

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

EFFETS PERSISTANTS DU TRAUMATISME CRANIOCÉRÉBRAL LÉGER  
CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE : LA STIMULATION TRANSCRÂNIENNE À  
COURANT CONTINU COMME MÉTHODE D'INTERVENTION

THÈSE

PRÉSENTÉE

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR

MARIE-ÈVE C. BOURASSA

NOVEMBRE 2022

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL  
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.10-2015). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

## REMERCIEMENTS

Je voudrais d'abord remercier mes directeurs de recherche, Louis De Beaumont et Jean-François Gagnon. Louis, merci pour ton support, ta confiance indéfectible et les nombreuses opportunités d'apprentissage que tu m'as offertes. Jean-François, merci pour ta disponibilité dans les moments cruciaux.

J'aimerais aussi exprimer ma reconnaissance aux organismes subventionnaires (Institut de recherche en santé du Canada, Fonds de recherche du Québec en santé) qui ont soutenu mon parcours doctoral ainsi qu'à tous les participants qui ont rendu ces projets de recherche possibles.

Merci également à mes collègues de Sacré-Cœur. Merci spécialement à Camille CP pour ton immense contribution à ces projets de recherche et à Laurie-Ann pour ta guidance lors de la rédaction de cette thèse.

À mes amis de l'uni et mes amis de toujours, merci pour les encouragements et les beaux moments qui ont allégé ce parcours doctoral. Finalement, à mes parents et à toute ma famille, merci de m'avoir accompagnée avec amour et bienveillance tout au long de cette aventure.

## TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	v
LISTE DES TABLEAUX.....	vi
LISTE DES SIGLES, UNITÉS ET ABRÉVIATIONS .....	vii
RÉSUMÉ .....	ix
CHAPITRE I	
CONTEXTE THÉORIQUE.....	1
1.1 Vieillessement normal.....	2
1.2 Traumatisme craniocérébral .....	6
1.3 Effets du TCCL chez le jeune adulte.....	12
1.4 Effets du TCCL subi chez la personne âgée.....	16
1.5 Stimulation transcrânienne à courant continu .....	20
1.6 Problématique et objectifs .....	29
CHAPITRE II	
ARTICLE 1: Persistent implicit motor learning alterations following a mild traumatic brain injury sustained during late adulthood.....	33
2.1 Abstract.....	34
2.2 Introduction .....	35
2.3 Materials and methods.....	38
2.4 Results .....	46
2.5 Discussion.....	50
2.6 References .....	57
2.7 Supplementary material.....	63
CHAPITRE III	
ARTICLE 2: Multisession anodal tDCS protocol improves motor system function in an aging population .....	64

3.1 Abstract.....	65
3.2 Introduction .....	66
3.3 Methods .....	69
3.4 Results .....	75
3.5 Discussion.....	79
3.6 Conclusion.....	83
3.7 References .....	84
CHAPITRE IV	
ARTICLE 3: The effect of multisession anodal tDCS on motor learning and transfer in older adults with a history of mild traumatic brain injury .....	90
4.1 Abstract.....	91
4.2 Introduction .....	92
4.3 Methods .....	94
4.4 Results .....	99
4.5 Discussion.....	105
4.6 References .....	110
CHAPITRE V	
DISCUSSION GÉNÉRALE .....	115
5.1 Synthèse des principaux résultats de la thèse .....	115
5.2 Effets neurocognitifs de subir un TCCL dans le vieillissement .....	117
5.3 Effets de la tDCS multisessions chez les individus vieillissants avec et sans historique de TCCL.....	122
5.4 Limites et réflexions méthodologiques .....	128
5.5 Portée et implications cliniques.....	131
5.6 Perspectives futures .....	133
CHAPITRE VI	
CONCLUSION GÉNÉRALE .....	135
ANNEXE A	
PREUVE DE SOUMISSION DE L'ARTICLE 3 .....	136
RÉFÉRENCES.....	138

## LISTE DES FIGURES

Figure 2.1	Graphical representation of the SRT task structure .....	42
Figure 2.2	Implicit motor sequence learning .....	48
Figure 3.1	Study design and SRT task paradigm, stimuli and keyboard. ....	74
Figure 3.2	Mean RT sequence and random blocks (ms) per group per day. ....	76
Figure 3.3	Mean sequence-specific learning (percent change in RT) across training sessions per group. ....	77
Figure 3.4	Mean sequence-specific learning (percent change in RT) per group and per session. ....	78
Figure 4.1	Overview of the seven-day experimental procedure. ....	96
Figure 4.2	Mean median reaction time at sequence and random blocks per group for each training session. ....	101
Figure 4.3	Percentage of sequence-specific motor learning per training session and per group. ....	102
Figure 4.4	Changes in the average number of pegs inserted at the Purdue Pegboard task in the right hand, the left hand and the both-hand conditions. ....	104

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1	Niveaux de gravité du traumatisme craniocérébral.....	8
Tableau 2.1	List of neuropsychological variables included in each cognitive domain .....	45
Tableau 2.2	Demographic information and mTBI characteristics .....	47
Tableau 2.3	Mean % accuracy .....	49
Tableau 2.4	Domain-specific cognitive composite scores per group .....	50
Tableau 2.5	Performance on individual neuropsychological tests.....	63
Tableau 3.1	Groups .....	70
Tableau 3.2	Sleep quality.....	71
Tableau 3.3	Response accuracy (percentage of correct responses) .....	79
Tableau 4.1	Demographic information and mTBI characteristics .....	100
Tableau 4.2	Mean response accuracy.....	103

## LISTE DES SIGLES, UNITÉS ET ABRÉVIATIONS

### SIGLES

a-tDCS / tDCS-a	Anodal tDCS / tDCS anodale
BAI	Beck anxiety inventory
BDI	Beck depression inventory
DLPFC / CPD	Dorsolateral prefrontal cortex / Cortex préfrontal dorsolatéral
EEG	Électroencéphalographie
fMRI / IRMf	Functional magnetic resonance imaging / Imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle
GCS	Glasgow coma scale / Échelle de coma de Glasgow
JTT	Test de Jebsen-Taylor
LOC	Loss of consciousness
M1	Primary motor cortex / Cortex moteur primaire
MMSE	Mini-Mental Status Examination
mTBI / TCCL	Mild TBI / TCC léger
PTA	Post-traumatic amnesia
PPT	Purdue pegboard test / Test de la planche de Purdue
RPQ	Rivermead post-concussion symptoms questionnaire
RT / TR	Reaction time / Temps de réaction
SRT task / Tâche SRT	Serial reaction time task / Tâche de temps de réaction sériels
TBI / TCC	Traumatic brain injury / Traumatisme craniocérébral
tDCS	Transcranial direct current stimulation / Stimulation transcrânienne à courant continu
TMS	Transcranial magnetic stimulation / Stimulation magnétique transcrânienne



## UNITÉS

Centimeter / Centimètre	cm
Milliampere / Milliampère	mA
Millisecond / Milliseconde	ms

## ABRÉVIATIONS

<i>e.g.</i> / p.ex.	<i>Exemplie gratia</i> (for exemple) / Par exemple
Etc.	Et cætera
<i>i.e.</i> / c.-à-d.	<i>Id est</i> (that is to say) / C'est-à-dire

## RÉSUMÉ

Un nombre grandissant d'études suggèrent que le traumatisme craniocérébral léger (TCCL) peut avoir des effets délétères persistants sur le fonctionnement neurocognitif. Alors que la majorité de ces données proviennent d'études conduites auprès d'individus présentant un historique de TCCL subi au début de l'âge adulte, peu d'études se sont intéressées aux effets du TCCL subi à un âge avancé. Ainsi, le premier volet de cette thèse cherchait à caractériser les effets neurocognitifs persistants d'un TCCL subi à un âge avancé. À cette fin, le fonctionnement neurocognitif d'individus âgés de 50 à 70 ans ayant subi un TCCL entre 3 et 24 mois plus tôt a été évalué à l'aide de tests neuropsychologiques standardisés. Une tâche d'apprentissage moteur implicite s'étant montrée sensible aux effets persistants du TCCL subi chez le jeune adulte a également été administrée. Des critères d'exclusion rigoureux ont été appliqués lors du recrutement afin de limiter l'impact possible de divers facteurs confondants pouvant affecter le fonctionnement neurocognitif au cours du vieillissement. Les résultats ont montré que les individus TCCL vieillissants présentaient des capacités d'apprentissage moteur réduites en comparaison avec des individus vieillissants sans antécédent de TCCL. Cette atteinte des capacités d'apprentissage moteur semble demeurer stable au cours des deux années suivant la blessure. Cette étude n'a toutefois pas relevé de différence sur les plans de l'attention, de la mémoire et des fonctions exécutives aux tests neuropsychologiques standardisés.

Le second volet de cette thèse cherchait à évaluer si une intervention de stimulation transcrânienne à courant continu anodale (tDCS anodale) multisessions permettrait d'améliorer les capacités d'apprentissage moteur implicite, d'abord chez des individus vieillissants sans antécédent de TCCL, puis chez des individus TCCL vieillissants. L'intervention consistait à l'application de tDCS anodale sur le cortex moteur primaire pendant l'entraînement à une tâche d'apprentissage moteur implicite, à raison de 20 minutes par jour pendant cinq jours consécutifs. Chez les individus vieillissants sans antécédent de TCCL, l'intervention tDCS anodale a permis un meilleur apprentissage moteur en comparaison avec une intervention tDCS placebo (condition contrôle sans stimulation réelle). Ces résultats n'ont pas été répliqués chez les individus TCCL vieillissants. Les individus TCCL vieillissants ont toutefois bénéficié de l'intervention tDCS anodale afin d'améliorer leur performance à une tâche de vitesse et de dextérité motrice effectuée un jour après l'intervention, suggérant la présence d'un transfert des effets de l'intervention à une tâche motrice non entraînée. Dans l'ensemble, cette thèse doctorale met en lumière qu'un TCCL subi à un âge avancé peut induire des atteintes neurocognitives persistantes. Ces travaux de recherche représentent également une

première étape dans l'évaluation du potentiel de la tDCS multisessions comme outil d'intervention auprès de la population TCCL vieillissante. Différentes pistes d'explication et de réflexion sont abordées afin de guider les futures études.

Mots clés : traumatisme craniocérébral léger, vieillissement, cognition, apprentissage moteur, stimulation transcrânienne à courant continu, stimulation non-invasive

## CHAPITRE I

### CONTEXTE THÉORIQUE

Le vieillissement de la population canadienne s'accélère et les personnes âgées occupent une proportion démographique grandissante. Chez ces personnes, l'intégrité du fonctionnement neurocognitif occupe un rôle déterminant pour le maintien de la qualité de vie et de l'autonomie. Dans ce contexte, une meilleure compréhension des facteurs pouvant affecter le vieillissement neurocognitif ainsi que le développement d'interventions adaptées représentent des enjeux socio-économiques majeurs. Les données probantes s'accumulent à l'effet que le traumatisme craniocérébral léger (TCCL) aurait des conséquences persistantes pouvant fragiliser la santé neurocognitive au cours du vieillissement. Alors que la majorité des études appuyant ces résultats ont été réalisées chez une population âgée présentant un historique de TCCL subi au début de l'âge adulte, les effets neurocognitifs persistants d'un TCCL subi à un âge avancé demeurent toutefois peu étudiés. Les trois études qui composent cette thèse proposent d'approfondir les connaissances actuelles sur les effets neurocognitifs persistants du TCCL subi à un âge avancé ainsi que d'investiguer le potentiel d'une technique de neuromodulation non-invasive (la stimulation transcrânienne à courant continu) comme méthode d'intervention auprès d'individus vieillissants avec ou sans antécédent de TCCL. En guise d'introduction aux études composant cette thèse, une recension de la littérature scientifique récente en lien avec le vieillissement, le TCCL, et la stimulation transcrânienne à courant continu est d'abord présentée.

## 1.1 Vieillessement normal

Le processus de vieillissement normal fait référence aux changements qui surviennent progressivement avec l'avancement en âge, en l'absence de maladie.

### 1.1.1 Effets de l'âge sur le fonctionnement neurocognitif

Le fonctionnement neurocognitif peut être divisé en plusieurs fonctions et ces dernières ne montrent pas la même sensibilité aux effets du vieillissement normal. En effet, certaines fonctions neurocognitives demeurent généralement stables avec l'avancement en âge. Celles-ci incluent notamment les fonctions visuo perceptives, les fonctions langagières, les processus d'attention simple (attention soutenue) ainsi que la mémoire sémantique et autobiographique (Lezak, 2012; Murman, 2015). En contrepartie, le processus de vieillissement normal est accompagné d'un déclin notable de la vitesse de traitement de l'information (Gunning-Dixon & Raz, 2000). Un déclin lié à l'âge est également observé dans les fonctions appuyées par les régions cérébrales préfrontales et temporales médianes, lesquelles sont particulièrement sensibles au vieillissement neurophysiologique (Burke & Barnes, 2006; Raz, 2004). Celles-ci incluent notamment les fonctions attentionnelles complexes (attention sélective, attention divisée), les fonctions exécutives ainsi que les fonctions mnésiques (mémoire épisodique, mémoire de source, mémoire de travail, mémoire prospective) (Murman, 2015; Salthouse, 2010; Singh-Manoux et al., 2012).

Le vieillissement neurophysiologique affecte aussi les capacités d'apprentissage. La capacité à apprendre de nouvelles habiletés est particulièrement importante pour le maintien de l'autonomie au cours du vieillissement (Nguyen, Leanos, Natsuaki, Rebok, & Wu, 2020). L'apprentissage peut être explicite ou implicite. L'apprentissage explicite, qui correspond au processus d'apprentissage intentionnel accompagné d'une

conscience des informations apprises (p. ex. une liste de mots), est particulièrement sensible aux effets du vieillissement (Lamar, Resnick, & Zonderman, 2003; Verneau, van der Kamp, Savelsbergh, & de Looze, 2014). L'apprentissage implicite, défini comme un processus automatique qui reflète l'acquisition de connaissances sans intention (par ex. l'acquisition du langage chez le jeune enfant ou l'acquisition de l'habileté à faire de la bicyclette), serait quant à lui plus robuste aux effets du vieillissement. Ceci serait particulièrement vrai pour l'acquisition implicite d'habiletés simples, alors qu'un déclin des capacités d'apprentissage lié à l'âge serait toutefois observé lors de l'acquisition implicite d'habiletés complexes (Janacek, Fiser, & Nemeth, 2012; Ren, Wu, Chan, & Yan, 2013). La tâche de temps de réaction sériels (tâche SRT, de l'anglais *serial reaction time task*) est l'une des tâches les plus communément utilisées en recherche pour évaluer les capacités d'apprentissage implicite auprès d'individus sains et de populations cliniques (Hardwick, Rottschy, Miall, & Eickhoff, 2013). Plus précisément, la tâche SRT mesure l'apprentissage implicite de séquences motrices (Nissen & Bullemer, 1987). Cet apprentissage fait référence à l'association progressive entre des éléments isolés du mouvement permettant d'exécuter rapidement et précisément des séquences d'actions motrices (Cohen, Poldrack, & Eichenbaum, 1997). À la tâche SRT, l'apprentissage est principalement reflété par une diminution graduelle des temps de réaction (TR) lors de l'exécution d'une séquence de mouvements digitaux effectués en réponse à la présentation de stimuli visuels (une description complète de la tâche SRT est présentée dans la section « méthodologie » du premier article de la thèse). Chez les personnes âgées, les capacités d'apprentissage implicite de séquences simples à la tâche SRT ne diffèrent généralement pas de celles des jeunes adultes (Howard & Howard, 1992). Une diminution des capacités d'apprentissage implicite est toutefois observée chez les personnes âgées lorsque des séquences complexes sont utilisées (Howard et al., 2004; Urry, Burns, & Baetu, 2018).

Finalement, les changements neurocognitifs liés à l'âge sont aussi marqués par un déclin des fonctions psychomotrices. Ce déclin se manifeste notamment par un ralentissement de la vitesse psychomotrice affectant les mouvements des membres supérieurs et inférieurs (Ilamkar, 2014) ainsi que par une altération de la coordination motrice (Seidler, Alberts, & Stelmach, 2002) et de la dextérité manuelle (Carmeli, Patish, & Coleman, 2003). Bien qu'une altération progressive du système musculo-squelettique puisse contribuer à ce déclin, il est reconnu que les changements cérébraux liés à l'âge jouent un rôle crucial dans ces atteintes (Clark & Taylor, 2011). Par exemple, les individus vieillissants auraient besoin d'une plus grande et plus longue activation du cortex moteur primaire (M1) afin d'exécuter une réponse motrice simple (Mattay et al., 2002; Ward & Frackowiak, 2003).

#### 1.1.1.1 Facteurs affectant le vieillissement neurocognitif

Les études longitudinales s'étant intéressées à la trajectoire de ces changements neurocognitifs au cours du vieillissement suggèrent qu'une réduction de la vitesse de traitement de l'information serait présente dès la mi-vingtaine et qu'un déclin subtil serait détectable dans les autres domaines neurocognitifs dès l'âge de 45-50 ans (Singh-Manoux et al., 2012). Une accélération du déclin neurocognitif lié à l'âge surviendrait généralement à partir de 65-70 ans (Huppert & Whittington, 1993). L'ampleur de ces changements neurocognitifs est toutefois caractérisée par une grande variabilité interindividuelle. En complément aux facteurs génétiques, qui ont une influence importante sur les habiletés cognitives tout au long de la vie (Harris & Deary, 2011), il est suggéré qu'une part de cette variabilité pourrait être expliquée par la réserve cognitive. La théorie de la réserve cognitive suggère que les expériences d'une personne affectent l'efficacité et la capacité d'adaptation de ses processus neurocognitifs à faire face à des changements cérébraux (p. ex. vieillissement cérébral, lésions acquises, neurodégénérescence). Ainsi, les personnes qui ont eu un niveau élevé d'activités cognitives et physiques au cours de leur vie (p. ex. niveau d'éducation élevé,

activités professionnelles et loisirs stimulants), seraient moins susceptibles de subir un déclin neurocognitif associé au vieillissement normal ou pathologique (Nucci, Mapelli, & Mondini, 2012; Stern, 2017). À l’opposé, une faible réserve cognitive pourrait contribuer à l’exacerbation du déclin cognitif lié au vieillissement (Tucker & Stern, 2011). En plus de ces facteurs liés à l’expérience, il est également reconnu que le vieillissement neurocognitif peut être amplifié par la présence de comorbidités médicales. Par exemple, le diabète de type 2 (Cukierman, Gerstein, & Williamson, 2005), l’hypertension (Gottesman et al., 2014), les maladies cardiovasculaires (Leritz, McGlinchey, Kellison, Rudolph, & Milberg, 2011) et les antécédents d’accident vasculaire cérébral (Tang et al., 2018) ont tous été associés à une accentuation des atteintes cognitives liées à l’âge. La littérature des deux dernières décennies suggère que le TCCL pourrait également avoir des effets délétères sur le fonctionnement neurocognitif au cours du vieillissement.

### 1.1.2 Changements neurophysiologiques liés à l’âge

Au niveau cérébral, le processus de vieillissement normal est associé à un ensemble de changements structurels et fonctionnels. En effet, l’avancement en âge est associé à une diminution progressive du volume cérébral, des perturbations neuro-métaboliques et neuro-inflammatoires ainsi qu’à des changements biochimiques et électrophysiologiques survenant au niveau neuronal (Bishop, Lu, & Yankner, 2010; Raz et al., 2005; Spreng & Turner, 2019). Ces changements affectent l’intégrité de la matière blanche, laquelle joue un rôle essentiel dans la transmission de l’information au sein du cerveau, en plus d’interférer avec les processus d’excitabilité corticale et de plasticité synaptique (Bhandari et al., 2016; Burke & Barnes, 2006; Ferreri et al., 2017). Longuement étudiée au sein de modèles animaux, ce n’est qu’au cours des 15 dernières années que les chercheurs ont eu recours à la stimulation magnétique transcrânienne (TMS, de l’anglais *transcranial magnetic stimulation*) appliquée sur le M1 afin



d'étudier l'interaction entre l'excitabilité corticale (c.-à-d. la réactivité des neurones à une stimulation donnée (Kandel, 2010)) et la plasticité synaptique (c.-à-d. la capacité du système nerveux à former, renforcer et défaire des liens synaptiques en réponse à l'expérience (Ganguly & Poo, 2013)) de façon non-invasive chez les humains. Globalement, les études utilisant cette technique montrent qu'un débalancement des mécanismes d'excitabilité corticale (Gaetz et al., 2011; Pinto et al., 2010) ainsi qu'une réduction de l'efficacité des mécanismes de plasticité synaptique surviennent avec l'avancement en âge (Fathi et al., 2010; Freitas et al., 2011; Todd, Kimber, Ridding, & Semmler, 2010). Ces changements neurophysiologiques sont fréquemment évoqués pour expliquer la dégradation des fonctions neurocognitives observée au cours du vieillissement normal (Bennett & Madden, 2014; Burke & Barnes, 2006; Cuestas Torres & Cardenas, 2020). Parmi l'ensemble des fonctions neurocognitives régulées par les mécanismes de neuroplasticité ciblés à l'aide de la TMS, l'apprentissage implicite de séquences motrices s'avère le plus étudié. En effet, l'ampleur de l'apprentissage d'une séquence motrice à la tâche SRT est intimement liée à la fois à l'état d'excitabilité corticale avant d'entreprendre la tâche ainsi qu'à la réactivité des mécanismes de plasticité neuronale lors d'un protocole de stimulation TMS de M1 (Dayan & Cohen, 2011; Karni et al., 1998; Pascual-Leone, Grafman, & Hallett, 1994). Il est par ailleurs intéressant de constater que plusieurs comorbidités associées au vieillissement s'accompagnent d'altérations de la performance à la tâche SRT, dont le TCCL.

## 1.2 Traumatisme craniocérébral

Le traumatisme craniocérébral (TCC) est l'une des atteintes neurologiques affichant la plus haute incidence chez les adultes occidentaux (Badhiwala, Wilson, & Fehlings, 2019). Aux États-Unis seulement, un total de 2.8 millions de visites aux urgences liées au TCC étaient répertoriées en 2013 (Taylor, Bell, Breiding, & Xu, 2017). Au Canada,

l'incidence du TCC était estimée à plus de 155 000 en 2014 (Rao, McFaul, Thompson, & Jayaraman, 2017).

### 1.2.1 Définition et classification

Le TCC est défini comme étant une perturbation du fonctionnement cérébral, ou toute autre évidence de pathologie cérébrale, causée par une force externe (Menon, Schwab, Wright, & Maas, 2010). Une telle blessure peut survenir lorsque la tête est frappée ou se heurte à un objet/une surface, lorsque la tête subit un mouvement rapide d'accélération et de décélération ou lorsqu'un objet pénètre le crâne. Plus concrètement, le TCC se traduit par l'apparition d'au moins une des manifestations cliniques suivantes : une altération de l'état de conscience (confusion, désorientation, perte de conscience); une amnésie des événements précédant, entourant ou suivant la blessure; la présence de signes neurologiques (perte d'équilibre, troubles du langage ou de la vision, pertes sensorielles, convulsions) et/ou de lésions intracrâniennes (CDC, 2015). Au plan clinique, le TCC se divise en trois niveaux de gravité incluant le TCCL, le TCC modéré et le TCC sévère (Carroll, Cassidy, Holm, Kraus, & Coronado, 2004). Cette classification s'appuie sur la durée des manifestations cliniques initiales (Tableau 1.1) ainsi que sur le résultat obtenu à l'Échelle de coma de Glasgow, un outil standardisé permettant de quantifier l'état de conscience sur une échelle allant de 3 (coma profond) à 15 (aucune altération de l'état de conscience) (Teasdale & Jennett, 1974).

Tableau 1.1 Niveaux de gravité du traumatisme craniocérébral

Critères	Léger	Modéré	Sévère
Altération de l'état de conscience	≤ 30 min	31 min – 24 h	> 24 h
Amnésie post-traumatique	< 24 h	>1 – < 7 jours	> 7 jours
Score à l'ÉCG	13 – 15	9 – 12	3 – 8

Note : ÉCG = Échelle de coma de Glasgow.

Le TCCL, communément appelé commotion cérébrale, correspond au plus faible niveau de gravité sur le continuum du TCC. Selon les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé élaborées en collaboration avec le *Centre for Neurotrauma Task Force on Mild Traumatic Brain Injury* (Task Force de l'OMS), les critères d'identification clinique du TCCL incluent : (i) au moins une des manifestations suivantes : confusion, désorientation ou perte de conscience de 30 minutes ou moins, une amnésie post-traumatique de moins de 24 heures, et/ou des anomalies neurologiques transitoires dont des signes focaux, des convulsions ou des lésions intracrâniennes ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale; (ii) un score entre 13 et 15 à l'Échelle de coma de Glasgow évalué 30 minutes après l'impact à la tête (Carroll, Cassidy, Holm, et al., 2004). Ces manifestations ne doivent pas être attribuables à une prise d'alcool, de drogue et de médicaments ainsi qu'à d'autres blessures ou problèmes de santé. Finalement, le TCCL est également classifié en fonction de l'absence (TCCL simple) ou la présence (TCCL complexe) de lésions intracrâniennes objectivées à l'aide d'outils neuroradiologiques cliniques conventionnels (tomodensitométrie cérébrale, imagerie par résonance magnétique standard) (Williams, Levin, & Eisenberg, 1990).

