A refined model of sleep and the time course of memory formation. *Behav Brain Sci*, 28(1), 51-64; discussion 64-104.
- Walker, M. P., Brakefield, T., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2003). Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*, 425(6958), 616-620.
- 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), 205-211.
- Walker, M. P., Brakefield, T., Seidman, J., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2003). Sleep and the time course of motor skill learning. *Learn Mem*, 10(4), 275-284.

- Walker, M. P., & Stickgold, R. (2005). It's practice, with sleep, that makes perfect: implications of sleep-dependent learning and plasticity for skill performance. *Clin Sports Med*, 24(2), 301-317, ix.
- Walker, M. P., Stickgold, R., Alsop, D., Gaab, N., & Schlaug, G. (2005). Sleep-dependent motor memory plasticity in the human brain. *Neuroscience*, 133(4), 911-917.
- 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. *Neurosci Lett*, 260(1), 29-32.
- Werth, E., Achermann, P., Dijk, D. J., Borbély, A. A. (1997). Spindle frequency activity in the sleep EEG: individual differences and topographic distribution. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*, 103, 535-542.
- White, N. M. (1997). Mnemonic functions of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol*, 7(2), 164-169.
- Willingham, D. B. (1998). A neuropsychological theory of motor skill learning. *Psychol Rev*, 105(3), 558-584.
- Wilson, M. A., & McNaughton, B. L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, 265(5172), 676-679.