### 1.2.2 Incidence et facteurs de risque

Le TCCL est la forme la plus commune de TCC. Selon le Task force de l'OMS, entre 70% et 90% de l'ensemble des TCC traités initialement en milieux hospitaliers seraient de sévérité légère (CDC, 2015). Du nombre, 80 à 95 % seraient des TCCL simples (Borg et al., 2004; Iverson, Lovell, Smith, & Franzen, 2000). Pertinemment, une part importante des cas de TCCL ne serait pas diagnostiquée en raison d'inconsistances dans l'utilisation des protocoles d'évaluation (Blostein & Jones, 2003; Jodoin et al., 2016; Powell, Ferraro, Dikmen, Temkin, & Bell, 2008). Par ailleurs, plus du quart des individus qui subissent un TCCL ne chercheraient pas à obtenir des soins médicaux (Deepa, McFaul, Thompson, & Jayaraman, 2018; Sosin, Snizek, & Thurman, 1996), suggérant que l'incidence réelle du TCCL serait hautement sous-estimée.

L'incidence du TCCL suit une distribution bimodale, avec un nombre disproportionné de cas survenant chez les jeunes adultes et chez les personnes âgées (Thurman, Alverson, Dunn, Guerrero, & Snizek, 1999). Alors qu'une proportion importante des TCCL subis au début de l'âge adulte surviennent en contexte sportif ou récréatif (Theadom et al., 2020), l'incidence élevée du TCCL chez les personnes âgées s'explique principalement par une augmentation du risque de chutes au cours du vieillissement (Langlois, Rutland-Brown, & Thomas, 2004). Outre les activités récréatives et les chutes, les causes les plus fréquentes de TCCL dans la population générale sont les accidents impliquant un véhicule motorisé et les assauts (Langlois et al., 2004). En plus de l'âge, les facteurs augmentant les risques de subir un TCCL incluent les antécédents de TCC, le niveau socio-économique (faible), les troubles de consommation (alcool, drogues) et le sexe (masculin) (Bruns & Hauser, 2003; Dick, 2009; Nordström, Edin, Lindström, & Nordström, 2013; Shinoda-Tagawa & Clark, 2003). Chez les personnes âgées de 65 ans et plus, une plus grande prévalence de TCCL serait toutefois observée chez les femmes (Albrecht et al., 2016).

### 1.2.3 Physiopathologie et symptômes du TCCL

Lors du TCCL, les forces externes appliquées au niveau de la tête sont transmises au cerveau. Sous l'effet de ces forces, le cerveau se déplace violemment à l'intérieur de la boîte crânienne, provoquant une compression, distorsion et déformation du tissu neuronal (corps cellulaires, axones) et des vaisseaux sanguins (Meaney & Smith, 2011). Ces perturbations engendrent des changements structurels et neurophysiologiques interférant avec le fonctionnement cérébral. Ces changements cérébraux sont attribuables à un processus de blessure survenant en 2 phases.

La première phase, appelée blessure primaire, correspond au dommage survenant immédiatement au moment de l'application des forces traumatiques. Il est principalement caractérisé par des altérations microstructurelles diffuses (p. ex. atteintes axonales et microvasculaires) non perceptibles avec les techniques de neuroimagerie cliniques conventionnelles (McKee & Daneshvar, 2015). Des lésions macroscopiques focales (p. ex. hémorragies, hématomes, lacérations, contusions) peuvent toutefois être observées chez 5 à 20% des patients (Isokuortti et al., 2018; Iverson et al., 2000). L'étendue de ces blessures primaires varie énormément d'un patient à l'autre, celle-ci étant tributaire de l'amplitude et de la direction des forces traumatiques impliquées ainsi que de leurs interactions avec l'anatomie cérébrale unique de chaque individu. Certaines régions cérébrales sont tout de même plus vulnérables aux forces du TCCL en raison de leur positionnement au sein du cortex et de leur composition, soit les lobes frontaux et temporaux, le corps calleux et la jonction entre la matière grise du cortex et la matière blanche (McAllister, 2011).

La seconde phase, appelée blessure secondaire, correspond quant à elle à un ensemble de changements physiopathologiques survenant progressivement à la suite de la blessure primaire. Brièvement, les atteintes microstructurelles primaires entraînent une cascade de changements neurochimiques et neurométaboliques complexes incluant un

débalancement ionique, une accumulation de neurotransmetteurs excitateurs (excitotoxicité), la production de substances chimiques nocives (radicaux libres), une réponse inflammatoire ainsi que la formation d'œdème diminuant l'apport sanguin cérébral et la livraison d'oxygène aux neurones (Giza & Hovda, 2014). Ces événements cellulaires, qui interfèrent avec la fonction neuronale et la neurotransmission, peuvent ultimement contribuer à l'amplification des dommages microstructurels initiaux.

Ces perturbations physiopathologiques sont en partie responsables des symptômes observés dans la phase aiguë du TCCL (Giza & Hovda, 2014). Ces symptômes, appelés symptômes post-commotionnels, peuvent inclure des manifestations d'ordre somatique (maux de tête, étourdissements, sensibilité au son ou la lumière, fatigue, difficultés de sommeil, instabilité posturale), d'ordre affectif/comportemental (agitation, irritabilité, impulsivité, labilité émotionnelle, apathie) et neurocognitif (p. ex. ralentissement de la pensée, ralentissement psychomoteur, difficultés de concentration, troubles de la mémoire) (Frenchem, Fox, & Maybery, 2005; Katz, Cohen, & Alexander, 2015; Konrad et al., 2011). Généralement, les symptômes les plus sévères se manifestent à l'intérieur des 72 heures après l'impact et sont suivis d'une récupération progressive au cours des jours et des semaines qui suivent (McCrea et al., 2003).

D'un point de vue clinique, la récupération post-TCCL est fréquemment évaluée à partir des symptômes auto-rapportés. Chez la majorité des patients (environ 75 à 90% d'entre eux), une résolution complète des symptômes subjectifs est rapportée à l'intérieur des trois premiers mois suivant le TCCL (Alexander, 1995; Carroll, Cassidy, Peloso, et al., 2004). En dépit de la résolution rapide des symptômes post-commotionnels subjectifs, un nombre grandissant d'évidences suggèrent toutefois que le TCCL peut avoir des effets à long terme sur la santé cérébrale et neurocognitive (De Beaumont et al., 2009; Gray, Cantagallo, Della Sala, & Basaglia, 1998). À ce jour, les conséquences du TCCL sur le fonctionnement neurocognitif ont principalement été étudiées dans le contexte d'un TCCL survenu chez le jeune adulte.

### 1.3 Effets du TCCL chez le jeune adulte

#### 1.3.1 Atteintes neurocognitives aiguës et récupération

Les tests neuropsychologiques standardisés sont les mesures de référence pour l'évaluation objective du fonctionnement neurocognitif après un TCCL (Prince & Bruhns, 2017). Immédiatement suite au TCCL, des déficits sont fréquemment objectivés dans les domaines de l'attention, de la vitesse de traitement de l'information, de la vitesse psychomotrice, de l'apprentissage et de la mémoire épisodique et/ou des fonctions exécutives (Frencham et al., 2005). Ces atteintes sont généralement légères et sont susceptibles d'être influencées par le temps écoulé depuis le TCCL, le choix des tests utilisés et la population étudiée. Chez les jeunes athlètes ayant subi un TCCL en contexte sportif, un retour aux performances cognitives de base (c.-à-d. pré-TCCL) est habituellement observé dans les 14 jours suivant la blessure (Belanger & Vanderploeg, 2005). Les méta-analyses portant sur les effets cognitifs du TCCL au sein de la population générale rapportent quant à elles qu'une normalisation des performances aux tests neuropsychologiques est observée dans les 90 jours suivant le TCCL chez la majorité des jeunes adultes (Carroll et al., 2014; Frencham et al., 2005; Karr, Areshenkoff, & Garcia-Barrera, 2014; Rohling et al., 2011). Les méta-analyses sont toutefois critiquées pour leur potentiel à masquer des sous-groupes de patients qui pourraient présenter une trajectoire de récupération divergente. En ce sens, une revue d'études méta-analytiques suggère que des atteintes cognitives peuvent être objectivées jusqu'à six mois ou un an chez 4% à 10% des individus ayant subi un TCCL (Karr et al., 2014). Chez ces individus, les atteintes prolongées aux tests neuropsychologiques sont fréquemment associées à la présence de facteurs affectifs ou biologiques aggravants. En effet, il est suggéré que les troubles de nature psychologique (antécédents psychiatriques, anxiété/dépression post-blessure) peuvent interagir avec les effets du TCCL et favoriser l'amplification et la cristallisation des déficits

neurocognitifs (Broshek, De Marco, & Freeman, 2015; Marra & Sequela, 2019; Rosenbaum & Lipton, 2012; van der Horn et al., 2020; Williams, Potter, & Ryland, 2010). Dans le même ordre d'idées, une méta-analyse récente prenant en compte un ensemble de facteurs biopsychosociaux montre que la présence de troubles psychoaffectifs représente le plus important facteur de prédiction de troubles neurocognitifs persistants à la suite d'un TCCL (Marra & Sequela, 2019). Par ailleurs, il est aussi reconnu que la récupération neurocognitive peut également être influencée par la sévérité des atteintes cérébrales. À cet égard, il est généralement montré que le TCCL complexe (c.-à-d. TCCL avec lésions intracrâniennes macroscopiques) est associé à une période de récupération neurocognitive prolongée aux tests neuropsychologiques (Kashluba, Hanks, Casey, & Millis, 2008).

L'utilisation des tests neuropsychologiques standardisés conventionnels comme marqueur de récupération neurocognitive est toutefois critiquée (Lezak, 2012; Pertab, James, & Bigler, 2009). En effet, bien que ces tests offrent une mesure objective du fonctionnement neurocognitif dans la phase aiguë du TCCL, plusieurs auteurs suggèrent qu'ils pourraient ne pas être suffisamment sensibles pour détecter de légères altérations neurocognitives pouvant perdurer au-delà de la période de récupération clinique habituelle du TCCL (Lezak, 2012; Pertab et al., 2009).

### 1.3.2 Effets persistants

Malgré la récupération initiale observée chez la majorité des jeunes adultes aux tests neuropsychologiques, de nombreuses études expérimentales suggèrent que le TCCL peut avoir des effets à long terme sur le fonctionnement neurocognitif.

D'abord, chez de jeunes adultes, des données obtenues à l'aide de techniques avancées de neuroimagerie telles que l'électroencéphalographie (EEG), l'imagerie par



résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et la TMS montrent que des perturbations du fonctionnement cérébral peuvent être observées plusieurs mois ou années suite au TCCL, et ce, en dépit de l'absence de symptômes post-commotionnels et d'atteintes aux tests neuropsychologiques standardisés (Broglia, Moore, & Hillman, 2011; De Beaumont, Brisson, Lassonde, & Jolicoeur, 2007; Ledwidge & Molfese, 2016; Mayer, Mannell, Ling, Gasparovic, & Yeo, 2011; Moore, Hillman, & Broglia, 2014; Ozen, Itier, Preston, & Fernandes, 2013; Segalowitz, Bernstein, & Lawson, 2001). Ces perturbations neurofonctionnelles sous-cliniques persistantes sont notamment caractérisées par un délai du traitement de l'information et d'un recrutement anormal des ressources cérébrales lors de l'exécution de tâches de TR informatisées issues du domaine des neurosciences cognitives (Broglia et al., 2011; De Beaumont et al., 2007; McAllister et al., 2002; Ozen et al., 2013). Il est intéressant de noter que la majorité de ces études ont également révélé des différences de groupe au niveau comportemental. Parmi celles-ci, Moore et al. (2014) et Segalowitz et al. (2001) ont observé des TR plus longs ainsi que davantage d'erreurs attentionnelles et mnésiques chez de jeunes adultes ayant subi un TCCL en moyenne six à sept ans plus tôt en comparaison avec de jeunes adultes sans antécédent de TCC. Parallèlement, une étude de notre laboratoire réalisée auprès de jeunes commotionnés met également en évidence une réduction des capacités d'apprentissage implicite d'une séquence motrice à une tâche SRT, laquelle corrélait avec des altérations de l'excitabilité corticale et de la neuroplasticité recueillies à l'aide de la TMS (De Beaumont, Tremblay, Poirier, Lassonde, & Theoret, 2012). Ces résultats sont cohérents avec de nombreuses études suggérant que les tâches de TR, qui permettent une analyse précise et dynamique de la performance, présenteraient une sensibilité supérieure aux tests neuropsychologiques standardisés pour l'identification d'altérations neurocognitives persistantes post-TCCL (Bleiberg, Halpern, Reeves, & Daniel, 1998; Xu et al., 2017). Pris ensemble, ces résultats suggèrent que malgré la récupération rapide des atteintes cliniques initiales, certains jeunes adultes ayant subi un TCCL présentent un rétablissement cérébral incomplet et que des altérations

neurocognitives sous-cliniques persistantes peuvent être mises en lumière à l'aide d'outils de mesures sensibles.

Par ailleurs, des anomalies du fonctionnement cérébral à l'EEG, à l'IRMf ainsi qu'à la TMS ont été documentées chez des individus vieillissants ayant un historique de TCCL subi au début de l'âge adulte (De Beaumont et al., 2009; Monti et al., 2013). Ces anomalies, décelées plusieurs décennies post-TCCL, suggèrent que les conséquences du TCCL pourraient perdurer tout au long de la vie. Pertinemment, lorsque comparés à des individus vieillissants sans antécédent de TCCL, les individus présentant un historique de TCCL subi au début de l'âge adulte montrent aussi des altérations à une constellation de tests neuropsychologiques standardisés. Ces altérations ont notamment été observées dans les domaines de la mémoire épisodique visuelle (De Beaumont et al., 2009; Ozen, Fernandes, Clark, & Roy, 2015), de la vitesse de traitement de l'information (Ozen et al., 2015) et des fonctions exécutives (inhibition/flexibilité) (Klein, Houx, & Jolles, 1996). Par ailleurs, un déclin accéléré de la vitesse psychomotrice (De Beaumont et al., 2009) et de la dextérité manuelle (Pearce et al., 2014) a également été documenté chez les individus ayant subi un TCCL à certaines tâches psychomotrices standardisées utilisées à des fins cliniques. Enfin, à l'instar des résultats retrouvés chez les jeunes ayant subi un TCCL, une réduction des capacités d'apprentissage implicite d'une séquence motrice liée à l'excitabilité du M1 a été objectivée à la tâche SRT chez des individus vieillissants présentant des antécédents de TCCL (De Beaumont et al., 2013). Parallèlement, au plan épidémiologique, une étude conduite par Guskiewicz et al. (2005) suggère que les individus vieillissants ayant un historique de TCCL éloigné présenteraient un risque accru (jusqu'à cinq fois plus élevé) de développer un trouble neurocognitif léger.

L'émergence d'atteintes neurocognitives à des tests cliniques chez les individus vieillissants présentant un historique de TCCL éloigné suggère que le TCCL induit des altérations persistantes qui demeurent sous-cliniques jusqu'à ce que s'ajoutent les

effets délétères d'autres facteurs liés au vieillissement physiologique ou physiopathologique. Il est toutefois important de mentionner que la plus grande part de la littérature portant sur les effets d'un historique de TCCL éloigné sur le fonctionnement neurocognitif d'individus vieillissants est composée d'études incluant principalement d'anciens athlètes ayant été exposés à de multiples TCCL au début de l'âge adulte. Alors que les effets à long terme des TCCL répétés sur le vieillissement neurocognitif sont de plus en plus reconnus (Guskiewicz et al., 2005; Taylor & Blackwell, 2016), l'existence d'effets persistants sur le vieillissement neurocognitif après un seul TCCL subi au début de l'âge adulte demeure peu étudiée et davantage controversée. Cela étant dit, quelques études montrent tout de même qu'un historique d'un seul TCCL éloigné pourrait aussi avoir un impact sur la santé neurocognitive à un âge avancé (Konrad et al., 2011; Nordström, Michaëlsson, Gustafson, & Nordström, 2014; Perry et al., 2016).

#### 1.4 Effets du TCCL subi chez la personne âgée

Depuis plusieurs années, une hausse continue de l'incidence du TCC est observée chez les personnes âgées de 50 ans et plus en raison de l'augmentation de l'espérance de vie ainsi que du vieillissement de la population nord-américaine (Roozenbeek, Maas, & Menon, 2013). Chez ces individus, les TCC sont causés principalement par des chutes et celles-ci résultent principalement en des TCCL (Tardif et al., 2017). Face à ce changement démographique, il est important de bien comprendre les effets du TCCL subi à un âge avancé, alors que le cerveau est déjà fragilisé par les effets du vieillissement.

À sévérité égale, l'âge avancé au moment du TCCL est souvent associé à des conséquences cliniques plus graves. En effet, par rapport aux adultes plus jeunes, les individus vieillissants présentent des taux plus élevés d'hospitalisation, de

complications médicales et de mortalité à la suite d'un TCCL (Portbury et al., 2017; Taylor et al., 2017). Les personnes âgées sont également plus susceptibles de présenter un plus grand niveau de dépendance aux autres à la suite d'un TCCL comparativement aux jeunes adultes (Marquez de la Plata et al., 2008; Testa, Malec, Moessner, & Brown, 2005). Cette vulnérabilité liée à l'âge s'expliquerait principalement par la présence de conditions physiques préexistantes. Par exemple, la présence d'athérosclérose cérébrovasculaire et la prise de médicaments anticoagulants, qui sont plus fréquentes avec l'avancement en âge, augmentent le risque de saignements intracrâniens suite à un TCCL (Thompson, McCormick, & Kagan, 2006). Ces conséquences cliniques dévastatrices ne concernent toutefois pas la majorité des personnes âgées qui subissent un TCCL. En effet, Mosenthal et al. (2004) rapportent que la récupération fonctionnelle des personnes âgées à la suite d'un TCCL est généralement de bonne à excellente. Une telle récupération fonctionnelle favorable serait observée chez jusqu'à 80% des patients âgés (McIntyre, Mehta, Janzen, Aubut, & Teasell, 2013; McMahan et al., 2014). Dans le même ordre d'idées, une étude longitudinale récente suggère que lorsque l'influence de possibles facteurs confondants est prise en compte (p. ex. la présence de comorbidités médicales), la trajectoire de récupération des symptômes post-commotionnels subjectifs chez des adultes ayant subi un TCCL après l'âge de 65 ans ne différerait pas de celle des jeunes adultes (Richey et al., 2020).

#### 1.4.1 Atteintes neurocognitives aiguës et récupération

Les atteintes neurocognitives sont communes à la suite d'un TCCL chez la personne âgée. Tout comme chez le jeune adulte, ces atteintes sont observées principalement dans les domaines de la vitesse de traitement de l'information, de l'attention, de la mémoire, de l'apprentissage et des fonctions exécutives (Goldstein et al., 1994; Senathi-Raja, Ponsford, & Schönberger, 2010). Dans la phase aiguë, il est généralement reconnu que la sévérité de ces atteintes serait exacerbée chez les

personnes âgées comparativement aux jeunes adultes (Aharon-Peretz et al., 1997; Goldstein & Levin, 1996; Goldstein et al., 1994). Il s'agit toutefois d'une comparaison hasardeuse étant donné qu'il existe des différences cliniques importantes entre ces groupes. En effet, les individus vieillissants sont plus susceptibles de présenter des comorbidités médicales (p.ex. maladies chroniques, atteintes neurocognitives prémorbides) et de prendre des médicaments pouvant avoir un effet sur le fonctionnement neurocognitif (Yancik et al., 2007). De plus, les troubles de nature psychologique (antécédents psychiatriques, troubles anxieux et/ou dépressifs), qui sont fréquents au sein de la population vieillissante et dont les effets sur le fonctionnement neurocognitif sont bien connus, peuvent également compliquer le tableau clinique (Allan, Valkanova, & Ebmeier, 2014; Bryant, Jackson, & Ames, 2008). À ce jour, les quelques études qui ont contrôlé pour l'impact possible de ces facteurs confondants suggèrent que les personnes âgées présenteraient des atteintes neurocognitives équivalentes à celles des jeunes adultes dans la phase aiguë du TCCL (Gardner, Dams-O'Connor, Morrissey, & Manley, 2018; Stapert, Houx, de Kruijk, Ponds, & Jolles, 2006). Il est pertinent de mentionner que la plupart des auteurs qui se sont intéressés aux effets du TCCL subi à un âge avancé ont utilisé un seuil de 50 ou 55 ans et plus afin de définir les « personnes âgées/individus vieillissants ». Ce choix méthodologique s'appuie sur la base d'études longitudinales portant sur les effets neurocognitifs du vieillissement normal ainsi que sur des études antérieures portant sur les TCC gériatriques (Cifu et al., 1996; Kearney et al., 2011; Vollmer et al., 1991).

La récupération neurocognitive à la suite d'un TCCL subi à un âge avancé est quant à elle moins bien caractérisée, seulement quelques études s'étant intéressées au fonctionnement neurocognitif des personnes âgées au-delà de la phase aiguë du TCCL. Une première étude d'importance conduite par Mazzucchi et al. (1992) suggère que le cerveau vieillissant présenterait une capacité de récupération réduite à la suite de l'atteinte. Chez un groupe de 70 individus âgés de 50 à 75 ans, ayant été évalués entre 6 mois à 3 ans post-TCCL (moyenne de 10.4 mois post-TCCL), ces auteurs ont mis en

évidence un déclin général du fonctionnement cognitif. L'interprétation de ces résultats est toutefois limitée par l'absence de groupe contrôle sans TCC ainsi que par l'inclusion de TCC modéré et sévère. Par ailleurs, aucune information n'était fournie sur l'état de santé général des patients avant la survenue du TCCL. Considérant la proportion importante de participants présentant des atteintes neurocognitives compatibles avec un diagnostic de démence peu de temps après la survenue du TCCL (près de 40% de l'échantillon), il est probable que plusieurs individus inclus dans cette étude présentaient des atteintes cognitives précoces avant la survenue du TCC.

Les quelques études qui ont été conduites par la suite rapportent des résultats mixtes. Kinsella, Olver, Ong, Gruen, and Hammersley (2014) ont comparé 50 patients de 65 ans et plus ayant subi un TCCL 3 mois plus tôt (dont 14 cas de TCCL complexes) à un groupe de participants contrôles ne différant pas statistiquement sur le plan de l'âge et du niveau d'éducation. En comparaison avec le groupe contrôle, le groupe TCCL présentait des atteintes persistantes au niveau du fonctionnement exécutif et de la mémoire prospective. Il est toutefois possible que les atteintes du groupe TCCL soient amplifiées par la présence de cas de TCCL complexes ainsi que par l'inclusion de participants très âgés (jusqu'à 91 ans). Rapoport et al. (2006) ont quant à eux évalué 37 personnes âgées de 50 ans et plus ayant subi un TCCL en moyenne un an auparavant. En comparaison avec un groupe contrôle sans TCC, les personnes âgées ayant subi un TCCL rapportaient davantage de plaintes cognitives et de symptômes post-commotionnels. Aucune atteinte cognitive n'a toutefois été objectivée aux tests neuropsychologiques standardisés, et ce, malgré l'utilisation d'une batterie exhaustive de tests. Cette discordance entre la présence de plaintes subjectives persistantes et l'absence d'atteintes objectives pourrait s'expliquer par le manque de sensibilité des tests neuropsychologiques standardisés utilisés pour identifier de subtils déficits neurocognitifs au-delà de la phase aiguë post-TCCL. Les effets neurocognitifs d'un TCCL subi un an auparavant ont également été étudiés par Bedard, Taler, and Steffener (2018) chez 1937 patients de 45 à 85 ans (moyenne de 60 ans). Certains patients

rapportaient aussi un historique de TCCL éloigné (subi plus tôt dans la vie). Les personnes âgées ayant subi un TCCL présentaient des performances plus faibles en mémoire prospective comparativement à un groupe de participants contrôles appariés pour l'âge. Or, le groupe TCCL présentait significativement plus de symptômes dépressifs que le groupe contrôle. L'inclusion de participants présentant des symptômes psychoaffectifs persistants, lesquels ont un impact connu sur le fonctionnement neurocognitif (McFarland & Vasterling, 2017), pourrait masquer les conséquences réelles du TCCL.

En somme, la littérature portant sur la récupération neurocognitive à la suite d'un TCCL subi à un âge avancé est restreinte et controversée, notamment en raison de l'hétérogénéité de l'échantillonnage et de l'impact possible de divers facteurs confondants. L'utilisation de tests neuropsychologiques standardisés, dont la sensibilité aux atteintes neurocognitives au-delà de la phase aiguë s'est montrée limitée chez les jeunes adultes, pourrait également contribuer à la variabilité des résultats observés chez la personne âgée. Considérant qu'un déclin, même modeste, du fonctionnement neurocognitif peut avoir un impact négatif sur la qualité de vie et l'autonomie des personnes âgées, une meilleure compréhension des effets du TCCL subi à un âge avancé sur le fonctionnement neurocognitif est particulièrement pertinente.

### 1.5 Stimulation transcrânienne à courant continu

Au cours des deux dernières décennies, de nombreuses études se sont intéressées au potentiel thérapeutique des techniques de neurostimulation non-invasives afin de moduler les processus neurocognitifs en agissant directement sur l'excitabilité corticale et sans avoir recours à la médication (Fertonani, Brambilla, Cotelli, & Miniussi, 2014; Floel et al., 2012; Holland et al., 2011; Meinzer, Lindenbergh, Antonenko, Flaisch, &

Floel, 2013; Zimerman & Hummel, 2010). Parmi ces techniques, la stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS, de l'anglais *transcranial direct current stimulation*) a reçu une attention particulière en raison de son faible coût et de sa facilité d'utilisation (Antal et al., 2017; Lefaucheur et al., 2017).

### 1.5.1 Description générale de la tDCS et de ses mécanismes d'action

La tDCS est une technique de neuromodulation qui permet d'administrer un courant électrique constant et de faible intensité (entre 1 et 4 mA) à une région corticale d'intérêt (Nitsche & Paulus, 2000; Priori, Berardelli, Rona, Accornero, & Manfredi, 1998). Le courant est transmis au cerveau par l'intermédiaire d'une paire d'électrodes de surface (une anode et une cathode) qui sont recouvertes d'une éponge synthétique imbibée d'une solution saline. Dans les protocoles standards, une des électrodes est placée sur le cuir chevelu au-dessus de la région corticale d'intérêt et l'autre est placée au-dessus d'une région indépendante de celle visée, généralement au-dessus de la région supra-orbitale controlatérale ou sur une région extra-crânienne (p. ex. l'épaule ou le bras). Un montage bilatéral peut également être utilisé, pour lequel la seconde électrode est placée au-dessus de la région cérébrale controlatérale homologue à la région d'intérêt (Nasseri, Nitsche, & Ekhtiari, 2015).

Pendant la stimulation, le courant circule de l'anode vers la cathode et traverse les tissus cérébraux. Les modèles physiques suggèrent qu'approximativement 10 à 50% du courant atteint le tissu cérébral, le reste étant dissipé à travers le cuir chevelu, le crâne et le liquide céphalo-rachidien (Miranda, Lomarev, & Hallett, 2006). Le passage de ce faible courant modifie le potentiel membranaire des neurones stimulés, ce qui modifie leur état d'excitabilité (c.-à-d. la probabilité qu'ils génèrent un potentiel d'action en réponse à une activité afférente) (Rahman et al., 2013; Stagg & Nitsche, 2011). Ces effets sur l'excitabilité corticale de la région d'intérêt dépendent de la polarité de



l'électrode qui est positionnée au-dessus. La stimulation cathodale (cathode chargée négativement positionnée au-dessus de la région d'intérêt) hyperpolarise la membrane neuronale, induisant une diminution de l'excitabilité corticale de la zone stimulée, tandis que la stimulation anodale (tDCS-a; anode chargée positivement positionnée au-dessus de la région d'intérêt) dépolarise la membrane neuronale, augmentant ainsi l'excitabilité corticale de la région stimulée (Nitsche et al., 2008; Nitsche & Paulus, 2000).

Lorsqu'elle est appliquée de façon prolongée, la tDCS permet d'avoir un effet modulateur sur l'excitabilité corticale qui perdure au-delà de la stimulation. Ces effets rémanents peuvent perdurer de quelques minutes à plusieurs heures selon les paramètres de stimulation utilisés (Monte-Silva et al., 2013; Nitsche & Paulus, 2000). Par exemple, une stimulation anodale d'une intensité de 1 mA, appliquée de 9 à 13 minutes, permet d'induire une augmentation de l'excitabilité corticale perdurant jusqu'à 90 minutes post-stimulation (Nitsche & Paulus, 2001). Les mécanismes qui sous-tendent cette stabilisation des effets incluent la modulation des liens synaptiques (formation, réorganisation, renforcement des liens synaptiques) via la stimulation des mécanismes de plasticité (Ranieri et al., 2012). Globalement, ces effets de la tDCS sur les mécanismes d'excitabilité corticale et de plasticité synaptique sont localisés principalement au niveau cortical sous l'électrode (Stagg & Nitsche, 2011). Une augmentation significative de l'activité cérébrale dans des régions éloignées, mais étroitement connectées à la région stimulée sur le plan fonctionnel, est toutefois également démontrée (Polanía, Nitsche, & Paulus, 2011).

D'autre part, les effets de la stimulation tDCS seraient sans danger au niveau cellulaire. Les études provenant de modèles animaux montrent que l'intensité de stimulation utilisée chez l'humain ( $\leq 4$  mA pour une durée habituelle de  $\leq 40$  minutes) est plus de 16 fois inférieure à l'intensité nécessaire pour induire des atteintes au tissu cérébral (Bikson et al., 2016). Il n'est donc pas surprenant que le bilan de sécurité de la tDCS-

chez l'humain soit excellent. En effet, aucun effet indésirable majeur n'a été rapporté à ce jour (p. ex. hospitalisation, épilepsie, arrêt cardiaque) (Matsumoto & Ugawa, 2017). De plus, les études récentes concluent que la tDCS est bien tolérée (Woods et al., 2016). Les effets secondaires les plus communs sont une légère sensation de picotement/brûlure au niveau du cuir chevelu en début de stimulation (rapportée par environ 70% des participants) ainsi qu'une légère fatigue post-stimulation (rapportée par environ 35% des participants) (Poreisz, Boros, Antal, & Paulus, 2007). Ces symptômes sont généralement de courte durée.

### 1.5.2 tDCS-a et fonctionnement neurocognitif

Permettant d'agir de façon non-invasive et sécuritaire sur les mécanismes d'excitabilité corticale et de plasticité synaptique, la tDCS-a présente un énorme potentiel d'utilisation comme méthode d'intervention pour améliorer les fonctions neurocognitives chez de populations saines et cliniques. Une approche expérimentale couramment utilisée afin d'évaluer les effets de la tDCS-a sur le fonctionnement neurocognitif consiste à effectuer une session de stimulation (habituellement d'une durée de 10 à 20 minutes et d'une intensité de 1 à 2 mA) et à en comparer les effets comportementaux avec ceux obtenus lors d'une condition placebo. Dans cette condition, un montage d'électrodes identique à celui utilisé pour la tDCS-a est appliqué. La stimulation électrique est toutefois interrompue après quelques dizaines de secondes sans qu'il n'y ait perception de la part du sujet (Gandiga, Hummel, & Cohen, 2006) ni d'effet notable sur l'excitabilité corticale (Dissanayaka, Zoghi, Farrell, Egan, & Jaberzadeh, 2018). Cette condition permet de contrôler pour des facteurs non liés à la stimulation, mais ayant le potentiel d'induire des changements comportementaux (p. ex. effet placebo).

La tDCS-a a été appliquée au-dessus de nombreuses régions corticales afin d'en améliorer leurs fonctions. Par exemple, chez de jeunes adultes en santé, des séances uniques de tDCS-a appliquées au-dessus du cortex préfrontal dorsolatéral (CPD) se sont notamment montrées efficaces afin d'augmenter la performance à des tâches de traitement du langage (Metuki, Sela, & Lavidor, 2012), de mémoire de travail (Fregni et al., 2005) et d'apprentissage implicite de probabilité (Greeley & Seidler, 2019). La tDCS-a a aussi été associée à une amélioration significative du contrôle inhibiteur (tDCS-a au-dessus du cortex frontal dorsolatéral; Hsu et al. (2011)), de la mémoire pour les visages et les objets (tDCS-a au-dessus du cortex occipital; Barbieri, Negrini, Nitsche, and Rivolta (2016)) et de la discrimination tactile (tDCS-a au-dessus du cortex somatosensoriel; Ragert, Vandermeeren, Camus, and Cohen (2008)) chez de jeunes sujets sains. Des résultats contradictoires sont toutefois également rapportés par des auteurs ayant ciblé ces mêmes régions corticales (Tremblay et al., 2014).

À ce jour, les méta-analyses montrent que des effets physiologiques et comportementaux plus robustes et plus constants sont observés lorsque la tDCS-a est appliquée au-dessus de régions motrices (Jacobson, Koslowsky, & Lavidor, 2012; Summers, Kang, & Cauraugh, 2016). Parmi celles-ci, les effets de la tDCS-a ont été les plus étudiés et les mieux validés au sein d'études stimulant le M1 et ses fonctions psychomotrices associées (Horne et al., 2021). Les effets bénéfiques de la tDCS-a appliquée sur le M1 ont principalement été démontrés sur la vitesse psychomotrice (Devanathan & Madhavan, 2016), la dextérité manuelle (Boggio et al., 2006) et l'apprentissage psychomoteur (Schambra et al., 2011). Les effets de la tDCS-a sur l'apprentissage psychomoteur ont notamment été observés à des tâches de type SRT (Kantak, Mummidisetty, & Stinear, 2012; Tecchio et al., 2010), lesquelles s'avèrent sensibles au processus de vieillissement normal (Urry et al., 2018) ainsi qu'aux effets d'un TCCL subi à un jeune âge (De Beaumont et al., 2013; De Beaumont et al., 2012). En effet, l'application d'une séance de 15 minutes de tDCS-a sur le M1 à une intensité de 1 mA pendant l'exécution d'une tâche SRT a été associée à une augmentation de

l'apprentissage implicite chez les jeunes adultes sains en comparaison avec une condition placebo (Nitsche et al., 2003). Ces résultats étaient spécifiques à la stimulation du M1, alors que la stimulation d'autres régions motrices (cortex prémoteur et cortex préfrontal) n'a pas eu d'effet sur la performance.

#### 1.5.2.1 Paramètres de stimulation à privilégier

Différents paramètres de stimulation sont à privilégier afin d'optimiser les effets de la tDCS-a sur le fonctionnement neurocognitif. D'abord, le courant électrique de la tDCS-a étant faible et diffus, il est suggéré que les réseaux de synapses déjà activés par l'exécution d'une tâche seraient plus réceptifs aux effets plastiques de la tDCS-a (Bikson & Rahman, 2013). Ainsi, il est généralement reconnu que des gains comportementaux plus importants peuvent être obtenus lorsque la tDCS-a est appliquée simultanément à l'exécution d'une tâche qui implique la région cérébrale stimulée, plutôt qu'avant ou après la stimulation (Summers et al., 2016). Par exemple, dans le contexte de la tâche SRT, Stagg et al. (2011) ont montré que l'application de la tDCS-a sur le M1 pendant l'exécution de la tâche était associée à l'augmentation des capacités d'apprentissage moteur chez de jeunes adultes, alors que l'administration de la tDCS-a avant l'exécution de la tâche résultait en un ralentissement du rythme d'apprentissage pendant la tâche.

Par ailleurs, dans une optique d'intervention, les effets physiologiques et comportementaux de la tDCS-a sont généralement plus robustes lorsque la stimulation est appliquée de façon répétée. Dans cet ordre d'idées, deux études ont montré que l'application quotidienne de 20 minutes de tDCS-a sur le M1 à une intensité de deux mA, pendant cinq jours consécutifs, induisait une augmentation cumulative de l'excitabilité corticale chez l'adulte sain (Alonzo, Brassil, Taylor, Martin, & Loo, 2012; Gálvez, Alonzo, Martin, & Loo, 2013). Sur le plan comportemental, une méta-analyse récente a conclu que l'application répétée de tDCS-a sur le M1 (entre trois et cinq séances) combinée à l'exécution d'une tâche psychomotrice était significativement

plus efficace que l'application d'une seule session de stimulation afin d'augmenter les capacités d'apprentissage moteur (Hashemirad, Zoghi, Fitzgerald, & Jaberzadeh, 2016). Par ailleurs, une étude pionnière réalisée par Reis et al. (2009) montrait que cinq séances de 20 minutes de tDCS-a sur le M1, réalisées au cours de cinq journées consécutives, et combinées à l'exécution d'une tâche d'apprentissage moteur, permettaient d'induire des améliorations reproductibles des capacités d'apprentissage moteur chez de jeunes adultes. Pertinemment, ces effets étaient toujours présents au-delà de trois mois après l'intervention. En comparaison avec les protocoles impliquant une session unique de tDCS-a, dont les effets se limitent généralement à quelques heures post-stimulation (Horvath, Forte, & Carter, 2015), ces résultats suggèrent que le recours à des protocoles multisessions permettrait d'induire des effets comportementaux à long terme. De tels effets durables ont été montrés dans de nombreuses études subséquentes ayant également utilisé des protocoles de tDCS-a multisessions (Ruf, Fallgatter, & Plewnia, 2017). Finalement, les protocoles multisessions de tDCS-a pourraient favoriser le transfert des gains comportementaux à des habiletés ou tâches non entraînées pendant l'application de la stimulation, mais dont la fonction est également reliée à la région corticale stimulée. Ainsi, chez de jeunes adultes en santé, Waters-Metenier, Husain, Wiestler, and Diedrichsen (2014) ont observé qu'un protocole impliquant quatre séances quotidiennes et consécutives de tDCS-a ciblant le M1 combinés à l'exécution de patrons complexes d'activation musculaire permettait non seulement d'induire une amélioration de la performance motrice aux patrons entraînés, mais que les effets bénéfiques de la tDCS-a s'étaient également généralisés à des patrons d'activation musculaire non entraînés. De tels effets de transfert à des habiletés non entraînées ont aussi été rapportés suite à la stimulation répétée de régions corticales non-motrices (Ruf et al., 2017).

### 1.5.3 tDCS chez la personne âgée

À la lueur des résultats prometteurs documentés chez les jeunes adultes, de plus en plus d'études cherchent à évaluer le potentiel de la tDCS-a pour contrer les effets du vieillissement normal sur le fonctionnement neurocognitif.

Considérant que les mécanismes d'action de la tDCS-a impliquent la plasticité synaptique, il serait attendu que le déclin de l'efficacité de ces mécanismes observé au cours du vieillissement interfère négativement avec les effets de la stimulation chez les personnes âgées. Toutefois, de nombreuses études comparant les effets de la tDCS-a entre des groupes d'adultes plus jeunes et plus âgées ont constaté que des gains comportementaux supérieurs pouvaient être obtenus chez les personnes âgées (Perceval, Flöel, & Meinzer, 2016). Cette accentuation des bénéfices liés à la tDCS-a chez les personnes âgées pourrait entre autres refléter un effet plafond chez les jeunes adultes, ceux-ci ayant généralement de meilleures performances initiales que les personnes âgées, et donc moins de potentiel d'amélioration. Globalement, les méta-analyses montrent des effets bénéfiques de la tDCS-a sur le fonctionnement neurocognitif des personnes âgées à travers une multitude de tâches expérimentales (Hsu, Ku, Zanto, & Gazzaley, 2015). Une étude conduite par Meinzer et al. (2013) a même rapporté qu'une session de tDCS-a ciblant le gyrus frontal inférieur gauche permettrait d'observer un renversement transitoire du déclin de la fluidité sémantique lié à l'âge. Tout comme chez le jeune adulte, les effets de la tDCS-a chez la personne âgée seraient toutefois supérieurs lorsque la stimulation est appliquée au-dessus de régions motrices (Summers et al., 2016). À cet effet, une amélioration significative de l'acquisition d'habiletés motrices complexes (Hummel et al., 2010) et de la dextérité manuelle (Parikh & Cole, 2014) a notamment été rapportée après une seule séance de tDCS-a sur le M1 combinée à l'exécution d'une tâche psychomotrice chez des personnes âgées.

Un aspect peu exploré chez la personne âgée est d'évaluer si des gains comportementaux supplémentaires pouvaient être associés à l'application de protocoles de tDCS-a multisessions. Quelques études ont rapporté le potentiel bénéfique de la tDCS-a multisessions sur le fonctionnement neurocognitif d'individus âgés présentant une condition clinique (p. ex. maladie d'Alzheimer : Hsu et al. (2015); maladie de Parkinson : Benninger et al. (2010)). Davantage d'études sont toutefois nécessaires afin d'évaluer le potentiel de la tDCS-a multisessions chez les personnes âgées en bonne santé.

#### 1.5.4 tDCS et TCC

Quelques études se sont intéressées au potentiel de la tDCS-a afin d'améliorer le fonctionnement neurocognitif chez la population TCC adulte. À ce jour, la plupart de ces études ont été conduites auprès d'individus ayant subi un TCC modéré ou sévère plusieurs mois auparavant. Chez ces individus, l'implantation d'un protocole incluant une seule séance de tDCS-a ne s'est pas montrée efficace afin d'induire des effets bénéfiques sur le fonctionnement neurocognitif (Kang, Kim, & Paik, 2012; Rushby et al., 2020). Des résultats davantage prometteurs ont toutefois été rapportés lors d'études ayant mis en œuvre des protocoles multisessions. Ainsi, des protocoles de 10 séances de tDCS-a ciblant le CPD et n'impliquant pas l'exécution concomitante d'une tâche ont permis d'induire des changements neurophysiologiques significatifs à l'EEG (Ulam et al., 2015) ainsi qu'une amélioration de la performance à une tâche d'attention divisée administrée 30 minutes post-stimulation (Sacco et al., 2016). Un effet bénéfique de la tDCS-a sur le fonctionnement psychomoteur a aussi été rapporté par Middleton, Fritz, Liuzzo, Newman-Norlund, and Herter (2014) à la suite de 24 séances de stimulation du M1 combinées avec l'exécution de tâches psychomotrices adaptées aux besoins individuels des participants.

En revanche, le potentiel de la tDCS auprès d'adultes ayant subi un TCCL demeure plutôt méconnu. À ce jour, Wilke et al. (2016) s'avère le seul groupe de recherche à s'être penché sur les effets de la tDCS au sein de cette population. En utilisant la TMS, ces auteurs n'ont observé aucun effet d'une session unique de tDCS-a (20 minutes à une intensité de 1 mA, sans tâche concomitante) sur l'excitabilité corticale du M1 auprès d'un groupe de 17 jeunes adultes présentant des antécédents de TCCL récurrents. Les effets de la stimulation sur le fonctionnement psychomoteur n'ont pas été évalués. En dépit de ces résultats négatifs et compte tenu de l'efficacité accentuée des interventions multisessions de tDCS-a ciblant le M1 durant la réalisation d'une tâche psychomotrice, il serait plausible que le recours à un protocole d'intervention tDCS-a optimisé puisse néanmoins se révéler utile afin d'améliorer le fonctionnement neurocognitif auprès de la population TCCL vieillissante.

## 1.6 Problématique et objectifs

La revue de littérature a permis d'établir que le TCCL peut induire des altérations neurocognitives persistant au-delà de la récupération clinique initiale apparente. Alors que ces atteintes persistantes ont été documentées à la suite d'un TCCL subi au début de l'âge adulte, les effets neurocognitifs à long terme d'un TCCL subi à un âge avancé demeurent quant à eux peu étudiés. Par ailleurs, la revue de littérature a également mis en lumière le potentiel de la tDCS-a comme méthode d'intervention non-invasive afin d'accentuer le fonctionnement neurocognitif.

Cette thèse de doctorat cherche d'abord à approfondir les connaissances sur les effets neurocognitifs persistants d'un TCCL subi à un âge avancé. Ensuite, à la lueur d'études suggérant qu'une intervention tDCS optimisée requiert la stimulation répétée du M1 simultanément à la réalisation d'une tâche impliquant l'activation de cette région corticale, ce travail de doctorat proposera l'implantation d'un protocole d'intervention



tDCS multisessions mettant en relief ses potentiels effets bénéfiques sur l'apprentissage moteur, lequel s'avère sensible aux effets persistants du TCCL. Ainsi, la présente thèse comporte deux volets, soit un volet *caractérisation* et un volet *intervention*.

### 1.6.1 Caractérisation : Effets neurocognitifs d'un TCCL subi à un âge avancé

Le premier volet de cette thèse s'intéresse aux effets neurocognitifs persistants d'un TCCL subi après l'âge de 50 ans. Jusqu'à ce jour, il y a absence de consensus dans la littérature concernant la présence d'atteintes neurocognitives persistantes (au-delà des trois premiers mois post-TCCL) au sein de cette population, notamment en raison des outils de mesures utilisés et de l'hétérogénéité des échantillons étudiés. En plus de réaliser une évaluation neuropsychologique standardisée ajustée en fonction du processus de vieillissement, l'objectif de ce volet (adressé dans la première étude de cette thèse) met l'accent sur les effets du TCCL subi entre 3 et 24 mois auparavant sur l'apprentissage moteur à l'aide d'une tâche de type SRT. Cette tâche a été sélectionnée non seulement en raison de sa sensibilité éprouvée aux effets du processus de vieillissement normal et du TCCL, mais également en raison de sa compatibilité avec le protocole d'intervention envisagé dans le cadre du second volet de cette thèse. De nombreuses précautions ont été prises lors du recrutement afin de limiter l'impact possible de divers facteurs confondants pouvant affecter le fonctionnement neurocognitif au cours du vieillissement. Considérant la vulnérabilité cérébrale liée à l'âge et les résultats des études antérieures portant sur les effets persistants du TCCL survenu chez le jeune adulte sur la performance à la tâche SRT, il était attendu que les individus vieillissants ayant subi un TCCL présenteraient des capacités d'apprentissage moteur réduites à la tâche SRT (diminution de l'apprentissage général et de l'apprentissage spécifique à la séquence) en comparaison avec des individus vieillissants n'ayant pas subi de TCC. L'apprentissage général à cette tâche correspond

à une réduction des TR entre le premier et le dernier bloc de la séquence répétée. L'apprentissage spécifique à la séquence à cette tâche réfère à la différence entre les TR du dernier bloc de la séquence répétée et le dernier bloc aléatoire. Nous avons également postulé que la performance à la tâche SRT ne serait pas associée au temps écoulé depuis le TCCL chez les individus TCCL vieillissants. Secondairement, en raison de l'absence de consensus quant à la sensibilité des tests neuropsychologiques standardisés aux effets persistants du TCCL au-delà de la phase aiguë/subaiguë, nous avons tenté de clarifier cet enjeu auprès d'un échantillon assujetti à des critères d'éligibilité très stricts concernant leur santé et leurs antécédents de TCCL. Les sujets TCCL étaient de plus appariés avec des sujets sains en fonction de l'âge, du sexe et du niveau d'éducation.

#### 1.6.2 Intervention : La tDCS multisessions comme méthode d'intervention

Le second volet de cette thèse s'intéresse au potentiel de la tDCS multisessions comme méthode d'intervention afin d'améliorer le fonctionnement neurocognitif d'individus ayant subi un TCCL à un âge avancé.

Comme étape préliminaire, la deuxième étude de cette thèse cherchait d'abord à évaluer les effets d'un protocole de tDCS multisessions chez des individus vieillissants en bonne santé et sans antécédent de TCCL. À cette fin, un protocole regroupant les paramètres de stimulation ayant montré à ce jour les résultats les plus robustes a été privilégié, soit l'application répétée sur plusieurs journées consécutives d'une stimulation anodale ciblant le M1 en combinaison avec un entraînement psychomoteur. L'apprentissage moteur implicite a été choisi comme cible d'intervention. Concrètement, le protocole consistait en l'application de cinq séances de 20 minutes de tDCS (anodale (2 mA) ou placebo) ciblant le M1 pendant l'exécution d'une tâche de type SRT. Le protocole se déroulait sur une période de cinq jours consécutifs, à

raison d'une séance par jour. Il était attendu que les individus vieillissants attirés au groupe tDCS-a présenteraient une meilleure performance (TR plus rapide aux blocs de la séquence répétée) ainsi qu'une plus grande amélioration des capacités d'apprentissage moteur (différence entre les TR aux blocs de la séquence répétée et ceux aux blocs aléatoires) à la tâche SRT que ceux assignés au groupe tDCS-placebo. Nous nous attendions à ce que cet effet bénéfique de la tDCS-a sur la performance et l'apprentissage moteur s'observe à chacune des cinq séances.

En utilisant un protocole tDCS-a multisessions identique à celui utilisé auprès des individus vieillissants sains (article 2), la troisième étude visait à évaluer le potentiel de la tDCS-a afin d'améliorer les capacités d'apprentissage moteur à la tâche SRT chez des individus ayant subi un TCCL à un âge avancé. De plus, sur la base d'études antérieures suggérant que la tDCS-a peut faciliter le transfert des gains comportementaux à des tâches non entraînées, mais sollicitant la région cérébrale stimulée, nous avons également évalué le potentiel de transfert des effets de l'intervention à une autre tâche motrice non entraînée. Cet effet a été évalué à l'aide du test de la planche de Purdue (PPT, de l'anglais *Purdue pegboard test*), qui a été administré un jour avant et un jour après les 5 jours du protocole tDCS. Le PPT est une tâche de vitesse et de dextérité manuelle dont l'exécution implique la participation du M1. Compte tenu des résultats obtenus dans l'article 2 et des résultats prometteurs rapportés par les études ayant utilisé la tDCS-a auprès d'individus qui ont subi un TCC modéré ou sévère, il était attendu que les individus TCCL vieillissants assignés au groupe tDCS-a montreraient une meilleure performance ainsi que de meilleures capacités d'apprentissage moteur à la tâche SRT que les individus TCCL vieillissants assignés au groupe tDCS-placebo lorsque les 5 séances de l'intervention sont combinées. Finalement, il était attendu que comparativement aux individus TCCL vieillissants du groupe tDCS-placebo, les individus TCCL vieillissants assignés au groupe tDCS-a montreraient une amélioration significativement plus grande à la tâche PPT non entraînée après les 5 jours d'intervention.

## CHAPITRE II

### ARTICLE 1

Persistent implicit motor learning alterations following a mild traumatic brain injury  
sustained during late adulthood

Marie-Eve Bourassa <sup>a, b</sup>, Gaëlle Dumel <sup>a, b</sup>, Camille Charlebois-Plante <sup>a, c</sup>, Jean-François  
Gagnon <sup>a, b</sup>, Louis De Beaumont <sup>a, d</sup>

<sup>a</sup> Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Canada

<sup>b</sup> Département de psychologie, Université du Québec à Montréal, Montréal, Canada

<sup>c</sup> Département de psychologie, Université de Montréal, Montréal, Canada

<sup>d</sup> Département de chirurgie, Université de Montréal, Montréal, Canada

Article publié dans *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2021,  
43(1), 105-110.

## 2.1 Abstract

**Introduction.** The neurocognitive outcomes of sustaining a mild traumatic brain injury (mTBI) during late adulthood are vastly understudied. In young, asymptomatic adults, mTBI-related synaptic plasticity alterations have been associated with persistent implicit motor sequence learning impairments outlasting the usual cognitive recovery period. The current study examined whether uncomplicated mTBI sustained during late adulthood could exert persistent deleterious consequences on implicit motor sequence learning.

**Method.** Thirty participants (aged 50–70 years) who experienced an uncomplicated mTBI within 3 to 24 months of testing, and 40 age-, sex- and education-equivalent healthy controls performed an implicit serial reaction time task (SRT task). The SRT task consisted of 10 blocks of a repeating sequence embedded among 4 random blocks. Participants also completed a battery of standardized neuropsychological tests of attention, memory and executive functioning.

**Results.** While both mTBI participants and controls showed significant implicit motor sequence learning effects, the mTBI group achieved a lower level of competence at performing the SRT task as evidenced by smaller gains in reaction times across the 10 training blocks of the repeating sequence. The time elapsed since the injury was unrelated to implicit motor learning effects. There was no evidence of a persistent effect of mTBI on any neuropsychological domain compared to controls.

**Conclusions.** Findings from this study suggest that a single mTBI sustained during older age may have persistent repercussions on training-dependent motor sequence learning capacity outlasting the recovery of mTBI symptoms and gold-standard neuropsychological tests performance.

## 2.2 Introduction

Mild traumatic brain injury (mTBI) occurs when an external mechanical force applied directly or indirectly to the head causes a physiological disruption of brain function (Marr & Coronado, 2004; von Holst & Cassidy, 2004). Over the last few decades, the incidence of mTBI among adults aged 50 years and over shows a consistent increase in high-income countries (Roozenbeek, Maas, & Menon, 2013), with falls being the leading cause of mTBI in this age group (Taylor, Bell, Breiding, & Xu, 2017). This change in the mTBI epidemiology is of clinical interest, as the aging brain is thought to be vulnerable to negative outcomes due to the presence of age-related comorbidities such as cerebral atherosclerosis, white and grey matter atrophy and changes in inflammatory response (Resnick, Pham, Kraut, Zonderman, & Davatzikos, 2003; Timaru-Kast et al., 2012). To date, most studies focused on the acute clinical outcomes associated with sustaining a mTBI at a later age, showing higher rates of hospitalizations, associated medical complications and mortality relative to younger adults with an injury of equivalent severity (Portbury et al., 2017; Taylor et al., 2017). Despite this increased risk for acute clinical complications, up to 80% of older mTBI patients show a favorable functional recovery at one year post injury (McIntyre et al., 2013; McMahan et al., 2014). Interestingly, while advanced neuroimaging has revealed positive acute/post-acute changes to white and grey matter mostly in the minority of mTBI patients reporting debilitating symptoms and altered daily function (Eierud et al., 2014; Ling, Klimaj, Toulouse, & Mayer, 2013), the brain structure of asymptomatic, older mTBI patients was recently shown not to differ from that of age-equivalent controls in a study from our group conducted with a distinct set of subjects (Tremblay et al., 2019).

Despite presenting with brain morphology equivalent to that of controls of comparable age, neuropsychological studies involving well-functioning older mTBI patients showed equivocal results. While Rapoport et al. (2006) study reported little to no

impact of sustaining a mTBI after the age of 50, other studies found persistent alterations in executive function, attention, prospective memory as well as/or even a decline in general intellectual functioning (Bedard, Taler, & Steffener, 2018; Kinsella, Olver, Ong, Gruen, & Hammersley, 2014; Mazzucchi et al., 1992). Heterogeneity among study findings could at least partially be attributed to methodological limitations including the variability among neuropsychological tests used, the heterogeneity among studied samples (inclusion of participants with abnormal CT brain imaging findings), the lack of a healthy control group, the omission to exclude individuals with pre-morbid neurocognitive and psychiatric conditions, as well as the inclusion of patients presenting with debilitating mTBI symptoms. Moreover, the standard administration of neuropsychological tests conducted in sterile laboratory contexts may lack the sensitivity to capture persistent, real-life cognitive alterations reported by patients after a single mTBI.

Alternatively, a less traditional approach to paper-pencil tests in cognitive testing involves the administration of computerized tests, which allow a more accurate and in-depth assessment of behavioral performance. While these computerized tests have typically been designed to assist clinicians with the return-to-play decision making process in sport-related mTBI, tasks involving speeded psychomotor responses of a prolonged duration were found to be sensitive to persistent mTBI effects (De Beaumont et al., 2013; De Beaumont et al., 2012; Dean & Sterr, 2013; Pare, Rabin, Fogel, & Pepin, 2009; Xu et al., 2017). In particular, the use of a computerized, modified serial-reaction time task (SRT task) in both young and former athletes with concussion revealed persistent implicit motor sequence learning deficits (De Beaumont et al., 2013; De Beaumont et al., 2012). Interestingly, these studies were conducted in asymptomatic individuals tested more than 3 months following their injury. These SRT task studies conducted with asymptomatic, well-functioning individuals allowed to isolate the effects of mTBI from confounding factors such as positive CT scan, clinical comorbidities, post-concussion syndrome and heterogeneity among tests and

administration procedures. The computerized SRT task used consists of a 12-item sequence of button presses repeated 10 times per learning block for a total of 10 learning blocks allowing the measurement of learning via reaction times. The sequence is not disclosed to participants and is embedded among blocks of random button presses, allowing sequence learning to remain implicit. It is unknown, however, whether individuals who have sustained a mTBI at an older age, that is between 50 and 70 years of age, and who showed a typical course of mTBI clinical recovery, also present with alterations of implicit motor learning at the modified SRT task. The demonstration of persistent neurocognitive alterations despite favorable recovery in this older age group at higher risks of sustaining mTBI is a preliminary justification towards implementing a longitudinal follow-up study seeking to track the evolution of age-associated psychomotor speed and motor learning alterations following mTBI. The pertinence of refining our understanding of the clinical trajectory of older mTBI patients through regular follow-ups mainly stems from recent epidemiological evidence of the increased risk of neurodegenerative disorders, including dementia, in individuals 65 and older with mTBI (Gardner et al., 2015; Gardner et al., 2014).

The aim of the present study was therefore to investigate whether 50 to 70 year-old individuals showing a favorable clinical recovery following a mTBI would exhibit persistent neurocognitive alterations that can be detected with the SRT task. Secondly, this study also sought to investigate whether the time elapsed since the injury, which varied from 3 to 24 months at the time of testing, was related to SRT task performance measures. It was hypothesized that implicit motor sequence learning would be significantly reduced in our homogeneous sample of older mTBI patients relative to age-, sex- and education-equivalent controls. Finally, given the known long-term effects of mTBI on implicit motor-sequence learning (De Beaumont et al., 2013), it was hypothesized that the time elapsed since the injury would not be associated with SRT task performance.



## 2.3 Materials and methods

### 2.3.1 Participants

A total of 72 individuals participated in the present study. General inclusion criteria were the following: (1) aged between 50 and 70 years; (2) right-handedness; (3) never having sustained a mTBI (control participants). As for the mTBI group, participants were included if they had sustained a mTBI within 3 to 24 months of testing. Finally, (4) mTBI participants were required to report a favorable clinical recovery with few (if any) symptoms on the Rivermead Post-Concussion Symptoms Questionnaire (RPQ; total score  $\leq 16$ ) (Thompson, Davies, Herrmann, Summers, & Potter, 2016). Exclusion criteria comprised: (1) a history of neurological disorder (i.e. stroke, encephalopathy, seizure disorder, brain tumor, neurodegenerative disease); (2) a prior history of TBIs (all severities) except for the mTBI sustained within 3 to 24 months of testing; (3) a history of psychiatric illness; (4) evidence of a developmental learning disability or attention deficit hyperactivity disorder (ADHD); (5) a history of alcohol and/or substance abuse; (6) prescription of medications affecting central nervous system function; and (7) clinically relevant indices of anxiety (Beck Anxiety Inventory  $\geq 16$ ) (Beck & Steer, 1993) or depression (Beck Depression Inventory II  $\geq 13$ ) (Beck, 1996). Finally, performance at the Mini-Mental Status Examination (MMSE; (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975a)) had to be  $\geq 27$  out of 30 for participants to take part in this study. Demographic and clinical information was acquired from medical records and through telephone interviews.

The mTBI group consisted of 31 adults who received a diagnosis of mTBI from the Trauma Program at the CIUSSS du Nord de l'île de Montréal (Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal), a Canada-based Level 1 trauma center. The mTBI diagnosis was established based on the following diagnostic criteria of the WHO mTBI Task Force

(Cassidy et al., 2004): “(i) 1 or more of the following: confusion or disorientation, loss of consciousness (LOC) for 30 minutes or less, post-traumatic amnesia (PTA) for less than 24 hours, and/or other transient neurological abnormalities such as focal signs, seizure, and intracranial lesion not requiring surgery; (ii) Glasgow Coma Scale score of 13–15 after 30 minutes post-injury or later upon presentation for healthcare”. As for the method of recruitment, mTBI patients reporting a favorable subjective recovery and demonstrating an interest in participating in the research project were referred to our team by the Trauma Program for further assessment of their eligibility to participate in the research project. The time elapsed between the mTBI and the inclusion in the study was set between 3 and 24 months following the injury, in order to focus on the early chronic post-injury phase (Mayer, Quinn, & Master, 2017). None of the mTBI participants had sustained a penetrating injury and all CT scan results were negative. None of the mTBI participants was actively involved in medico-legal issues.

The control group included 41 healthy adults who reported no prior history of mTBI. To reduce the risk of an undetected mTBI, control participants were additionally asked if they ever suffered a significant blow to the head, a significant acceleration/deceleration event or a fall that could have resulted in a mTBI. For each possible mTBI, injury characteristics and symptoms were assessed to evaluate if the injury could be classified as a mTBI. All control participants reporting a prior or unclear history of mTBI were excluded. All control participants were recruited via newspaper ads. Community controls were preferred to orthopedic controls because of the high rate of undetected mTBI found among orthopedic trauma patients (Jodoin et al., 2016). In order to maximally control for known effects of age on cognition, consecutive eligible healthy controls whose age fell outside a 2-year range from any recruited mTBI participants were not recruited for study participation. This study was approved by the Research Ethics Committee of the CIUSSS du Nord de l’île de Montréal, and all participants provided written informed consent before testing. Volunteers received financial compensation for their participation.

### 2.3.2 Experimental procedure

Participants underwent a single 3-hour session, including a 15-minute break. The session included the administration of the MMSE, the RPQ, the Beck Depression Inventory and the Beck Anxiety Inventory to screen for pre-determined inclusion criteria and the administration of the SRT task. We also contrasted the sensitivity of the SRT task relative to gold standard neuropsychological tests traditionally used to assess persistent mTBI effects. Testing took place between 8 a.m. and 5 p.m. and the time of day of testing was equivalent between both groups.

#### 2.3.2.1 Mini-Mental Status Examination

The MMSE (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975a) was administered as a brief screening tool for neurocognitive impairment. The MMSE includes 11 questions that cover the areas of language, attention, immediate and short-term recall, visuoconstructional skills and orientation to time and space. The maximum score is 30, with scores of 24 or 25 being commonly used as a cutoff value for dementia screening (Braekhus, Laake, & Engedal, 1995; Creavin et al., 2016). Based on the higher level of education of our sample, a higher cutoff (26) was used to allow greater sensitivity to cognitive dysfunction (O'Bryant et al., 2008).

#### 2.3.2.2 Rivermead Post-Concussion Symptoms Questionnaire

The RPQ (King, Crawford, Wenden, Moss, & Wade, 1995) was used to determine the presence/absence and severity of symptoms at the time of testing. The RPQ is a validated self-reported questionnaire that covers a set of 16 somatic, emotional and cognitive symptoms that may be present following a mTBI. Referring to the last 24 hours, participants are asked to indicate the severity of each symptom on a 4-point Likert scale (0 = not experienced at all; 1 = no more of a problem than prior the accident; 2 = a mild problem; 3 = a moderate problem; 4 = a severe problem). The total

score is obtained by summing all responses with a score of 2 or more. The maximum total score is 64. A cutoff of  $\leq 16$  was used in the present study (corresponding to non-clinical post-concussive symptomatology; (Thompson, Davies, Herrmann, Summers, & Potter, 2016)).

#### 2.3.2.3 Beck's Depression Inventory-II

The Beck's Depression Inventory-II (BDI) is a 21-item multiple-choice self-report questionnaire for measuring depression symptoms with a clinical cutoff established at 13 (Beck, Steer, & Brown, 1996a).

#### 2.3.2.4 Beck's Anxiety Inventory

Beck's Anxiety Inventory (BAI) is a 21-question multiple-choice self-report inventory used for measuring the severity of anxiety in adults with a clinical cutoff established at 16 (Beck & Steer, 1993).

#### 2.3.2.5 Serial Reaction-Time Task (SRT task)

Participants performed a modified implicit SRT task (Perez, Wise, Willingham, & Cohen, 2007) running on SuperLab (version 4.5; Cedrus, San Pedro, CA). Each trial consisted of one asterisk and three dots, displayed horizontally and evenly spaced in the middle of the computer screen. The position of the asterisk varied across trials among the four possible locations and indicated the required key press. Participants were instructed to respond as quickly and accurately as possible to the position of the asterisk by pressing the corresponding key with the predetermined finger of the right hand (index finger for key 1, middle finger for key 2, ring finger for key 3, and little finger for key 4). A correct key press was required for the next trial to appear. Response time (RT) was defined as the time interval between stimulus presentation and the correct key press. Participants performed a total of 14 blocks separated by pauses, including 10 sequence blocks and 4 random blocks. Each block included a total of 120

trials for a total of 20-25 minutes. The 10 sequence blocks (training blocks) consisted of ten presentations of the following fixed 12-item sequence (sequence: 4–2–3–1–1–3–2–1–3– 4–2– 4). Participants were not told about the presence of a repeating sequence. Learning blocks were named according to their respective presentation order preceded by the letter S (S1 – S10). The 4 random blocks were inserted among the sequence blocks and consisted of stimuli presented in random order that differed from the predetermined repeating sequence. Random blocks were named according to their respective order preceded by the letter R (R1 – R4). The first two random blocks (R1 and R2) allowed participants to become familiar with the task. The use of this 12-item sequence and task structure was shown to be effective in order to maintain implicit knowledge of the sequence (Perez et al., 2007). A representation of the SRT task structure is shown in Figure 2.1.

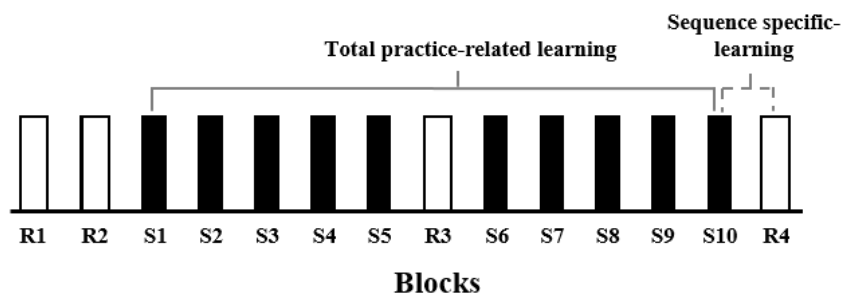


Figure 2.1 Graphical presentation of the SRT task structure.

S blocks contained a repeating 12-item sequence (see text) whereas R blocks contained stimuli presented in random order. Total training-related learning was assessed by comparing median response time (RT) across the first and the last sequence blocks (S1 vs. S10). Sequence-specific learning was assessed by comparing median RT across last sequence block and the following, last random block (S10 vs. R4).

### 2.3.2.6 SRT Task Data Analyses

As per established procedure (Nissen & Bullemer, 1987), trials on which errors were made and trials that followed an error were excluded from RT analyses. In keeping

with previous SRT task studies from our group (De Beaumont et al., 2013; De Beaumont et al., 2012), two variables were computed as measures of implicit motor sequence learning. Total training-related learning, reflecting both motor and sequence learning (Robertson, 2007), was computed for each participant as follows:  $((\text{median RT of the first sequence block (S1)} - \text{median RT of the last sequence block (S10)}) / \text{median RT of S1}) \times 100\%$ . Sequence-specific learning, reflecting sequence-specific knowledge only (see Figure 2.1), was computed for each participant as follows:  $((\text{median RT of the last sequence block (S10)} - \text{median RT of the last random block (R4)}) / \text{median RT of S10}) \times 100\%$ .

Accuracy on SRT task is usually very high and is not likely to reflect learning ability given its small variance (Urry, Burns, & Baetu, 2015). However, for completeness purposes, accuracy percentages  $((\text{error trials} / \text{total trials}) \times 100)$  were computed for each block and average for sequence and random blocks, separately.

### 2.3.2.7 Neuropsychological Assessment

The neuropsychological battery of tests used to characterize the current sample assessed attention, memory and executive functions. Tests included the Digit span subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale III (WAIS-III), the Ruff 2 & 7 Selective Attention Test, the Color-Word Interference Test of the Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS), the Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT), the Logical Memory subtest of the Wechsler Memory Scale III (LM WMS-III; Story A only), the Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMT-R), the Trail Making Test (TMT) parts A and B, the Verbal Fluency subtest (letter fluency) of the D-KEFS and the Tower of London test. For complete description of the tests and of the validity and reliability data, please refer to Strauss, Sherman, and Spreen (2006). The administration and test procedure were standardized and uniform across participants. For each test, Z-scores were calculated for all participants using the mean and standard deviation of data from the control group. Where lower scores reflected better

performance (e.g., execution time), scores were multiplied by -1. A negative Z-score indicated a performance below the average of the control group. Neuropsychological tests were then grouped into composite Z-scores in order to reduce the number of statistical comparisons and thus reduce the risk of Type I errors (Gelman & Geurts, 2017; Levin et al., 2013). Tests scores were combined within three domain-specific composite scores (i.e., memory, executive functions and attention) based on theoretical and clinical knowledge. A confirmatory factor analysis was conducted to test the fit of the model and all fit indices were satisfactory:  $\chi^2(74) = 75.35$ ,  $p = .435$ ,  $RMSE = 0.016$ ,  $TLI = 0.989$ ,  $CFI = .991$  and  $SRMR = 0.079$ . Domain-specific composite scores were averages of their component's Z-scores. The variables included in each composite score are listed in Table 2.1.

Tableau 2.1 List of neuropsychological variables included in each cognitive domain

Cognitive domains and tests	Dependent measures
<b>Memory score</b>	
Rey Auditory-Verbal Learning Test	Total trials 1 - 5
	Delayed free recall
Brief Visual Memory Test – Revised	Total trials 1 - 3
	Delayed free recall
Logical Memory WMS-III (story A)	Delayed recall
<b>Executive functions score</b>	
Trail Making Test – B	Completion time
Color-Word Interference Test D-KEFS – Inhibition	Completion time
Verbal Fluency D-KEFS – Letter	Total number of words
Tower of London	Total moves
<b>Attention score</b>	
Digit Span WAIS-III	Maximum length forward
	Maximum length backward
Trail Making Test – A	Completion time
Ruff 2 & 7	Automatic detection % accuracy
	Controlled search % accuracy

*Note.* WMS-III = Wechsler Memory Scale 3th Edition; D-KEFS = Delis-Kaplan Executive Function System; WAIS-III = Wechsler Adult Intelligence Scale 3th Edition.



### 2.3.3 Statistical analysis

Data distribution was normal, except for *RPQ scores*, *sequence-specific learning ratios* and *accuracy* data on the SRT task, which was corrected using a logarithmic transformation. Demographic and clinical information were subjected to standard descriptive statistics, Student's t-test and chi-square tests where appropriate. Neuropsychological composite scores, median RTs of the first random block ( $R_1$ ) on the SRT task, implicit motor learning ratios (*total training-related learning ratio* and *sequence-specific learning ratio*) and accuracy data were subjected to a between-group analyses of covariance (ANCOVAs) with RPQ, BAI and BDI scores as covariates. Two-tailed Pearson correlations were computed between the time elapsed since the mTBI and SRT task measures. Two-tailed alpha level was set at 0.05. Partial eta squared ( $\eta_p^2$ ) and Cohen's D were used where applicable to compute effect sizes. Data were analyzed with SPSS 21 (SPSS, Chicago, IL).

## 2.4 Results

### 2.4.1 Demographic and clinical information

SRT task data from one mTBI participant and one control participant were excluded from the analysis due to abnormally slow and inconsistent RTs (e.g. multiple RTs  $\geq$  30 sec and excessive RT variability across learning blocks) throughout the SRT task, suggesting inconsistent effort by participants. Demographic information and mTBI characteristics of the remaining 70 participants (mTBI group = 30, control group = 40) are presented in Table 2.2. Groups did not significantly differ in terms of age, level of education, sex distribution, performance at the MMSE and symptoms of anxiety at the BAI. Although below clinical cutoffs, scores at the RPQ and the BDI were significantly higher in the mTBI group than in the control group.

Tableau 2.2 Demographic information and mTBI characteristics

	<b>mTBI</b> n = 30	<b>Controls</b> n = 40	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>Cohen's</i> <i>d</i>
Age (years)	59.50 ± 6.08	60.38 ± 5.23	.646	.520	.155
Education (years)	16.00 ± 3.27	16.80 ± 2.93	1.076	.286	.258
Male / Female	18/12	29/21	1.075 ( $\chi^2$ )	.300	-.124 ( $\phi$ )
MMSE	29.30 ± 0.95	29.10 ± 1.03	-.829	.410	.201
BAI	3.97 ± 4.29	2.40 ± 2.61	-1.771	.083	.442
BDI	5.53 ± 4.35	2.64 ± 3.00	-3.113	.003	.773
RPQ	7.47 ± 5.70	3.00 ± 4.75	-4.111	.000	1.020
Mean time since the mTBI (months)	10.50 ± 6.43	-			
LOC frequency	21 (70.0%)	-			
PTA frequency	20 (66.7%)	-			
Mechanisms of injury					
Falls	18 (60.0%)	-			
Motor vehicle accidents	6 (20.0%)	-			
Bike accidents	5 (16.7%)	-			
Struck by/against an object	1 (3.3%)	-			

*Note.* Values are mean ± standard deviation unless otherwise noted. MMSE = Mini-Mental State Examination; RPQ = Rivermead Post-Concussion Symptoms Questionnaire; LOC = Loss of consciousness; PTA = Post-traumatic amnesia.

## 2.4.2 Serial Reaction Time Task

### 2.4.2.1 Baseline Performance

Mean median RTs for each SRT task block across groups are presented in Figure 2.2 A. There was no group difference in mean median RTs at the first random block of the SRT task ( $F(1,60) = .967$ ,  $p = .329$ ,  $\eta^2 = .016$ ), suggesting that baseline psychomotor speed did not significantly differ between mTBI participants and controls.

### 2.4.2.2 Implicit Motor Sequence Learning

The total training-related learning effect was significant when percent in median RTs ( $((S1 - S10)/S1 \times 100)$ ) for each participant was used to compute a between-group

ANCOVA with RPQ, BAI and BDI scores as covariates ( $F(1,60) = 4.611$ ,  $p = .036$ ,  $\eta^2 = .071$ ), indicating that mTBI participants improved significantly less than controls at sequence blocks of the SRT task. Group differences in total training-related learning is illustrated in Figure 2b. However, the sequence-specific learning effect was not significant when percent change in median RTs  $((S10-R4)/S10)$  for each participant was used to compute a between group ANCOVA with RPQ, BAI and BDI scores as covariates ( $F(1,60) = 2.325$ ,  $p = .133$ ,  $\eta^2 = .037$ ), indicating that both groups exhibited a similar sequence-specific learning. Group difference in sequence-specific learning is illustrated in Figure 2.2 B.

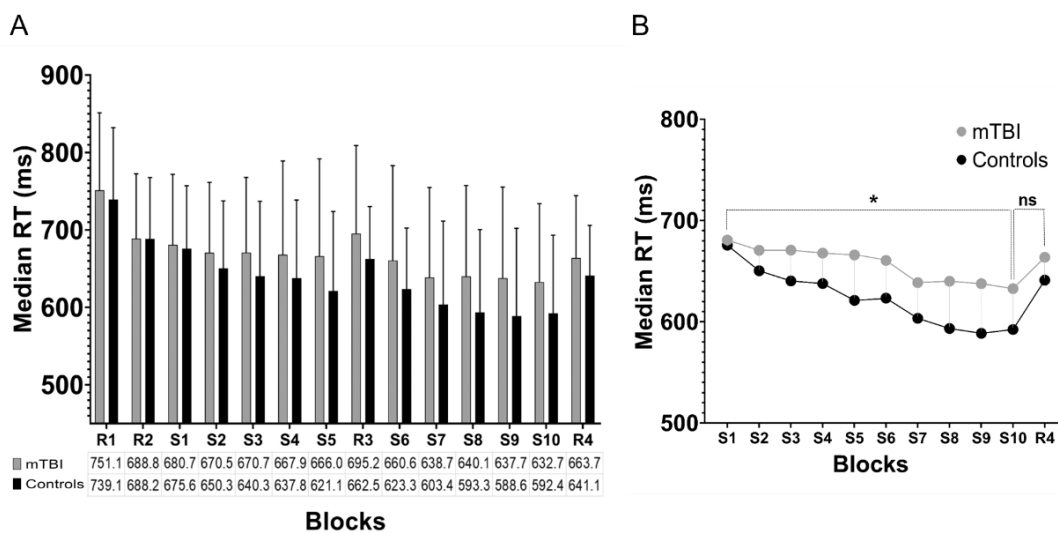


Figure 2.2 Implicit motor sequence learning.

A) Mean of median response times (RTs) in random (R) and sequence (S) blocks for each group during the SRT task. Error bars display standard error values. B) Mean of median RTs across the 10 sequence blocks and last random block (R4). Significance levels: ns, nonsignificant; \*  $p < 0.05$ .

### 2.4.2.3 Accuracy

The group mean accuracy values (%) for each SRT task blocks are shown in Table 2.3. As expected for a SRT task, accuracy was high in both groups. There was no group difference in mean response accuracy for sequence blocks [mTBI group:  $98.42 \pm 0.99$ ; control group:  $97.62 \pm 1.98$ ; ( $F_{(1,60)} = .547$ ,  $p = .462$ ,  $\eta_p^2 = .009$ )] or random blocks [mTBI group:  $98.51 \pm 1.22$  ; control group:  $97.50 \pm 2.06$  ; ( $F_{(1,60)} = 2.170$ ,  $p = .146$ ,  $\eta_p^2 = .035$ )].

Tableau 2.3 Mean % accuracy

		mTBI	Controls
Sequence blocks			
	S1	$98.83 \pm 1.68$	$98.40 \pm 2.38$
	S2	$98.39 \pm 2.52$	$97.88 \pm 3.21$
	S3	$99.17 \pm 3.12$	$97.15 \pm 3.98$
	S4	$97.86 \pm 3.08$	$97.42 \pm 3.60$
	S5	$98.53 \pm 1.46$	$97.27 \pm 3.38$
	S6	$98.36 \pm 1.98$	$97.13 \pm 3.53$
	S7	$98.06 \pm 2.03$	$97.13 \pm 3.35$
	S8	$97.94 \pm 2.28$	$97.23 \pm 2.72$
	S9	$97.86 \pm 2.36$	$97.67 \pm 2.63$
	S10	$97.58 \pm 3.03$	$97.02 \pm 2.57$
Random blocks			
	R1	$99.14 \pm 0.92$	$98.13 \pm 2.26$
	R2	$99.08 \pm 1.32$	$98.21 \pm 2.09$
	R3	$97.72 \pm 2.52$	$96.52 \pm 3.83$
	R4	$97.56 \pm 3.03$	$96.77 \pm 2.70$

*Note.* Values are mean  $\pm$  standard deviation.

### 2.4.3 Correlational analyses

In the mTBI group, Pearson correlation computed between *total training-related learning* ratios and the time elapsed since the mTBI did not reach statistical significance (Pearson's  $r = -.228$ ,  $p = .225$ ).

### 2.4.4 Neuropsychological performance

Domain-specific composite scores for neuropsychological tests obtained by each group are shown in Table 2.4. Detailed results for individual neuropsychological tests after false discovery rate correction (Benjamini & Hochberg, 1995) are available in the supplementary material. The mTBI group did not significantly differ from controls in all cognitive domains (memory:  $F(1,60) = 1.782$ ,  $p = .188$ ,  $\eta^2 = .032$ ; executive functions:  $F(1,60) = .305$ ,  $p = .583$ ,  $\eta^2 = .005$ ; attention:  $F(1,60) = .917$ ,  $p = .342$ ,  $\eta^2 = .015$ ).

Tableau 2.4 Domain-specific cognitive composite scores per group

<b>Measures</b>	<b>mTBI</b>	<b>Controls</b>
Memory composite score	- 0.16 ± 0.74	0.01 ± 0.51
Executive functions composite score	-0.10 ± 0.59	0.00 ± 0.68
Attention composite score	0.15 ± 0.78	0.06 ± 0.63

*Note.* Values are mean ± standard deviation.

## 2.5 Discussion

Using the SRT task and conventional neuropsychological tests, the present study investigated the persistent neurocognitive repercussions of a mTBI sustained between 3 and 24 months prior to testing in a sample of older adults (between 50 and 70 years)

reporting a typical course of mTBI clinical recovery. Relative to age-equivalent controls, mTBI patients showed implicit motor learning alterations on the SRT task in the form of reduced total training-related learning capacity, while sequence-specific learning capacity did not differ between groups. In contrast, mTBI patients showed no persistent alteration on conventional neuropsychological tests. Taken together, results of the present study are twofold: 1) they extend previous demonstrations of persistent neurocognitive alterations following mTBI to a group of older mTBI patients exhibiting a typical course of mTBI clinical recovery; 2) they reaffirm the sensitivity of the SRT task to detect subclinical effects of mTBI outlasting the typical recovery period following mTBI.

Importantly, baseline psychomotor speed on the first learning block (120 trials) did not differ across groups, such that the observed effects of mTBI on training-related motor learning effects were not confounded by between-group differences on psychomotor speed. Consistent with previous work from our group (De Beaumont et al., 2013; De Beaumont et al., 2012), motor learning was best reflected using an individually computed learning ratio taking into account baseline psychomotor speed. This statistical approach was carried out to control for potential individual differences in terms of room for improvements which has been shown to obfuscate results interpretations in similar SRT task (Karni et al., 1998b).

Furthermore and consistent with the SRT task and motor learning literature (Urry, Burns, & Baetu, 2015), performance accuracy scores were very high and equivalent across groups through each learning block, suggesting that groups did not differ in terms of accuracy-reaction time tradeoff response patterns. In addition, the level of total training-related learning of the motor sequence was not found to correlate with the time elapsed since the mTBI. This finding indicates that within 3 to 24 months since the injury, total training-related learning decrements are not influenced by the time elapsed since the injury. It is to note, however, that despite significant total training-related

learning differences between mTBI and controls, the former group still showed significant RT improvements across the ten learning blocks, as evidenced by a clear RT improvement curve.

In parallel, groups did not significantly differ in terms of sequence-specific learning, which is another classic implicit motor learning index. This failure to reach a statistically significant between-group effect on the latter motor learning index contrasts with SRT data collected in samples of asymptomatic young and former athletes presenting with a prior history of recurrent concussions (De Beaumont et al., 2013; De Beaumont et al., 2012). However, our stringent set of inclusion/exclusion criteria, which required recruited participants to be exempt from prior history of neurological and psychiatric conditions as well as chronic health conditions, introduced a selection bias which rendered recruited participants healthier than the general population of older adults. Given that physical health is a strong predictor of cognitive function maintenance (Yaffe et al., 2009), neuroprotection exerted from good physical health may have attenuated anticipated mTBI effects on sequence-specific learning. Moreover, the current mTBI sample, consisting exclusively of individuals with no prior history of neurological insults, qualitatively differed from previously studied samples with respect to recurrent mTBI history. Accordingly, there is abundant literature on the deleterious long-term repercussions of recurrent sport-related mTBI on cognitive function (Zhang et al., 2019), such that an alternative explanation for the heterogeneity among study findings could be that recurrent mTBI may have driven altered sequence-specific learning effects in previous sport-related mTBI studies (De Beaumont et al., 2013; De Beaumont et al., 2012).

Any interpretation as to why the mTBI group only differs significantly from the control group on the total training-related learning measure warrants caution. On one hand, the relatively limited sample size seemed to have been an issue as the between-group ANCOVA carried out on sequence-specific learning reached a moderate effect size for

motor learning reduction in the mTBI group. Secondly, although both understood as measures of implicit motor learning, total training-related learning was described as the ability to improve overall performance with training, whereas sequence-specific learning seeks to isolate implicitly acquired knowledge of the sequence (Robertson, 2007). More specifically, total training-related learning is thought to reflect more general learning processes such as task habituation and stimulus-response contingency learning in addition to the implicit acquisition of the motor sequence (Robertson, 2007). Notably, previous studies have shown that assessment validity of total training-related learning is vulnerable to the effects of cognitive fatigue, whereas sequence-specific learning, which compares performance on the last training block with that of the subsequent random block, better controls for the potential moderating effect of fatigue.

Excessive cognitive fatigue, which was shown to moderate performance in mTBI patients submitted to prolonged cognitive tasks such as the SRT task (Nordin et al., 2016), could therefore have contributed to specific reductions of total training-related motor learning found in mTBI patients (Robertson, 2007). However, figure 2 shows that the performance gap between the two groups begins to widen from as early as the second training block (S2). This result pattern therefore supports the notion that processes other than cognitive fatigue were driving the observed implicit motor sequence learning alterations.

While the scope of the current study did not include an investigation of the biological underpinnings of the observed alterations on the SRT task following mTBI, previous studies from our group conducted on sport-related mTBI samples linked implicit SRT task performance to altered practice-dependent plasticity mechanisms of the primary motor cortex (De Beaumont et al., 2013; De Beaumont et al., 2012). Future studies conducted with older mTBI should therefore investigate the potential contribution of



practice-dependent plasticity mechanisms in motor learning decrements following mTBI.

From a clinical perspective, significant between-group differences found on the computerized SRT task are important as they demonstrate that neurocognitive decrements may persist beyond the typical course of mTBI clinical recovery even in patients who got injured at an older age. These findings therefore justify the implementation of a longitudinal follow-up study conducted with a larger and more representative sample of patients who sustained a mTBI at an older age seeking to track the evolution of age-associated psychomotor speed and motor learning alterations.

In sharp contrast, results from the 2-hour neuropsychological examination conducted with gold standard, paper-pencil neuropsychological tests show no between-group difference on composite measures of attention, episodic memory and executive functions. These neuropsychological findings collected in older mTBI patients reporting a favorable clinical recovery add to previous evidence on the limited sensitivity of traditional neuropsychological tests to post-acute mTBI effects (Rapoport et al., 2006). It is important to note, however, that negative findings on neuropsychological tests found herein should not be interpreted as evidence that mTBI induced focal implicit motor learning alterations in older patients. Rather, one should question the sensitivity of the traditional paper-pencil approach in assessing persistent neuropsychological repercussions of mTBI. This study also highlights the pertinence of developing new tests, possibly through computerized platforms, in order to improve detection of persistent mTBI effects on other cognitive domains. Potential explanations for the added sensitivity of SRT task relative to standard neuropsychological tests could have to do with the extensive number of learning trials in the SRT task combined with the potential contribution of cognitive fatigue, sustained attention/vigilance difficulties and other currently unknown factors that cannot be picked up with traditional 5-minute paper-pencil tests. It would be interesting to compare the sensitivity and specificity of

current SRT findings in an equivalent mTBI sample submitted to a short version of the SRT task. In parallel, one could argue that having computed composite scores for attention, episodic memory and executive functions domains may have negatively affected measures sensitivity. However, ensuing corrections for multiple comparisons from assessing each test condition individually considerably restrict the likelihood of achieving statistical significance (Drachman, 2012).

The current study presents some caveats associated with the selected sample of mTBI participants. While the stringent eligibility criteria allowed us to carefully control for the potential impact of several clinical symptoms and comorbidities, the latter also limit the generalization of our study findings to the general mTBI population. Moreover, the present sample of mTBI patients was recruited at a Level 1 trauma hospital and may not be representative of the entire mTBI population, including those who do not seek medical attention following their accident. Furthermore, the use of a control group composed of uninjured friends and family members rather than community members might have been more appropriate in order to minimize the impact of possible socioeconomic differences. Similarly, the use of an orthopedic injury control group rather than a community control group might have been more efficient in order to control for possible baseline between-group differences in pain severity, sleep quality and fall risk factors. It is also of interest to note the relatively high level of education of our study sample relative to the general population. This may have attenuated the extent of cognitive decrements observed in the mTBI group, as higher educational attainment is strongly associated with better neuropsychological outcomes in the chronic post-TBI phase (Leary et al., 2018; Mathias & Wheaton, 2015; Sumowski, Chiaravalloti, Krch, Paxton, & Deluca, 2013). Finally, the relatively small size of our sample represents an important limitation which calls for further replications of these study findings with a broader sample of mTBI patients reporting a favorable clinical recovery. Nevertheless, the present study provides evidence that a single mTBI sustained during late adulthood may have neurocognitive repercussions that outlast the

recovery of mTBI symptoms and gold-standard neuropsychological tests performance, which negatively impact the patient's capacity to improve training-dependent learning. Finally, given that mTBI has been associated with an increased risk of dementia in individuals 65 and older (Gardner et al., 2014), current study results emphasize the need for long-term neurocognitive follow-up in older mTBI patients.

**Acknowledgements:** This work was supported by grants from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada awarded to Louis De Beaumont (grant number: RGPIN-435808-2013).

**Disclosure of interest:** The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

## 2.6 References

- Beck, A., & Steer, R. (1993). Beck anxiety inventory manual (Vol. 3).
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). Beck depression inventory-II. *San Antonio*, 78(2), 490-498.
- Beck, A. T., Steer, R.A., & Brown, G.K. (1996). Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Bedard, M., Taler, V., & Steffener, J. (2018). Long-term prospective memory impairment following mild traumatic brain injury with loss of consciousness: findings from the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Clin Neuropsychol*, 32(5), 1002-1018. doi:10.1080/13854046.2017.1404644
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling The False Discovery Rate - A Practical And Powerful Approach To Multiple Testing. *J. Royal Statist. Soc., Series B*, 57, 289-300. doi:10.2307/2346101
- Braekhus, A., Laake, K., & Engedal, K. (1995). A low, 'normal' score on the Mini-Mental State Examination predicts development of dementia after three years. *J Am Geriatr Soc*, 43(6), 656-661.
- Cassidy, J. D., Carroll, L. J., Peloso, P. M., Borg, J., von Holst, H., Holm, L., . . . Coronado, V. G. (2004). Incidence, risk factors and prevention of mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med*(43 Suppl), 28-60.
- Creavin, S. T., Wisniewski, S., Noel-Storr, A. H., Trevelyan, C. M., Hampton, T., Rayment, D., . . . Cullum, S. (2016). Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD011145. doi:10.1002/14651858.CD011145.pub2
- De Beaumont, L., Tremblay, S., Henry, L. C., Poirier, J., Lassonde, M., & Theoret, H. (2013). Motor system alterations in retired former athletes: the role of aging and concussion history. *BMC Neurol*, 13, 109. doi:10.1186/1471-2377-13-109

- De Beaumont, L., Tremblay, S., Poirier, J., Lassonde, M., & Theoret, H. (2012). Altered bidirectional plasticity and reduced implicit motor learning in concussed athletes. *Cereb Cortex*, 22(1), 112-121. doi:10.1093/cercor/bhr096
- Dean, P., & Sterr, A. (2013). Long-term effects of mild traumatic brain injury on cognitive performance. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(30). doi:10.3389/fnhum.2013.00030
- Drachman, D. (2012). Adjusting for multiple comparisons. *Journal of Clinical Research Best Practice*, 8(7).
- Eierud, C., Craddock, R. C., Fletcher, S., Aulakh, M., King-Casas, B., Kuehl, D., & LaConte, S. M. (2014). Neuroimaging after mild traumatic brain injury: Review and meta-analysis. *NeuroImage: Clinical*, 4, 283-294. doi:https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.12.009
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3), 189-198.
- Gardner, R. C., Burke, J. F., Nettiksimmons, J., Goldman, S., Tanner, C. M., & Yaffe, K. (2015). Traumatic brain injury in later life increases risk for Parkinson disease. *Ann Neurol*, 77(6), 987-995. doi:10.1002/ana.24396
- Gardner, R. C., Burke, J. F., Nettiksimmons, J., Kaup, A., Barnes, D. E., & Yaffe, K. (2014). Dementia risk after traumatic brain injury vs nonbrain trauma: the role of age and severity. *JAMA Neurol*, 71(12), 1490-1497. doi:10.1001/jamaneurol.2014.2668
- Gelman, A., & Geurts, H. M. (2017). The statistical crisis in science: How is it relevant to clinical neuropsychology? *The Clinical Neuropsychologist*, 31(6-7), 1000-1014.
- Jodoin, M., Rouleau, D. M., Charlebois-Plante, C., Benoit, B., Leduc, S., Laflamme, G. Y., . . . De Beaumont, L. (2016). Incidence rate of mild traumatic brain injury among patients who have suffered from an isolated limb fracture: Upper limb fracture patients are more at risk. *Injury*, 47(8), 1835-1840. doi:10.1016/j.injury.2016.05.036

- Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1998). The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(3), 861-868. doi:10.1073/pnas.95.3.861
- King, N. S., Crawford, S., Wenden, F. J., Moss, N. E., & Wade, D. T. (1995). The Rivermead Post Concussion Symptoms Questionnaire: a measure of symptoms commonly experienced after head injury and its reliability. *J Neurol*, 242(9), 587-592.
- Kinsella, G. J., Olver, J., Ong, B., Gruen, R., & Hammersley, E. (2014). Mild traumatic brain injury in older adults: early cognitive outcome. *J Int Neuropsychol Soc*, 20(6), 663-671. doi:10.1017/s1355617714000447
- Leary, J. B., Kim, G. Y., Bradley, C. L., Hussain, U. Z., Sacco, M., Bernad, M., . . . Chan, L. (2018). The Association of Cognitive Reserve in Chronic-Phase Functional and Neuropsychological Outcomes Following Traumatic Brain Injury. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 33(1), E28-E35. doi:10.1097/htr.0000000000000329
- Levin, H. S., Li, X., McCauley, S. R., Hanten, G., Wilde, E. A., & Swank, P. (2013). Neuropsychological outcome of mTBI: a principal component analysis approach. *Journal of Neurotrauma*, 30(8), 625-632. doi:10.1089/neu.2012.2627
- Ling, J. M., Klimaj, S., Toulouse, T., & Mayer, A. R. (2013). A prospective study of gray matter abnormalities in mild traumatic brain injury. *Neurology*, 81(24), 2121-2127. doi:10.1212/01.wnl.0000437302.36064.b1
- Mathias, J. L., & Wheaton, P. (2015). Contribution of brain or biological reserve and cognitive or neural reserve to outcome after TBI: A meta-analysis (prior to 2015). *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 55, 573-593. doi:https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.06.001
- Mayer, A. R., Quinn, D. K., & Master, C. L. (2017). The spectrum of mild traumatic brain injury: A review. *Neurology*, 89(6), 623. doi:10.1212/WNL.00000000000004214
- Mazzucchi, A., Cattelaui, R., Missale, G., Gugliotta, M., Brianti, R., & Parma, M. (1992). Head-injured subjects aged over 50 years: correlations between

variables of trauma and neuropsychological follow-up. *Journal of Neurology*, 239(5), 256-260. doi:10.1007/BF00810347

McIntyre, A., Mehta, S., Janzen, S., Aubut, J., & Teasell, R. W. (2013). A meta-analysis of functional outcome among older adults with traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation*, 32(2), 409-414. doi:10.3233/nre-130862

McMahon, P., Hricik, A., Yue, J. K., Puccio, A. M., Inoue, T., Lingsma, H. F., . . . Okonkwo, D. O. (2014). Symptomatology and functional outcome in mild traumatic brain injury: results from the prospective TRACK-TBI study. *J Neurotrauma*, 31(1), 26-33. doi:10.1089/neu.2013.2984

Nissen, M. J., & Bullemer, P. (1987). Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. *Cognitive Psychology*, 19(1), 1-32. doi:https://doi.org/10.1016/0010-0285(87)90002-8

Nordin, L. E., Möller, M. C., Julin, P., Bartfai, A., Hashim, F., & Li, T.-Q. (2016). Post mTBI fatigue is associated with abnormal brain functional connectivity. *Scientific Reports*, 6, 21183. doi:10.1038/srep21183

O'Bryant, S. E., Humphreys, J. D., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Graff-Radford, N. R., Petersen, R. C., & Lucas, J. A. (2008). Detecting Dementia with the Mini-Mental State Examination (MMSE) in Highly Educated Individuals. *Archives of neurology*, 65(7), 963-967. doi:10.1001/archneur.65.7.963

Pare, N., Rabin, L. A., Fogel, J., & Pepin, M. (2009). Mild traumatic brain injury and its sequelae: characterisation of divided attention deficits. *Neuropsychol Rehabil*, 19(1), 110-137. doi:10.1080/09602010802106486

Perez, M. A., Wise, S. P., Willingham, D. T., & Cohen, L. G. (2007). Neurophysiological mechanisms involved in transfer of procedural knowledge. *J Neurosci*, 27(5), 1045-1053. doi:10.1523/jneurosci.4128-06.2007

Portbury, S. D., Hare, D. J., Sgambelloni, C. J., Bishop, D. P., Finkelstein, D. I., Doble, P. A., & Adlard, P. A. (2017). Age modulates the injury-induced metallomic profile in the brain. *Metallomics*, 9(4), 402-410. doi:10.1039/C6MT00260A

- Rapoport, M. J., Herrmann, N., Shammi, P., Kiss, A., Phillips, A., & Feinstein, A. (2006). Outcome After Traumatic Brain Injury Sustained in Older Adulthood: A One-Year Longitudinal Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(5), 456-465. doi:<https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000199339.79689.8a>
- Resnick, S. M., Pham, D. L., Kraut, M. A., Zonderman, A. B., & Davatzikos, C. (2003). Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 23(8), 3295-3301. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-08-03295.2003
- Robertson, E. M. (2007). The Serial Reaction Time Task: Implicit Motor Skill Learning? *The Journal of Neuroscience*, 27(38), 10073-10075. doi:10.1523/jneurosci.2747-07.2007
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*, 3rd ed. New York, NY, US: Oxford University Press.
- Sumowski, J. F., Chiaravalloti, N., Krch, D., Paxton, J., & Deluca, J. (2013). Education attenuates the negative impact of traumatic brain injury on cognitive status. *Arch Phys Med Rehabil*, 94(12), 2562-2564. doi:10.1016/j.apmr.2013.07.023
- Taylor, C. A., Bell, J. M., Breiding, M. J., & Xu, L. (2017). Traumatic Brain Injury-Related Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths - United States, 2007 and 2013. *MMWR Surveill Summ*, 66(9), 1-16. doi:10.15585/mmwr.ss6609a1
- Thompson, C., Davies, P., Herrmann, L., Summers, M., & Potter, S. (2016). Approaches to establishing validated cut-off scores on the Rivermead Post Concussion Symptoms Questionnaire (RPQ) (Vol. 30).
- Timaru-Kast, R., Luh, C., Gotthardt, P., Huang, C., Schäfer, M. K., Engelhard, K., & Thal, S. C. (2012). Influence of age on brain edema formation, secondary brain damage and inflammatory response after brain trauma in mice. *PLoS One*, 7(8), e43829-e43829. doi:10.1371/journal.pone.0043829



- Tremblay, S., Desjardins, M., Bermudez, P., Iturria-Medina, Y., Evans, A. C., Jolicoeur, P., & De Beaumont, L. (2019). Mild traumatic brain injury: The effect of age at trauma onset on brain structure integrity. *NeuroImage. Clinical*, 23, 101907-101907. doi:10.1016/j.nicl.2019.101907
- Urry, K., Burns, N. R., & Baetu, I. (2015). Accuracy-based measures provide a better measure of sequence learning than reaction time-based measures. *Frontiers in Psychology*, 6, 1158-1158. doi:10.3389/fpsyg.2015.01158
- Xu, B., Sandrini, M., Levy, S., Volochayev, R., Awosika, O., Butman, J. A., . . . Cohen, L. G. (2017). Lasting deficit in inhibitory control with mild traumatic brain injury. *Scientific Reports*, 7(1), 14902-14902. doi:10.1038/s41598-017-14867-y
- Yaffe, K., Fiocco, A. J., Lindquist, K., Vittinghoff, E., Simonsick, E. M., Newman, A. B., . . . Health, A. B. C. S. (2009). Predictors of maintaining cognitive function in older adults: the Health ABC study. *Neurology*, 72(23), 2029-2035. doi:10.1212/WNL.0b013e3181a92c36
- Zhang, Y., Ma, Y., Chen, S., Liu, X., Kang, H. J., Nelson, S., & Bell, S. (2019). Long-Term Cognitive Performance of Retired Athletes with Sport-Related Concussion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sciences*, 9(8), 199. doi:10.3390/brainsci9080199

## 2.7 Supplementary material

Tableau 2.5 Performance on individual neuropsychological tests

	<b>mTBI</b>	<b>Controls</b>	<b>F</b>	<b>P</b>	$\eta_p^2$
Memory					
RAVLT – Trial 1 to 5	49.97 ± 10.74	52.25 ± 7.65	1.080	> .05	.016
RAVLT – Delayed recall	11.21 ± 2.83	11.25 ± 2.69	0.004	> .05	.000
BVMT-R – Trial 1 to 3	20.93 ± 6.77	22.03 ± 7.06	0.403	> .05	.006
BVMT-R – Delayed recall	95.96 ± 16.26	96.68 ± 13.00	0.040	> .05	.001
WMS-III LM – Delayed recall	13.07 ± 3.13	13.47 ± 4.19	0.190	> .05	.003
Executive functions					
TMT – B	75.00 ± 25.74	79.48 ± 30.57	0.419	> .05	.006
D-KEFS – CWIT condition 3	62.53 ± 15.16	55.05 ± 11.42	5.558	> .05	.076
D-KEFS – Letter fluency	39.03 ± 11.51	39.40 ± 11.47	0.017	> .05	.000
TL – Total moves	31.80 ± 13.69	34.28 ± 18.52	0.380	> .05	.006
Attention					
Digit span – Forward (max length)	6.75 ± 1.48	6.20 ± 1.20	2.609	> .05	.045
Digit span – Forward (max length)	5.11 ± 1.40	4.83 ± 1.29	0.603	> .05	.011
TMT – A	36.67 ± 12.05	35.75 ± 9.66	0.125	> .05	.002
Ruff 2 & 7 – Automatic detection accuracy	98.16 ± 1.81	97.83 ± 2.07	0.475	> .05	.007
Ruff 2 & 7 – Controlled search accuracy	94.04 ± 4.33	93.17 ± 4.04	0.729	> .05	.011

*Note.* Values are mean ± standard deviation. RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test; BVMT-R = Brief Visuospatial Memory Test-Revised; WMS-III LM = Wechsler Memory Scale III Logical Memory subtest; TMT = Trail Making Test; D-KEFS = Delis-Kaplan Executive Function System; CWIT = Color-Word Interference Test; TL = Tower of London test. Test results were corrected with the False discovery rate correction for multiple comparisons.

## CHAPITRE III

### ARTICLE 2

#### Multisession anodal tDCS protocol improves motor system function in an aging population

Dumel, G. <sup>a, b\*</sup>, Bourassa, M.-E. <sup>a, b\*</sup>, Desjardins, M. <sup>a, b</sup>, Voarino, N. <sup>a</sup>, Charlebois-Plante, C. <sup>a, e</sup>, Doyon, J. <sup>d, e</sup>, De Beaumont, L. <sup>a, c</sup>

<sup>a</sup> Centre de recherche de l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal,

<sup>b</sup> Département de Psychologie, Université du Québec à Montréal, Montréal, Canada

<sup>c</sup> Département de Psychologie, Université du Québec à Trois-Rivières, Trois-Rivières, Canada

<sup>d</sup> Centre de recherche de l'institut de gériatrie de Montréal, Montréal, Canada

<sup>e</sup> Département de Psychologie, Université de Montréal, Montréal, Canada

\* Shared first authorship : Authors contributed equally to this work.

Article publié dans *Neural Plasticity*, 2016.

Les copremières auteures, G. Dumel et M.-E. Bourassa, ont contribué de manière équivalente à l'ensemble des étapes de cette étude (c.-à-d. le recrutement des participants, la collecte et l'analyse des données, l'interprétation des résultats, la rédaction de l'article). Cet article a également été inclus dans la thèse de G. Dumel, acceptée par le département de psychologie de l'UQAM en 2019, sous le titre: « Modulation de la plasticité cérébrale et répercussions fonctionnelles auprès de personnes âgées ».

### 3.1 Abstract

**Objectives.** The primary objective of this study was to investigate the effects of five consecutive, daily 20-minute sessions of M1 a-tDCS on motor learning in healthy, cognitively intact, aging adults.

**Design.** A total of 23 participants (51 to 69 years-old) performed five consecutive, daily 20-minute sessions of a serial reaction time task (SRT task) concomitant with either anodal (n=12) or sham (n=11) M1 a-tDCS stimulations.

**Results.** We found a significant Group x Training sessions interaction, indicating that whereas aging adults in the sham group exhibited little-to-no sequence-specific learning improvements beyond the first day of training, reproducible improvements in the ability to learn new motor sequences over 5 consecutive sessions was the net result in age-equivalent participants from the M1 a-tDCS group. A significant main effect of Group on sequence-specific learning revealed greater motor learning for the M1 a-tDCS group when the five learning sessions were averaged.

**Conclusion.** These findings raise into prominence the utility of multi-session anodal TDCS protocols in combination with motor training to help prevent/alleviate age-associated motor function decline.

### 3.2 Introduction

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a noninvasive technique of cortical brain neuromodulation, which uses constant, low intensity direct current delivered to the brain area of interest via electrodes on the scalp (Fregni & Pascual-Leone, 2007; Webster, Celnik, & Cohen, 2006). The application of such current influences transmembrane neuronal potentials and covertly modifies the level of neuronal excitability via activation of cerebral plasticity mechanisms (Bastani & Jaberzadeh, 2012; Fregni & Pascual-Leone, 2007; Nitsche et al., 2008; Priori, Berardelli, Rona, Accornero, & Manfredi, 1998). Depending on the polarity of the active electrode applied to the brain, this technique can either increase (anodal) or decrease (cathodal) cortical excitability of the targeted region (Nitsche & Paulus, 2000a; Nitsche et al., 2008).

The major interest in these tDCS after-effects is that it modulates cortical excitability and brain function (Fritsch et al., 2010). Indeed, anodal tDCS (a-tDCS) has been applied over many cortical areas in an attempt to increase their function. For instance, studies showed that a-tDCS over the dorsolateral prefrontal cortex can enhance language processing (Metuki, Sela, & Lavidor, 2012), working memory (Fregni et al., 2005) or increase pain empathy (Wang, Wang, Hu, & Li, 2014) in healthy subjects. A-tDCS has also been tested over the dorsomedial frontal cortex during the execution of a stop-signal task and was associated with inhibitory control improvements in healthy participants (Hsu et al., 2011). However, the utility of a-tDCS is best validated in studies aiming to modulate primary motor cortex (M1) excitability and associated motor functions. M1 is highly involved in motor execution and learning as well as in procedural memory formation including the consolidation of motor skills (Fritsch et al., 2010; Muellbacher et al., 2002; Rioult-Pedotti, Friedman, & Donoghue, 2000; Sanes & Donoghue, 2000).

It is generally agreed that a-tDCS-dependent behavioral gains are optimized with concurrent behavioral training (Ditye, Jacobson, Walsh, & Lavidor, 2012; Fregni & Pascual-Leone, 2007; Galea & Celnik, 2009; Reis et al., 2009; Stagg et al., 2011). For example, during a serial reaction time task (SRT task) classically used to study implicit motor sequence learning, the M1, premotor, or prefrontal cortices were stimulated contralaterally to the performing hand (Nitsche et al., 2003). Relative to sham tDCS stimulation, a single-session a-tDCS stimulation of M1 resulted in increased SRT task performance, whereas stimulation of the premotor and prefrontal cortices had no effect. These findings suggest that a-tDCS concomitant to SRT task performance accentuates implicit motor learning effects (Nitsche et al., 2003).

In addition, M1 a-tDCS is well adapted for motor rehabilitation as it can be safely applied for up to 30 minutes when tested with current charges up to 2 mA at a current density of 0.04 mA/cm<sup>2</sup> (Gandiga, Hummel, & Cohen, 2006). Single-session M1 a-tDCS has been found to exert significant beneficial effects on motor function in clinical populations including chronic stroke and traumatic brain injury patients (Bastani & Jaberzadeh, 2012; Gandiga et al., 2006; O'Shea et al., 2014; Suzuki et al., 2012). Improved motor execution speed is the typical net result of such M1 a-tDCS motor training protocol, whether obtained from the paretic hand of stroke patients or in healthy controls (Bastani & Jaberzadeh, 2012; Gandiga et al., 2006; O'Shea et al., 2014; Suzuki et al., 2012). However, clinical utility of single-session tDCS interventions is restricted, as stimulation aftereffects are generally short-lived and not robustly replicated across studies (Horvath, Forte, & Carter, 2015). Multi-session protocols, however, have proven to induce more reliable effects on both cortical excitability and behavioral gains and these beneficial aftereffects tend to outlast a-tDCS intervention (Ditye et al., 2012; Fregni et al., 2006; Meinzer, Lindenberg, Antonenko, Flaisch, & Flöel, 2013). Accordingly, a recent study found that a-tDCS given continuously at 2 mA for 20 minutes induced changes in M1 excitability that lasted for at least 2 hours, with further cumulative increases in excitability when sessions were repeated on a daily

basis over a 5-day period (Alonzo, Brassil, Taylor, Martin, & Loo, 2012). In the same vein, a significant cumulative increase in cortical excitability was found with the application of a-tDCS over M1 for five consecutive weekdays (Gálvez, Alonzo, Martin, & Loo, 2013). In addition, a recent study conducted in healthy controls applied a-tDCS over M1 while subjects acquired a sequential finger tapping task over three consecutive days. It was found that the sequential finger tapping task benefited significantly from a-tDCS during learning relative to controls assigned to the sham stimulation group (Marquez, Zhang, Swinnen, Meesen, & Wenderoth, 2013). Furthermore, in young healthy controls, five daily, consecutive, 20-minute sessions of M1 a-tDCS combined with a motor learning task were shown to induce reproducible, online task performance improvements that were found to persist beyond three months post-intervention (Reis et al., 2009).

Knowing that tDCS mechanisms of action involve neuronal plasticity, age-associated decline of synaptic efficacy would be expected to influence tDCS aftereffects. Previous TMS studies have highlighted the significant decline of M1 neuronal plasticity in the aging population (Burke & Barnes, 2006a; Nitsche et al., 2008). Age-related brain plasticity reduction is of critical clinical significance as it has abundantly been associated with cognitive decline and increased prevalence of neurodegenerative diseases (Burke & Barnes, 2006a; Tapia-Arancibia, Aliaga, Silhol, & Arancibia, 2008). Yet, while numerous studies have documented the beneficial effects of a-tDCS on brain function in younger adults, evidence supporting the fate of a-tDCS protocols in ameliorating brain functioning in older individuals remains limited. To date, single-session a-tDCS has been associated with significant improvements on picture naming (after a-tDCS to the left inferior frontal cortex; (Holland et al., 2011)), working memory (following a-tDCS to the prefrontal cortex; (Berryhill & Jones, 2012)) and object-location learning tasks (post-a-tDCS to the right temporoparietal cortex; (Flöel et al., 2012)). A study by Meinzer and colleagues (Meinzer et al., 2013) also showed that a single session of a-tDCS administered to the left inferior frontal gyrus had transiently

reversed age-related semantic fluency decline. Interestingly, a significant improvement in complex motor skill acquisition (Zimerman et al., 2013), mimic activities of daily living (Hummel et al., 2010) and visuomotor adaptation (Panouillères, Joundi, Brittain, & Jenkinson, 2015) has been reported after a single session of M1 a-tDCS in old individuals. Yet, an interesting and unexplored application of a-tDCS would be to validate whether further functional gains could be associated with the application of multi-session a-tDCS protocols in an attempt to alleviate the known deleterious impact of aging on cognitive function.

Here, we tested whether concomitant application of a-tDCS on M1 while performing five daily, 20-minute sessions of an implicit motor learning task would lead to greater task improvements in an aging population when contrasted with that of a sham stimulation group. We hypothesized that aging individuals receiving M1 a-tDCS stimulations over five consecutive days would exhibit significantly greater implicit motor learning improvements in comparison to a matched control group assigned to the sham intervention.

### 3.3 Methods

#### 3.3.1 Participants

All 23 participants ( $61 \pm 4.61$  years-old; range, 51 to 69 years, 12 women) were healthy, right-handed elderly adults recruited via newspaper ads. Participants were included if they met all of the following criteria: no significant neurological history (e.g. traumatic brain injury, stroke, encephalopathy, seizure disorder); no history of alcohol and/or substance abuse; no psychiatric illness or learning disability. None of them reported using centrally acting drugs, having movement restriction or pain in their right arm or hand, or regularly practicing any activity that involved repeating sequential finger



movements (e.g., playing a musical instrument). Participants were also screened for cognitive impairment and depression using the Mini-Mental state Examination (MMSE; (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975)) and the Beck Depression Inventory II (BDI-II; (Beck, Steer, & Brown, 1996)) with cut-offs of 26 and 13, respectively. Subjects were asked not to drink coffee 4 hours before the start of each session. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal and all participants provided written informed consent before testing. Participants received a financial compensation for their participation.

Participants were randomly assigned to one of two groups; an anodal tDCS group (n=12) and a sham-stimulation group (n=11). The two groups were closely matched in terms of their gender distribution ( $t(21) = .048$  ;  $p = .827$ ), age ( $t(21) = .269$  ;  $p = .791$ ) and level of education ( $t(21) = .915$  ;  $p = .471$ ). None of the participants presented any signs of depression (BDI-II scores  $\leq 13$ , 0-13 standardized cut-off corresponding to minimal depression) or cognitive impairment (MMSE  $\geq 27$ ).

Tableau 3.1 Groups

	<b>Anodal</b>	<b>Sham</b>	<b><i>t</i></b>	<b><i>p</i></b>
N	12	11	-	-
Male/ Female	6/6	5/6	.048	.827
Age	61.25 ± 5.08	60,73 ± 5.82	.269	.791
Education	17.79 ± 2.31	17.45 ± 2.77	.915	.471
BDI score	2.42 ± 2.97	3.36 ± 3.44	1.39	.179
MMSE score	29.33 ± 0.98	29.36 ± 0.81	-.080	.937

*Note.* Mean ± Standard Deviation. Gender differences across groups was tested using a non-parametric chi-square test was used to test statistical significance.

Given the known effects of sleep on learning, the subjects' sleep quality on the night preceding testing was assessed at the beginning of each of the five sessions of the study using a custom 3-item questionnaire. Participants were asked to evaluate the quality of their sleep (on a scale from very bad to very good sleep), their mood when waking up (on a scale ranging from very tense to very calm) and their level of vigilance when waking up (on a scale ranging from very tired to very awake) by drawing a line at the appropriate place on a 10-centimeter scale. The total score was reported on 30 points, where each centimeter corresponded to a single point. The average completion time was 3 minutes. Averaged sleep quality of the night before testing, including each of the five study sessions, was equivalent across groups ( $t(21) = .732$ ;  $p = .545$ ). Refer to Table 3.2 for more details.

Tableau 3.2 Sleep quality

	<b>Anodal</b>	<b>Sham</b>	<b><i>T</i></b>	<b><i>p</i></b>
Session 1	24.08 ± 4.94	22.77 ± 5.14	.739	.619
Session 2	23.70 ± 5.57	22.43 ± 4.35	.338	.607
Session 3	25.03 ± 5.49	23.83 ± 4.43	.650	.557
Session 4	24.65 ± 5.08	23.20 ± 4.63	.972	.713
Session 5	24.79 ± 4.22	23.35 ± 4.75	.765	.769

*Note.* Mean ± Standard Deviation

### 3.3.2 Experimental procedures

The experiment consisted of five testing sessions conducted over a period of five consecutive days (Figure 1). Each of the five sessions consisted of a 20-minute tDCS session (anodal or sham) concomitant with the execution of a modified SRT task adapted for a concurrent multi-session protocol. Sessions took place between 8 a.m. and 5 p.m., and were separated by 24h. The time of day of testing was kept constant throughout the five sessions, and was equivalent between both groups. Each session lasted about 40 minutes.

### 3.3.2.1 Transcranial Direct Current Stimulation protocol

A-tDCS was delivered through two saline-soaked sponge electrodes (7.5 cm × 6 cm) connected to a constant direct current stimulator (HDCKit, Newronika, Milano, Italy). We used a bipolar electrode montage with a 2 mA direct current flowing from an anode positioned over the left M1 to a reference electrode positioned on the contralateral supraorbital area (Nitsche & Paulus, 2000a). For precise and individualized localization, the left M1 hand area was identified in all subjects using transcranial magnetic stimulation. In the anodal group, the stimulation was applied continuously for 20 minutes each day. By contrast, the same installation was used in the sham group, yet the current was interrupted after having completed the initial 30-second ramp up. Only the investigator was aware of the type of stimulation (anodal or sham).

### 3.3.2.2 SRT task

During tDCS application, participants performed a custom SRT task running on MatLab (version R2012b; The MathWorks, Natick, MA) and designed to measure implicit motor sequence learning (Duchesne et al., 2015; Gheysen, Van Opstal, Roggeman, Van Waelvelde, & Fias, 2011). Each trial consisted of one filled yellow circle and 3 white circles of equal size (3.6 cm diameter), positioned at an equal distance in an inverted U shape (Figure 3.1). The position of the cue (yellow circle) varied across trials among the four possible locations and indicated the correct key to press. Participants were instructed to respond as fast and as accurately as possible to the position of the yellow circle by pressing the corresponding key on the gameboard (model G13; Logitech, Lausanne, Switzerland) with the predetermined fingers of the right hand (index for lower left key, middle finger for upper-left key, ring finger for upper-right key and little finger for lower-right key). Participants were instructed to perform the task only with their dominant hand and to keep the appropriate finger on each predetermined key at all time. Participants performed a total of 30 blocks separated by 15-second pauses, including 10 random (R) and 20 sequence (S) blocks

of trials (Figure 3.1). Each block included 60 trials, each yellow circle (trial) remaining on the screen until a key press was made (correct or incorrect) and being immediately replaced by the next trial. The 20 sequence blocks consisted of five presentations of the same 12-item sequence. In order to assure that motor sequence learning remained implicit over five consecutive sessions, distinct but equivalent 12-item sequences were presented on each of the five tDCS sessions (session 1: 1-2-4-3-1-3-2-1-4-2-3-4; session 2: 2-3-2-4-1-3-1-4-3-4-2-1; session 3: 4-3-2-4-2-3-1-2-1-4-1-3; session 4: 2-4-3-2-3-1-4-1-2-1-3-4; session 5: 1-2-4-1-4-2-1-3-2-3-4-3); the order of the sequence on each session being counterbalanced between subjects. The first three sequences were taken from Reber & Squire (Reber & Squire, 1998), while the last two were created in accordance with the criteria used by these authors. Thereby, each series contained three repetitions of each of the four possible cue locations and one occurrence of each of the 12 possible transitions between locations (e.g., 12, 13, 14, 21, 23, etc.). Moreover, in order to limit the similarity between sequences, each transition between the 4 locations (e.g., 4-3-2-3) never repeated itself through the five sequences. The 10 random blocks were inserted among the sequence blocks. The order of presentation of the two types of blocks was the following: sequence block – random block – sequence block, repeated ten times. Each session began with a random practice block (60 trials). Refer to Figure 3.1 for a graphical presentation of the SRT task paradigm.

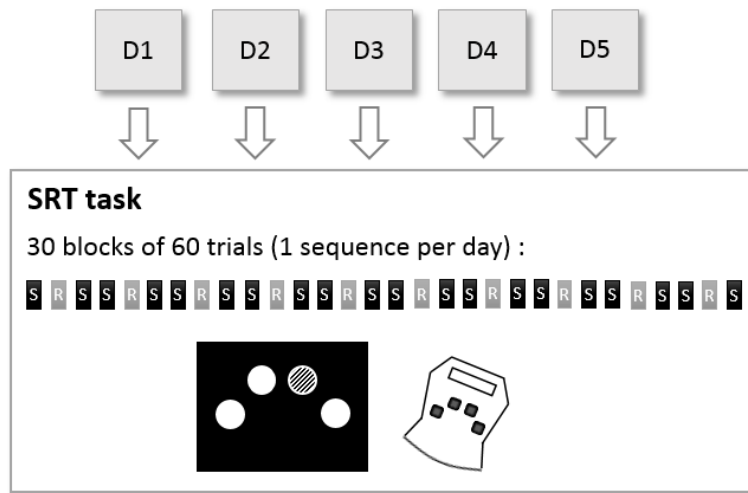


Figure 3.1 Study design and SRT task paradigm, stimuli and keyboard.

The five grey squares D1 to D5 refer the five days of training. Grey rectangles containing the letter “R” refer to random blocks and the black rectangles containing the letter “S” refer to sequence blocks. The unscaled schematic representation of the stimuli displayed on the computer screen and the keyboard used to perform the SRT task are depicted. The yellow circle used as the GO signal is displayed here as a striped circle.

### 3.3.2.3 Measuring motor performance and learning

Response time (RT) was defined as the time interval between stimulus presentation and the key press response. Motor performance corresponds to the averaged RT for sequence and random blocks independently. Sequence-specific learning (percent change in RT) per day of training was computed as follows:  $((\text{mean RT Random blocks} - \text{mean RT Sequence blocks}) / \text{mean RT Random blocks}) \times 100\%$  per day. This measure allows to dissect sequence-specific learning while controlling for familiarity with the task procedure for any given day of training.

### 3.3.3 Statistical analysis

All values are expressed as means  $\pm$  SD. Demographic and motor performance at the SRT task were subjected to standard descriptive statistics, Student's T tests and chi-square where appropriate. Similarly, sequence-specific learning percent at the SRT task were subjected to a 2 (Groups) X 5 (training sessions) mixed ANCOVA, with age, gender and level of education as covariates of no interest. False discovery rate (FDR) corrections for multiple comparisons were also applied.

## 3.4 Results

### 3.4.1 Motor performance

We computed RT changes in both sequence and random blocks across training days. As expected, RT significantly improved in both groups as a function of Training sessions ( $F(1, 21) = 142.70$ ;  $p < .0001$ ). In addition, aging participants from the a-tDCS group were significantly faster at executing sequence blocks from sessions 1 and 5 ( $F(1, 21) = 5.63$ ;  $p < .03$ ) than participants in the sham group. However, the Training sessions X Group interaction on sequence blocks did not reach significance ( $F(1, 21) = 0.011$ ;  $p > .05$ ), suggesting that the pattern of RT improvement across training sessions was comparable between groups (i.e; both groups showed a linear pattern RT improvement from session 1 to session 5) (see Figure 3.2).

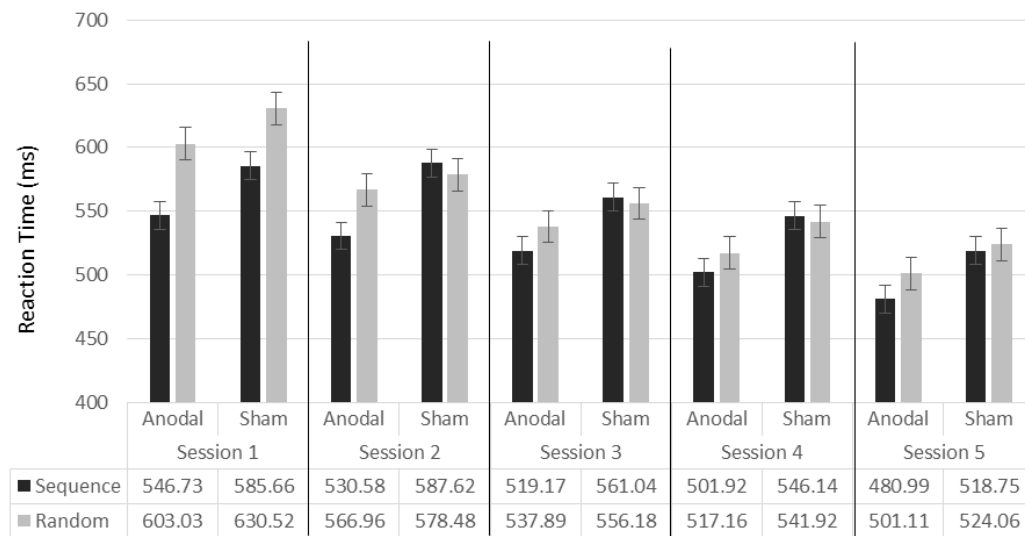


Figure 3.2 Mean RT sequence and random blocks (ms) per group per day.

### 3.4.2 Implicit motor learning

As expected, an ANCOVA revealed a significant Group X Training sessions interaction on sequence-specific learning when percent change in reaction times (mean R blocks – mean S blocks)/ mean R blocks) X 100% per day were collected for each participant, with age, gender and level of education as covariates of interest ( $F(1, 21) = 2.61, p < .05$ ). This finding indicates that the sequence-specific learning pattern differed across groups. We also found a significant main effect of Group on sequence-specific learning ( $F(1,21) = 5.28, p < .05$ ), indicating that participants from the a-tDCS group exhibited significantly greater sequence-specific learning than sham tDCS counterparts when the five learning sessions were averaged (Figure 3.3). Importantly and as hypothesized, we also found a significant main effect of Training sessions ( $F(1, 21) = 17.1, p < .001$ ), indicating that the magnitude of sequence-specific learning significantly differed across training sessions when performance data from both groups

were combined. We then computed contrast analyses, FDR corrected for multiple comparisons, on sequence-specific learning (percent change) for each session independently and found the following between-groups effects: [Session 1 ( $t(21) = .681$ ;  $p = .504$ ); Session 2 ( $t(21) = 3.502$ ;  $p < .05$ ); Session 3 ( $t(21) = 2.409$ ;  $p < .05$ ); Session 4 ( $t(21) = 2.105$ ;  $p < .05$ ); and Session 5 ( $t(21) = 1.470$ ;  $p = .156$ )] (refer to Figure 3.4 for a graphical representation of mean % change in RT across groups for each session), suggesting that the M1 a-tDCS group exhibited significant sequence-specific learning improvements relative to the sham group on days 2, 3 and 4. As clearly depicted on Figure 3.4, the non-significant between-groups difference at day 5 was due to a slight regain of sequence-specific learning in the sham group, while sequence-specific learning improvements in the M1 a-tDCS group was comparable to that of the three previous training sessions.

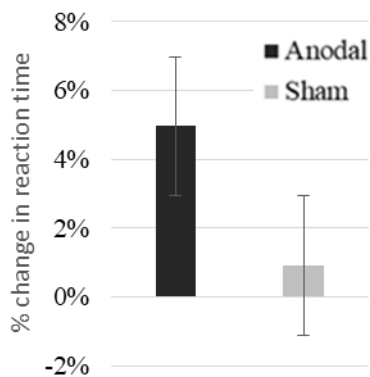


Figure 3.3 Mean sequence-specific learning (percent change in RT) across training sessions per group.



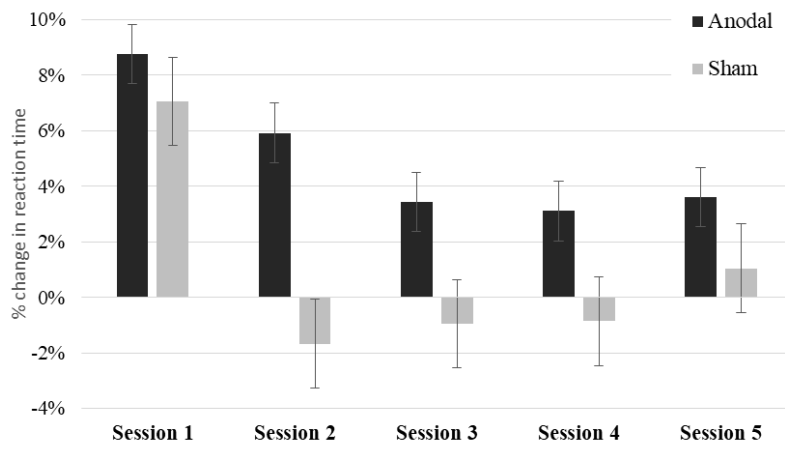


Figure 3.4 Mean sequence-specific learning (percent change in RT) per group and per session.

### 3.4.3 Accuracy

There was no group difference in overall mean response accuracy [Sequence blocks  $t(21) = -.158$ ;  $p = .876$ ; Random blocks  $t(21) = .511$ ;  $p = .615$ ] as well as across training sessions, either for sequence or random blocks (Refer to Table 3.3 for more details).

Tableau 3.3 Response accuracy (percentage of correct responses)

		<b>Anodal</b>	<b>Sham</b>	<b><i>t</i></b>	<b><i>P</i></b>
Sequence	Session 1	97.33 ± 1.68	97.85 ± 1.15	-0.51	.615
	Session 2	97.19 ± 1.86	96.71 ± 1.87	0.37	.713
	Session 3	97.24 ± 2.24	97.88 ± 1.00	-0.52	.605
	Session 4	97.32 ± 1.91	97.55 ± 1.44	-0.19	.851
	Session 5	97.61 ± 1.62	97.58 ± 1.87	0.02	.982
Random	Session 1	96.19 ± 1.97	96.48 ± 1.37	-0.24	.810
	Session 2	96.33 ± 2.36	96.79 ± 1.88	-0.30	.764
	Session 3	96.17 ± 2.72	97.39 ± 1.10	-0.84	.412
	Session 4	96.00 ± 2.90	97.24 ± 0.78	-0.83	.418
	Session 5	97.00 ± 1.82	97.12 ± 2.45	-0.08	.936

*Note.* Mean ± Standard Deviation

### 3.5 Discussion

The primary objective of this study was to investigate the effects of five consecutive, daily 20-minute sessions of M1 a-tDCS on motor learning in healthy, cognitively intact, older adults. The current findings reveal that, relative to sham tDCS, the application of M1 a-tDCS concomitant with the execution of a SRT task significantly enhanced implicit motor learning in the aging brain. This finding obtained when probing the aging brain is consistent with the young adult literature on the efficacy of M1 a-tDCS to improve motor learning (Galea & Celnik, 2009; Galea, Vazquez, Pasricha, de Xivry, & Celnik, 2011; Kantak, Mummidisetty, & Stinear, 2012; Marquez, Zhang, Swinnen, Meesen, & Wenderoth, 2013; Nitsche et al., 2003; Reis et al., 2009; Schambra et al., 2011; Stagg et al., 2011; Tecchio et al., 2010). In addition, results from

the present study supporting the added benefits of a multi-session M1 a-tDCS intervention protocol to enable further, daily improvements at an implicit motor learning task involving distinct motor sequence over five consecutive days (Marquez et al., 2013; Reis et al., 2013; Reis et al., 2009). Knowing that our adapted SRT task introduced a new, 12-item sequence on each testing session, multi-session M1 a-tDCS aftereffects may have facilitated procedural consolidation so as to further improve implicit motor learning gains over consecutive stimulation sessions. In a previous study conducted with young adults, a five consecutive, daily 20-minute M1 a-tDCS protocol, applied during rotary pursuit task training allowed significant, continuous explicit motor learning improvements throughout the training sessions. In the present study, we found that while older adults in the sham group exhibited little-to-no sequence-specific learning improvements beyond the first day of training, sustained improvements in the ability to learn new motor sequences were maintained throughout the five consecutive sessions in age-equivalent participants from the a-tDCS group. Thus, the present study extends previous findings as it shows that implicit motor learning also benefits from multi-session M1 a-tDCS effects.

Interestingly, sequence-specific learning at session 1 was not significantly different across groups. As depicted in Figure 2, sequence-specific learning at day 1 reached nearly 8.5% in the a-tDCS group, while that of the sham group was at 7%. Our findings contrast with a previous report in which explicit motor skill acquisition improvements were significantly greater in older adults who performed a single training session with adjuvant M1 a-tDCS relative to age-equivalent sham controls (Zimmerman et al., 2013) in older adults. Although conjectural, these results discrepancies indicate that enhanced explicit motor learning can be observed online during the first M1 a-tDCS session (Zimmerman et al., 2013), while online potentiating effects of M1 a-tDCS on implicit motor learning in older adults become significant only when more extended practice is allowed. When tested in young adults, however, implicit motor skills acquisition is significantly facilitated by a single-session of combined M1-a-tDCS/SRT task (Nitsche

et al., 2003). One possible explanation for age-associated delayed effects of M1 a-tDCS on implicit motor learning could be related to the known decline of neuronal plasticity mechanism associated with aging (Burke & Barnes, 2006a; Nitsche et al., 2008; Tapia-Arancibia, Aliaga, Silhol, & Arancibia, 2008). Indeed, online effects of M1 a-tDCS on motor learning have been shown to depend on the activation of cerebral plasticity mechanisms in order to modify the level of excitability of the stimulated neurons (Bastani & Jaberzadeh, 2012; Fregni & Pascual-Leone, 2007; Nitsche et al., 2008; Priori, Berardelli, Rona, Accornero, & Manfredi, 1998). Accordingly, a recent study showed that the largest increase in M1 corticospinal excitability was delayed in older adults and occurred 30 minutes post-a-tDCS stimulation, while it was immediately after stimulation for the young group (Fujiyama et al., 2014). In that study, the extent of increases in M1 cortical excitability induced by a-tDCS, however, did not vary reliably between young and older adults. These findings suggest that TDCS-induced plastic changes are delayed as a result of healthy aging, but that overall efficacy of M1 plasticity mechanisms are unchanged despite aging (Fujiyama et al., 2014). Alternatively, a recent review identified anatomical and functional changes in the striatum as a chief neural correlate of age-related changes in motor sequence learning (King, Fogel, Albouy, & Doyon, 2013). Knowing that anodal tDCS over M1 modulates elements of the cortico-striatal functional motor circuit (Polanía, Paulus, & Nitsche, 2012), it would appear plausible that M1 a-tDCS stimulation parameters at session 1 were not optimal to modulate striatal activity in a way that facilitated motor sequence learning in older adults.

Expectedly, both groups showed a clear, linear improvement in motor performance, that is a global day-to-day decrease of RT in both sequence and random blocks. It has been shown that the mere repetition of a motor task over multiple days is sufficient to induce performance improvements through practice and consolidation processes (Karni et al., 1998a), regardless of age (Seidler, 2007a). When we averaged RTs of sequence blocks from Sessions 1 and 5, aging adults in the a-tDCS group were

significantly faster than sham counterparts. However, within-group RT improvements from session 1 to session 5 did not significantly differ across groups, suggesting that M1 a-tDCS beneficial effects over five consecutive days were restricted to sequence-specific learning. This finding is consistent with the known beneficial effects of M1 a-tDCS on practice-dependent, sequence-specific motor learning (Nitsche et al., 2003).

Interestingly, offline consolidation of explicit motor skills learning in response to M1 a-tDCS was recently found to be time-dependent as opposed to sleep-dependent (Reis et al., 2013). Indeed, the mere passage of time, but not overnight sleep, was found to regulate offline skill gains induced by M1 a-tDCS. Furthermore, the latter study also showed that M1 a-tDCS influenced consolidation only when combined with concurrent motor training. In the present study, quality of sleep for the five nights that preceded training sessions was equivalent across groups, which limited potential sleep-related contaminating effects on offline consolidation.

The demonstration of the efficacy of a multi-session combined M1 a-tDCS/SRT task protocol to achieve reproducible improvements in the ability to learn new sequences over five consecutive training days in an aging population is of considerable clinical interest considering that neuronal plasticity as well as skill acquisition capacities have repeatedly been shown to decline with age (Fathi et al., 2010; Seidler, 2006; Zimmerman et al., 2013). This is crucially important as reduced skill acquisition has been associated with early age-related functional decline (Swanson & Lee, 1992). In addition, an increased number of older adults with comorbidities affecting the motor system (e.g. stroke, TBI) could benefit from optimized rehabilitation to improve motor function. Multi-sessions a-tDCS concomitant with motor training could reveal to be useful, particularly in the context of intensive rehabilitation programs during which activities involving motor system function are repeated over several days. Future studies should investigate whether such motor skill refinement facilitated by multi-session M1 a-tDCS protocols could persist beyond the acute post-intervention phase in older adults.

While this study provides new, exciting findings on the added value of combined, multi-session M1 a-tDCS protocols with the aging population, this study is not without limitations. As always, the small sample size found herein restrict the generalization of our study findings to the general population. It is also of interest to note the relatively high level of education of our study sample relative to the general population.

### 3.6 Conclusion

The current findings reveal that, relative to sham tDCS, the application of five consecutive, daily 20-minute M1 a-tDCS concomitant with the execution of a SRT task significantly enhance implicit motor learning in the aging brain. Indeed, our study findings show that aging individuals who were assigned to the a-tDCS protocol achieved reproducible improvements in their ability to learn new sequences over five consecutive training days, whereas a plateau was reached after only the first training session in age-equivalent controls who performed the same sequences without a-tDCS stimulation. In short, the addition of a-tDCS to motor training allows for further refinement of the skill to learn new sequences over 5 consecutive days. These findings raise into prominence the potential utility of multi-session anodal TDCS protocols in combination with training to help prevent/alleviate age-associated functional decline.

**Funding:** This study was supported by grants from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada awarded to LDB.

### 3.7 References

- Alonzo, A., Brassil, J., Taylor, J. L., Martin, D., & Loo, C. K. (2012). Daily transcranial direct current stimulation (tDCS) leads to greater increases in cortical excitability than second daily transcranial direct current stimulation. *Brain stimulation*, 5(3), 208-213.
- Bastani, A., & Jaberzadeh, S. (2012). Does anodal transcranial direct current stimulation enhance excitability of the motor cortex and motor function in healthy individuals and subjects with stroke: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Neurophysiology*, 123(4), 644-657.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). Manual for the beck depression inventory-II. In: San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Berryhill, M. E., & Jones, K. T. (2012). tDCS selectively improves working memory in older adults with more education. *Neuroscience letters*, 521(2), 148-151.
- Burke, S. N., & Barnes, C. A. (2006). Neural plasticity in the ageing brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(1), 30-40.
- Ditye, T., Jacobson, L., Walsh, V., & Lavidor, M. (2012). Modulating behavioral inhibition by tDCS combined with cognitive training. *Experimental brain research*, 219(3), 363-368.
- Duchesne, C., Lungu, O., Nadeau, A., Robillard, M., Boré, A., Bobeuf, F., . . . Doyon, J. (2015). Enhancing both motor and cognitive functioning in Parkinson's disease: Aerobic exercise as a rehabilitative intervention. *Brain and cognition*, 99, 68-77.
- Fathi, D., Ueki, Y., Mima, T., Koganemaru, S., Nagamine, T., Tawfik, A., & Fukuyama, H. (2010). Effects of aging on the human motor cortical plasticity studied by paired associative stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 121(1), 90-93.

- Flöel, A., Suttorp, W., Kohl, O., Kürten, J., Lohmann, H., Breitenstein, C., & Knecht, S. (2012). Non-invasive brain stimulation improves object-location learning in the elderly. *Neurobiology of aging*, 33(8), 1682-1689.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M., Berman, F., Antal, A., Feredoes, E., . . . Paulus, W. (2005). Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental brain research*, 166(1), 23-30.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M. A., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., & Pascual-Leone, A. (2006). Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar disorders*, 8(2), 203-204.
- Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2007). Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology—perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. In *Nature Clinical Practice Neurology* (Vol. 3, pp. 383-393).
- Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H. M., Ji, Y., Cohen, L. G., & Lu, B. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*, 66(2), 198-204.
- Fujiyama, H., Hyde, J., Hinder, M. R., Kim, S.-J., McCormack, G. H., Vickers, J. C., & Summers, J. J. (2014). Delayed plastic responses to anodal tDCS in older adults. *Frontiers in aging neuroscience*, 6.
- Galea, J. M., & Celnik, P. (2009). Brain polarization enhances the formation and retention of motor memories. *Journal of neurophysiology*, 102(1), 294-301.
- Galea, J. M., Vazquez, A., Pasricha, N., de Xivry, J.-J. O., & Celnik, P. (2011). Dissociating the roles of the cerebellum and motor cortex during adaptive learning: the motor cortex retains what the cerebellum learns. *Cerebral Cortex*, 21(8), 1761-1770.
- Gálvez, V., Alonzo, A., Martin, D., & Loo, C. K. (2013). Transcranial direct current stimulation treatment protocols: should stimulus intensity be constant or



incremental over multiple sessions? *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(1), 13-21.

Gandiga, P. C., Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 117(4), 845-850.

Gheysen, F., Van Opstal, F., Roggeman, C., Van Waelvelde, H., & Fias, W. (2011). The neural basis of implicit perceptual sequence learning. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5.

Holland, R., Leff, A. P., Josephs, O., Galea, J. M., Desikan, M., Price, C. J., . . . Crinion, J. (2011). Speech facilitation by left inferior frontal cortex stimulation. *Current Biology*, 21(16), 1403-1407.

Horvath, J. C., Forte, J. D., & Carter, O. (2015). Quantitative review finds no evidence of cognitive effects in healthy populations from single-session transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain stimulation*.

Hsu, T.-Y., Tseng, L.-Y., Yu, J.-X., Kuo, W.-J., Hung, D. L., Tzeng, O. J., . . . Juan, C.-H. (2011). Modulating inhibitory control with direct current stimulation of the superior medial frontal cortex. *Neuroimage*, 56(4), 2249-2257.

Hummel, F. C., Heise, K., Celnik, P., Floel, A., Gerloff, C., & Cohen, L. G. (2010). Facilitating skilled right hand motor function in older subjects by anodal polarization over the left primary motor cortex. *Neurobiology of Aging*, 31(12), 2160-2168.

Kantak, S. S., Mummidisetty, C. K., & Stinear, J. W. (2012). Primary motor and premotor cortex in implicit sequence learning—evidence for competition between implicit and explicit human motor memory systems. *European Journal of Neuroscience*, 36(5), 2710-2715.

Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1998). The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(3), 861-868.

- King, B. R., Fogel, S. M., Albouy, G., & Doyon, J. (2013). Neural correlates of the age-related changes in motor sequence learning and motor adaptation in older adults. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7.
- Marquez, C. M. S., Zhang, X., Swinnen, S. P., Meesen, R., & Wenderoth, N. (2013). Task-specific effect of transcranial direct current stimulation on motor learning. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7.
- Meinzer, M., Lindenberg, R., Antonenko, D., Flaisch, T., & Flöel, A. (2013). Anodal transcranial direct current stimulation temporarily reverses age-associated cognitive decline and functional brain activity changes. *The Journal of Neuroscience*, 33(30), 12470-12478.
- Metuki, N., Sela, T., & Lavidor, M. (2012). Enhancing cognitive control components of insight problems solving by anodal tDCS of the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain stimulation*, 5(2), 110-115.
- Muellbacher, W., Ziemann, U., Wissel, J., Dang, N., Kofler, M., Facchini, S., . . . Hallett, M. (2002). Early consolidation in human primary motor cortex. *Nature*, 415(6872), 640-644.
- Nitsche, M., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*, 527(3), 633-639.
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., . . . Fregni, F. (2008). Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. *Brain stimulation*, 1(3), 206-223.
- Nitsche, M. A., Schauenburg, A., Lang, N., Liebetanz, D., Exner, C., Paulus, W., & Tergau, F. (2003). Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *Journal of cognitive neuroscience*, 15(4), 619-626.
- O'Shea, J., Boudrias, M.-H., Stagg, C. J., Bachtiar, V., Kischka, U., Blicher, J. U., & Johansen-Berg, H. (2014). Predicting behavioural response to TDCS in chronic motor stroke. *Neuroimage*, 85, 924-933.

- Panouillères, M. T., Joundi, R. A., Brittain, J. S., & Jenkinson, N. (2015). Reversing motor adaptation deficits in the ageing brain using non - invasive stimulation. *The Journal of physiology*.
- Polanía, R., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2012). Modulating cortico - striatal and thalamo - cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Human brain mapping*, 33(10), 2499-2508.
- Priori, A., Berardelli, A., Rona, S., Accornero, N., & Manfredi, M. (1998). Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport*, 9(10), 2257-2260.
- Reber, P. J., & Squire, L. R. (1998). Encapsulation of implicit and explicit memory in sequence learning. *Journal of cognitive neuroscience*, 10(2), 248-263.
- Reis, J., Fischer, J. T., Prichard, G., Weiller, C., Cohen, L. G., & Fritsch, B. (2013). Time-but not sleep-dependent consolidation of tDCS-enhanced visuomotor skills. *Cerebral Cortex*, bht208.
- Reis, J., Schambra, H. M., Cohen, L. G., Buch, E. R., Fritsch, B., Zarahn, E., . . . Krakauer, J. W. (2009). Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(5), 1590-1595.
- Riout-Pedotti, M.-S., Friedman, D., & Donoghue, J. P. (2000). Learning-induced LTP in neocortex. *Science*, 290(5491), 533-536.
- Sanes, J. N., & Donoghue, J. P. (2000). Plasticity and primary motor cortex. *Annual review of neuroscience*, 23(1), 393-415.
- Schambra, H. M., Abe, M., Luckenbaugh, D. A., Reis, J., Krakauer, J. W., & Cohen, L. G. (2011). Probing for hemispheric specialization for motor skill learning: a transcranial direct current stimulation study. *Journal of neurophysiology*, 106(2), 652-661.
- Seidler, R. D. (2006). Differential effects of age on sequence learning and sensorimotor adaptation. *Brain research bulletin*, 70(4), 337-346.

- Seidler, R. D. (2007). Aging affects motor learning but not savings at transfer of learning. *Learning & memory*, 14(1-2), 17-21.
- Stagg, C., Jayaram, G., Pastor, D., Kincses, Z., Matthews, P., & Johansen-Berg, H. (2011). Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation in explicit motor learning. *Neuropsychologia*, 49(5), 800-804.
- Suzuki, K., Fujiwara, T., Tanaka, N., Tsuji, T., Masakado, Y., Hase, K., . . . Liu, M. (2012). Comparison of the after-effects of transcranial direct current stimulation over the motor cortex in patients with stroke and healthy volunteers. *International Journal of Neuroscience*, 122(11), 675-681.
- Swanson, L. R., & Lee, T. D. (1992). Effects of aging and schedules of knowledge of results on motor learning. *Journal of Gerontology*, 47(6), P406-P411.
- Tapia-Arancibia, L., Aliaga, E., Silhol, M., & Arancibia, S. (2008). New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. *Brain research reviews*, 59(1), 201-220.
- Tecchio, F., Zappasodi, F., Assenza, G., Tombini, M., Vollaro, S., Barbati, G., & Rossini, P. M. (2010). Anodal transcranial direct current stimulation enhances procedural consolidation. *Journal of neurophysiology*, 104(2), 1134-1140.
- Wang, J., Wang, Y., Hu, Z., & Li, X. (2014). Transcranial direct current stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex increased pain empathy. *Neuroscience*, 281, 202-207.
- Webster, B. R., Celnik, P. A., & Cohen, L. G. (2006). Noninvasive brain stimulation in stroke rehabilitation. *NeuroRx*, 3(4), 474-481.
- Zimmerman, M., Nitsch, M., Giraux, P., Gerloff, C., Cohen, L. G., & Hummel, F. C. (2013). Neuroenhancement of the aging brain: restoring skill acquisition in old subjects. *Annals of neurology*, 73(1), 10-15.

## CHAPITRE IV

### ARTICLE 3

The effect of multisession anodal tDCs on motor learning and transfer in older adults with a history of mild traumatic brain injury

Marie-Eve Bourassa <sup>a, b</sup>, Camille Charlebois-Plante <sup>a, c</sup>, Gaëlle Dumel <sup>a, b</sup>, Julien Doyon <sup>d</sup>, Jean-François Gagnon <sup>a, b</sup>, Louis De Beaumont <sup>a, e</sup>

<sup>a</sup> Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Canada

<sup>b</sup> Département de psychologie, Université du Québec à Montréal, Montréal, Canada

<sup>c</sup> Département de psychologie, Université de Montréal, Montréal, Canada

<sup>d</sup> Department of Medicine, McGill University, Montréal, Canada

<sup>e</sup> Département de chirurgie, Université de Montréal, Montréal, Canada

Article soumis au *Journal of rehabilitation medicine* en août 2021.

#### 4.1 Abstract

**Objective:** The present study investigated the effects of multisession anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) applied over the primary motor cortex (M1) during motor sequence learning on motor learning and transfer to an untrained task in older adults with a history of mild traumatic brain injury (mTBI).

**Methods:** Thirty older adults in the chronic phase of a mTBI trained on an implicit serial-reaction time task (SRT task) over five consecutive, daily 20-minute sessions with concurrent anodal or sham tDCS applied to M1. Performance at the Purdue Pegboard test (PPT) was assessed one day prior to and one day after the intervention.

**Results:** Relative to sham, participants assigned to the active intervention group showed enhanced performance at the untrained PPT tested 24 post-intervention and this effect was found to be specific to the stimulated hand. By contrast, implicit motor learning resulting from the presentation of a new SRT sequence each day over 5 consecutive days did not differ among concussion groups either submitted to anodal tDCS or sham tDCS.

**Conclusion:** This sham-controlled study is the first demonstration that a multisession tDCS intervention combined with psychomotor training has the potential to induce functional improvements in adult mTBI patients extending beyond the trained task.

## 4.2 Introduction

Epidemiological evidence show that a single mild traumatic brain injury (mTBI) sustained later in life is a risk factor for abnormal cognitive and motor aging (Gardner et al., 2015; Gardner et al., 2014). The persistent pathophysiology of mTBI as well as the normal aging process both involve persistent changes in cortical excitability (Bhandari et al., 2016; Henry et al., 2011; Miller et al., 2014) which have been shown to compromise brain plasticity mechanisms involved in learning and general cognitive health (Dunn & Kaczorowski, 2019; McDonnell, Orekhov, & Ziemann, 2007; Nudo, 2003). A TMS study conducted with asymptomatic young mTBI adults tested on average 14 months post-injury showed persistent alterations of cortical excitability and related plasticity mechanisms (De Beaumont et al., 2012). These alterations of brain plasticity mechanisms following mTBI correlated with implicit motor learning difficulties. When investigated one year or three decades following their injury in distinct samples of otherwise healthy late adulthood mTBI patients (Bourassa, Dumel, Charlebois-Plante, Gagnon, & De Beaumont, 2020 ; De Beaumont et al., 2013), implicit motor learning at a serial reaction time (SRT) task was also found to be altered. Given the covert, intangible nature of such motor learning difficulties, mTBI patients do not commonly report these deficits. However, implicit motor learning abilities play an important role in maintaining motor skills in older adults as the aging process require us to continually adjust to our changing physical condition in order to maintain the capacity to interact adequately with our environment. Given the expected decline of motor function with advancing age (Morrison & Newell, 2017; Urry, Burns, & Baetu, 2018), the development of intervention strategies aiming to maintain or even improve neurocognitive performance has important clinical implications.

In recent years, noninvasive neuromodulation techniques such as transcranial direct current stimulation (tDCS) have been increasingly used as a promising and safe brain stimulation technique to alleviate age-related neurocognitive decline and to potentiate

the effects of cognitive and behavioral training (Bai et al., 2019; Elmasry, Loo, & Martin, 2015; Summers, Kang, & Cauraugh, 2016). Excitatory anodal tDCS (a-tDCS) was shown to promote neuroplasticity in targeted brain regions (Nitsche & Paulus, 2000) and to enhance neurocognitive function/recovery in both healthy and neurologically impaired older adults (Costa-Ribeiro et al., 2016; Sanchez-Kuhn, Perez-Fernandez, Canovas, Flores, & Sanchez-Santed, 2017; Summers et al., 2016). A meta-analysis showed that a-tDCS effects on brain function in older adults were best studied and most robust on motor function (Summers et al., 2016). In a recent sham-controlled study conducted in healthy older adults, a 5-day a-tDCS intervention applied over the primary motor cortex (M1) combined with training at an implicit motor sequence learning task potentiated the ability to learn new motor sequences over 5 consecutive sessions (Dumel et al., 2016) and facilitated transfer of motor training gains to an untrained manual dexterity task (Dumel et al., 2017). In sharp contrast, age-equivalent adults assigned to the sham-intervention group exhibited only slight sequence-specific improvements beyond the first day of training while transfer of motor training gains were virtually inexistent.

In moderate to severe TBI (Lesniak, Polanowska, Seniów, & Czlonkowska, 2014; Middleton, Fritz, Liuzzo, Newman-Norlund, & Herter, 2014; Sacco et al., 2016; Ulam et al., 2015) multisession a-tDCS protocols were shown effective in inducing neurophysiological changes (Ulam et al., 2015) linked to brain plasticity as well as overt improvements in attentional and gross motor functions (Middleton et al., 2014; Sacco et al., 2016). In contrast, very little is known about the potential of multisession a-tDCS in facilitating training gains following mTBI. Given the documented robustness of tDCS effects on motor function along with known persistent motor learning deficits in mTBI throughout the lifespan, it would appear promising to conduct a tDCS intervention targeting M1 and related motor function as a first step in investigating its potential clinical utility with the older mTBI population.



Here, we tested in a sham-controlled study whether a multisession M1 a-tDCS protocol combined with training at an implicit motor sequence learning task (SRT task) could enhance implicit motor learning ability in older mTBI patients. We also sought to investigate whether the latter multisession a-tDCS protocol could be effective in facilitating the transfer of training gains to an untrained motor task in mTBI patients. We hypothesized that a-tDCS would significantly potentiate the ability to learn new motor sequences over 5 consecutive motor training sessions and that these SRT performance gains specific to mTBI patients assigned to the a-tDCS group would transfer to an untrained motor task.

### 4.3 Methods

#### 4.3.1 Participants

A total of 30 mTBI participants were included in this study. General inclusion criteria were the following: (1) age between 50 and 70 years; (2) right-handedness; (3) having sustained a mTBI within 3 to 24 months of testing. Exclusion criteria comprised: (1) a history of neurological disorder (i.e. stroke, seizure disorder, stroke, seizure disorder, brain tumor, encephalopathy, neurodegenerative disease) or a history of multiple TBIs; (2) current intake of centrally active drugs; (3) signs of early cognitive impairment (performance at the Mini-Mental Status Examination  $< 27$ ); (4) clinically relevant indices of anxiety (Beck Anxiety Inventory  $\geq 9$ ) or depression (Beck Depression Inventory II  $\geq 13$ ); (5) history of drug and/or alcohol abuse; (6) evidence of a developmental learning disability; and (7) reporting regularly practicing any activity that involved repeating sequential finger movements (e.g., playing a musical instrument).

mTBI participants were recruited from the Trauma Program at the Centre Intégré Universitaire de Santé et de Services Sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal (CIUSSS-NÎM) – Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, a Canada-based Level 1 trauma center. According to the definition proposed by the American Congress of Rehabilitation Medicine, a mTBI diagnostic was established based on the presence of one or more of the following manifestations: “(1) any period of loss of consciousness; (2) any loss of memory for events immediately before or after the accident post-traumatic amnesia (PTA)  $\leq$  24 hours; (3) any alteration in mental state at the time of the accident (e.g., transient confusion, disorientation, or feeling dazed); and (4) focal neurological deficit(s) that may or may not be transient; but where the severity of the injury does not exceed the following: loss of consciousness of approximately 30 min or less; after 30 min, an initial Glasgow Coma Scale (GCS) of 13-15; and posttraumatic amnesia (PTA) not greater than 24 h.”. All mTBI subjects in this sample had negative CT scan results and were considered asymptomatic at the time of testing (Rivermead Post Concussion Symptoms Questionnaire total score  $<$  16).

This study was approved by the Research Ethics Committee of the CIUSSS-NÎM and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All participants provided written informed consent before testing. Participants received a compensation for their participation.

#### 4.3.2 Experimental procedure

Participants were assigned to receive a-tDCS ( $n = 15$ ) or sham-tDCS ( $n = 15$ ) via a stratified randomization procedure. Participants were blinded to the type of stimulation.

Participants completed the experiment over a period of seven consecutive days, which involved a five-day intervention (days 2- 6) and the execution of the manual dexterity

task on the day prior (day 1) and after (day 7) the intervention (see Fig. 4.1). Each intervention session consisted of a 20-minute tDCS session (anodal or sham) during which they performed a SRT task adapted for the purpose of this multisession intervention protocol. Manual dexterity was assessed using the Purdue Pegboard Test (PPT). Testing sessions took place between 8 a.m. and 5 p.m. and were separated by 24 h. The time of day of testing and experimental environment were kept constant throughout the 7 days of the experiment.

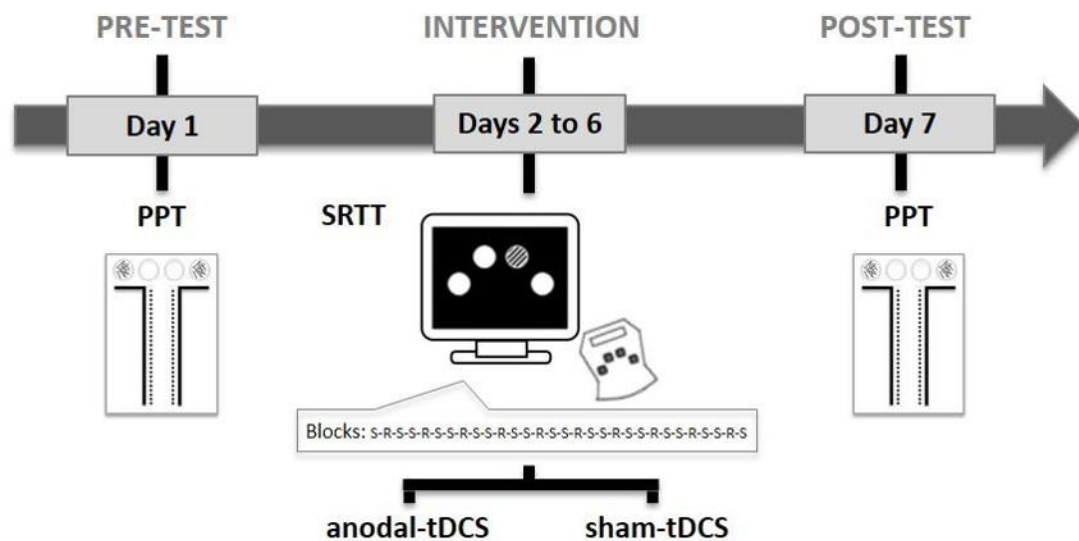


Figure 4.1 Overview of the seven-day experimental procedure.

A schematic representation of the Purdue Pegboard Test (PPT), conducted 1 day prior to and one day after the five-day intervention, is depicted. The intervention, conducted on days 2 – 6, consisted of the Serial reaction time task (SRT task) combined with anodal or sham transcranial direct current stimulation (tDCS). An unscaled schematic representation of the SRT task (stimuli displayed on the computer screen during the task) and keyboard used to perform the task are depicted. The yellow circle (cue indicating the required key to press) is displayed here as a stripped circle. The order of presentation of the 30 blocks of the task is presented, with the letter “S” referring to sequence blocks and the letter “R” referring to random blocks.

#### 4.3.2.1 Transcranial direct current stimulation

tDCS was delivered by a battery-driven, constant current stimulator (HDCKit, Newronika, Milan, Italy) connected to two 7.5 x 6 cm saline-soaked sponge electrodes. We used a bimodal montage with the anode placed over the left M1 and the cathode placed above the contralateral supraorbital area. For precise and individualized localization, the left M1 hand area (first dorsal interosseous muscle hot spot) was determined on day 1 in all subjects using single-pulse TMS (Magstim Company, Whitland, Dyfed, UK) and was kept constant across the 5 intervention sessions. For a-tDCS, stimulation ramped up over 30 seconds to an intensity of 2 mA (current density 0.04 mA/cm<sup>2</sup>) and was then kept constant for 20 minutes. For sham-tDCS, the same electrode montage was used, but the electrical current was automatically ramped down after the initial 30-second ramp-up., allowing efficient blinding of participants.

#### 4.3.2.2 Serial reaction time task

The SRT task used in this study was identical to that previously used in a group of healthy older adults tested in our laboratory (Dumel et al., 2016). During tDCS application, participants performed a modified SRT task running on MatLab (version R2012b; The MathWorks, Natick, MA) and designed to measure implicit motor sequence learning. Each trial consisted of one filled yellow circle and 3 white circles of equal size (3.6 cm diameter), evenly spaced in an inverted U shape. The position of the yellow circle (the cue) varied across trials among the four possible locations and indicated the required key press. Participants were instructed to respond as fast and as accurately as possible to the position of the cue by pressing the corresponding key on the game board (model G13; Logitech, Lausanne, Switzerland) with the appropriate predetermined fingers of the right hand. A key press (correct or incorrect) was required for the next cue (trial) to appear on the computer screen. Response time (RT) was defined as the time interval between the cue presentation and the key press response. Participants performed a total of 30 blocks separated by 15-second pauses, including

20 sequence (S) blocks and 10 random (R) blocks. Each block included a total of 60 trials. The 10 random blocks were inserted among the sequence blocks, with the following order of presentation: sequence block – random block – sequence block, repeated ten times (Fig. 6.1). The 20 sequence blocks consisted of five presentations of the same 12-item sequence. Participants were not informed of the sequence embedded in the task. Moreover, in order to assure that motor sequence learning remained implicit over five consecutive sessions, distinct but equivalent 12-item sequences were presented on each of the five tDCS sessions (refer to Dumel et al. (2016) for a complete description of the sequences). Each session began with a random practice block (60 trials). Two measures were extracted from the task: 1) motor performance, corresponding to the median RT on sequence blocks per day; 2) sequence-specific learning (% in RT difference between S- and R-blocks) per day of training, computed as follows:  $((\text{median RT R-blocks} - \text{median RT S-blocks}) / \text{median RT R-blocks}) \times 100\%$  per day, with larger ratio reflecting greater learning of the sequence. The latter measure allows to isolate sequence-specific learning while controlling for motivational factors and familiarity with the task procedure for any given day of training (Robertson, 2007). For completeness purposes, accuracy percentages  $((\text{error trials} / \text{total trials}) \times 100)$  were also computed for each sequence and random blocks, separately, and averaged for each training session.

#### 4.3.2.3 Untrained manual dexterity task

The PPT (Lafayette instrument, Lafayette, IN) was used to assess the transfer of training effects on manual dexterity, an untrained M1 function. The pegboard consists of two parallel rows of 25 holes each into which the participant has to insert as many cylindrical metal pegs as possible in 30 seconds. The PPT was performed using only the right hand (condition 1), only the left hand (condition 2) and with both hands simultaneously (condition 3). The number of pegs (conditions 1 and 2) or pairs of pegs (condition 3) correctly inserted into the holes was recorded. Each condition was

performed on three successive trials interspersed with one-minute pauses and an average value was calculated for each condition.

#### 4.3.3 Statistical analysis

Demographic information and mTBI characteristics were subjected to standard descriptive statistics, Student's t-tests and chi-square where appropriate. Data distribution concerning the SRT task and PPT variables was normal, except for the baseline (PRE), both- hands condition of the PPT, which was corrected using a logarithmic transformation. Motor performance and sequence-specific learning percent were submitted to 2 (groups)  $\times$  5 (training sessions) mixed ANOVAs. Pre-/post-intervention changes for each PPT conditions (right, left, both hands) were computed using 2 (groups)  $\times$  2 (PRE-, POST-intervention) mixed ANOVAs. Finally, two-tailed Pearson correlations were computed between the time elapsed since the mTBI, the SRT task and the PPT measures that significantly discriminated groups. Two-tailed  $\alpha$  level was set at 0.05. All statistical analyses were conducted using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0 (IBM, United States).

### 4.4 Results

#### 4.4.1 Participants

All 30 participants completed the study. Demographic details and mTBI characteristics are shown in Table 4.1. Both groups were equivalent according to age, sex, education level and mTBI characteristics. SRT behavioral data collected for one participant from the anodal group could not be extracted for training sessions 2 to 4 due to technical difficulties during data acquisition, which compromised participants' inclusion in the

subsequent SRT task data analysis phase. However, given that the latter participant nonetheless completed the 5-day intervention, his PPT data were included in PPT data analyses. One participant from the sham-tDCS group was excluded from PPT analysis due to missing baseline behavioral data. Median RTs at the first sequence block of the first session of the SRT task were equivalent between the two groups ( $t(28) = .175$ ,  $p = .862$ , Cohen's  $d = .06$ ). tDCS was well tolerated and none of the participants reported side effects during or after stimulation.

Tableau 4.1 Demographic information and mTBI characteristics

	mTBI a-tDCS	mTBI sham- tDCS	$t/\chi^2$	$p$
N	15	15	-	-
Age at recruitment (years)	59.8 ± 6.4	59.3 ± 6.3	.20	.84
Education (years)	16.6 ± 3.8	15.6 ± 3.0	.80	.43
Male/Female	8/7	9/6	.14	.71
Mean time since the mTBI (months)	9.1 ± 6.4	12.7 ± 6.1	-1.55	.13
LOC frequency (n)	11	12	.19	.67
PTA frequency (n)	11	10	.16	.69
Mechanisms of injury (n)				
Falls	8	9		
Motor vehicle accidents	3	2		
Bike accidents	2	3	.79	.85
Struck by/against an object	2	1		

*Note.* Values are mean ± standard deviation (SD) unless otherwise noted. mTBI = mild traumatic brain injury; LOC = Loss of consciousness; PTA = Post-traumatic amnesia.

#### 4.4.2 Effects of intervention

##### 4.4.2.1 SRT task

*Motor performance.* Mean median RTs at sequence and random blocks per group for each training session are shown in Fig. 4.2. As expected, the 2 (groups) X 5 (training

sessions) mixed ANOVA conducted on sequences blocks data revealed a significant main effect of Training sessions ( $F(4,24) = 25.859$ ,  $p < .000$ ,  $\eta^2 = .81$ ), indicating that RTs significantly improved in both groups as a function of training sessions. However, the main effect of Group was not significant ( $F(1,27) = .002$ ,  $p = .968$ ),  $\eta^2 < .01$ ), suggesting that the overall RTs were similar between the a-tDCS and the sham-tDCS groups. Finally, the Intervention  $\times$  Training sessions interaction was also not significant ( $F(4,24) = .498$ ,  $p = .738$ ),  $\eta^2 = .08$ ). The latter result suggests that both groups showed a linear pattern of RT improvement across the training sessions.

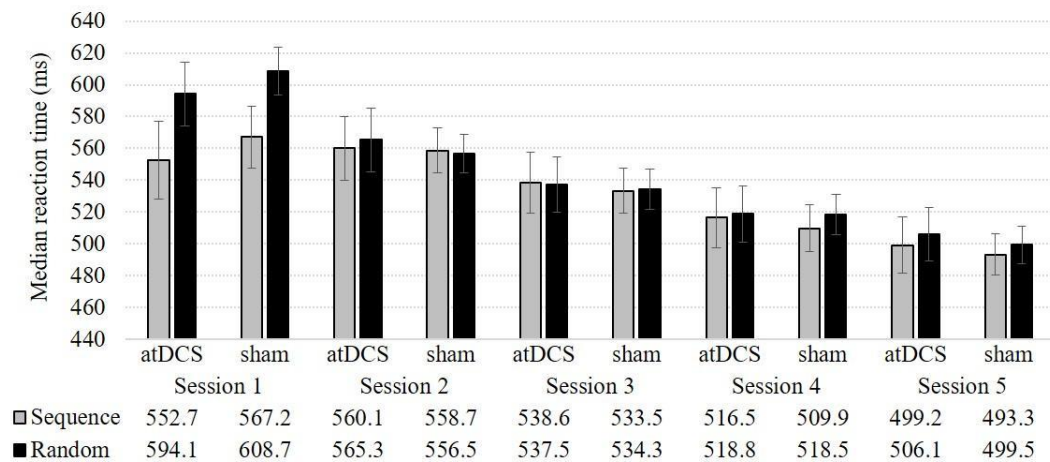


Figure 4.2 Mean median reaction time at sequence and random blocks per group for each training session.

Error bars represent standard errors.

*Sequence-specific learning.* The 2 (groups)  $\times$  5 (training sessions) mixed ANOVA conducted on sequence-specific learning revealed a significant main effect of Training sessions ( $F(4,24) = 14.886$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .71$ ), indicating that sequence-specific motor learning significantly differed across training sessions when data from both groups were combined. However, the main effect of Group was not significant ( $F(1,27)$



= .000,  $p = .995$ ,  $\eta^2 p < .01$ ), indicating that overall sequence-specific learning did not significantly differ across tDCS conditions. Finally, the Intervention  $\times$  Training sessions interaction was also not significant ( $F(4,24) = 2.698$ ,  $p = .055$ ,  $\eta^2 p = .31$ ). The latter result suggests that both groups showed a similar pattern of sequence-specific learning across the five training sessions. Accordingly, FDR-corrected contrast analyses showed no between-groups effects on sequence-specific learning for each session independently [Session 1 ( $t(27) = -.171$ ;  $P = .866$ ; Cohen's  $d = 0.05$ ); Session 2 ( $t(27) = -1.366$ ;  $P = .183$ ; Cohen's  $d = 0.51$ ); Session 3 ( $t(27) = .312$ ;  $P = .757$ ; Cohen's  $d = 0.12$ ); Session 4 ( $t(27) = 1.412$ ;  $P = .169$ ; Cohen's  $d = 0.53$ ); and Session 5 ( $t(27) = -.099$ ;  $P = .922$ ; Cohen's  $d = 0.04$ )]. See Fig. 4.3 for an illustration of sequence-specific learning per training session and per group.

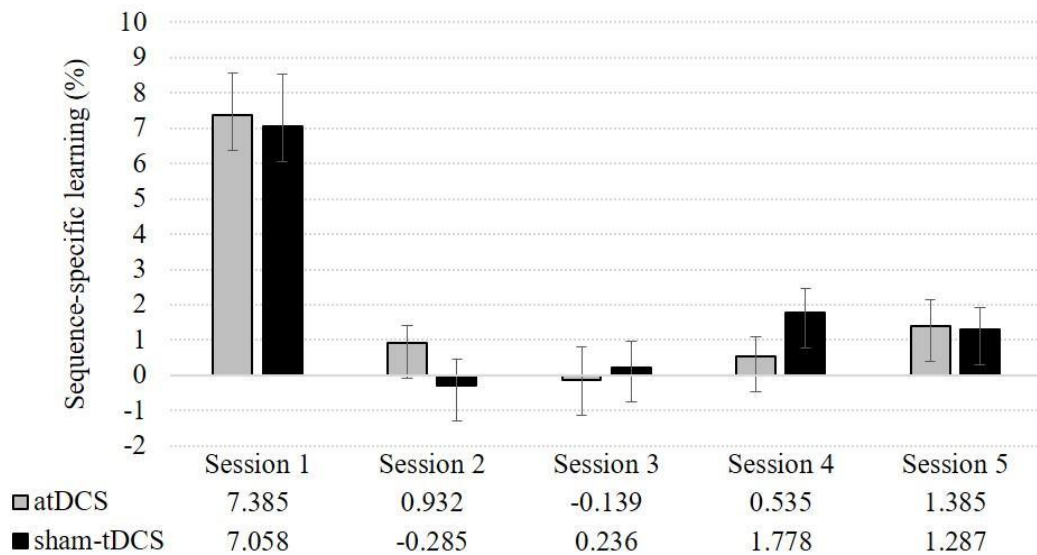


Figure 4.3 Percentage of sequence-specific motor learning per training session and per group. Error bars represent standard errors.

*Accuracy.* As expected for a SRT task, mean response accuracy was high in both groups. There was no group difference in overall mean response accuracy [sequence blocks ( $t_{(28)} = 1.483, p = .155$ , Cohen's  $d = .54$ ); random blocks ( $t_{(28)} = 1.494, p = .151$ , Cohen's  $d = .55$ )] and across training sessions, either for sequence or random blocks (see Table 4.2 for more details).

Tableau 4.2 Mean response accuracy

		Anodal	Sham	$t$	$p$
Sequence	Session 1	97.3 ± 3.3	98.8 ± 0.9	1.62	.12
	Session 2	97.2 ± 3.2	98.5 ± 1.2	1.51	.15
	Session 3	97.3 ± 2.6	98.5 ± 1.4	1.61	.12
	Session 4	97.6 ± 2.2	98.4 ± 1.4	1.26	.22
	Session 5	97.3 ± 3.1	98.5 ± 1.4	1.45	.16
Random	Session 1	96.4 ± 3.6	98.0 ± 1.2	1.58	.14
	Session 2	96.9 ± 4.2	98.2 ± 1.6	1.15	.26
	Session 3	96.9 ± 3.1	98.3 ± 1.7	1.52	.14
	Session 4	97.1 ± 3.1	98.2 ± 1.4	1.17	.26
	Session 5	96.5 ± 3.2	98.3 ± 1.6	1.85	.08

*Note.* Values are mean ± standard deviation (SD).

#### 4.4.2.2 Untrained manual dexterity task

PRE-intervention performance scores at the PPT were equivalent across a-tDCS and sham-tDCS groups (right hand:  $t(27) = -.049, p = .961$ , Cohen's  $d = .02$ ; left hand:  $t(27) = .255, p = .800$ , Cohen's  $d = .10$ ; both hands:  $t(27) = -1.226, p = .231$ , Cohen's  $d = .50$ ). A significant Intervention (a-tDCS, sham-tDCS) X Time (PRE-, POST-intervention) interaction was found on the average number of pegs inserted with the right hand ( $F(1,27) = 5.772, p = .023, \eta^2 = .18$ , see Fig. 4.4). Importantly, similar interactions computed with either the untrained left-hand condition ( $F(1,27) = .014, p = .908, \eta^2 < .01$ ) or the both-hands condition ( $F(1,27) = 1.720, p = .201, \eta^2 = .06$ )

did not reveal to be significant. Subsequent paired samples t-test analyses computed on the number of inserted pegs with the right hand PRE- vs POST-intervention was significant for the a-tDCS subgroup ( $t(14) = -3.329$ ;  $p = .005$ , Cohen's  $d = .52$ ), but not for the sham-tDCS subgroup ( $t(13) = -.092$ ;  $p = .928$ , Cohen's  $d = .01$ ), indicating that mTBI participants from the a-tDCS group could insert significantly more pegs with their right hand after the intervention relative to PRE-intervention performance levels.

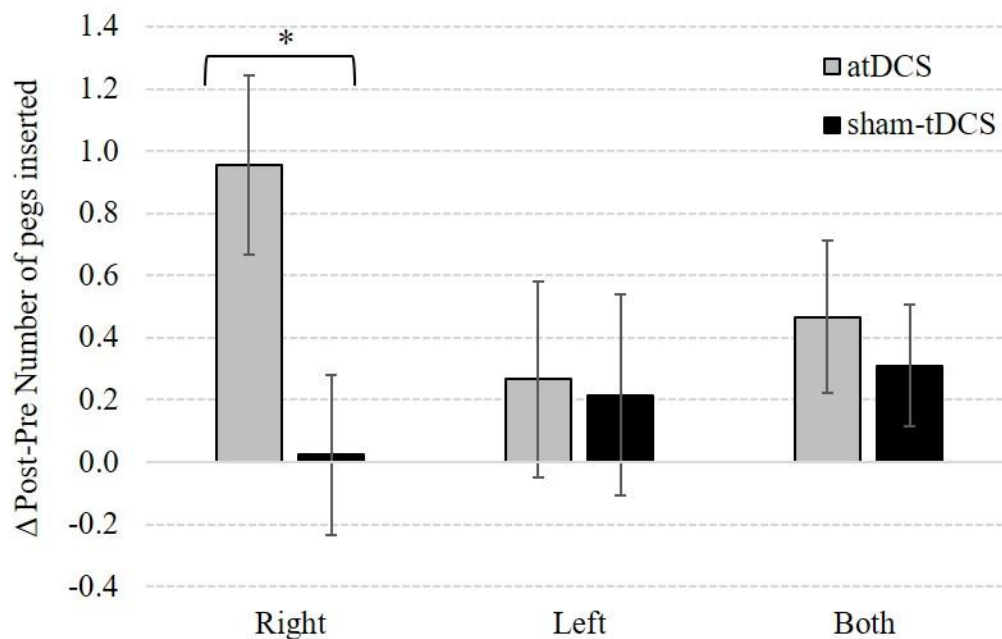


Figure 4.4 Changes in the average number of pegs inserted at the Purdue Pegboard task in the right hand, the left hand and the both-hand conditions.

Error bars represent standard errors. \*  $p < 0.05$ .

#### 4.4.2.3 Correlation analysis

The time elapsed since the last mTBI was not found to correlate with performance improvements at the PPT (post- minus pre-intervention difference in the average number of pegs inserted with the right hand) [a-tDCS ( $r = .221$ ,  $p = .447$ ); sham-tDCS

( $r = .356, p = .212$ )]. As an exploratory analysis, overall sequence-specific learning was positively correlated with performance improvements at the PPT (post- minus pre-intervention difference in the average number of pegs inserted with the right hand) ( $r = .688, p = .007$ ). This correlation was not found in the sham-tDCS group ( $r = -.019, p = .950$ ).

#### 4.5 Discussion

The present study is the first to validate the feasibility of conducting a multisession a-tDCS intervention with older mTBI patients. Relative to a 5-day SRT training combined with sham stimulation, the addition of a-tDCS intervention during SRT training allowed significant improvements at an untrained manual dexterity task measured 24 hours post-intervention in older mTBI participants. By contrast, the a-tDCS intervention did not enhance training effects at the SRT task. Importantly, the 5-day a-tDCS intervention was qualitatively well tolerated by all participants who reported no adverse side effects throughout the entire intervention duration.

A major finding from this study is that the 5-day a-tDCS intervention had no significant effect on the trained SRT task. Firstly, there was no benefit from a-tDCS on motor performance. This finding contrasts with the accentuated overall reduction of RTs found in demographically equivalent healthy older adults exposed to the same multisession M1 a-tDCS protocol (Dumel et al., 2016). It is to mention, however, that both a-tDCS and sham intervention groups showed RT improvements on sequence blocks over the five SRT task training days. The latter finding is important as it suggests that just as in young (Karni et al., 1998) and older healthy adults (Dumel et al., 2016; Seidler, 2007), older participants tested within 3 to 24 months following mTBI could achieve motor performance gains with multiple training sessions. Secondly, results from the present study also showed that a-tDCS and sham intervention groups did not

differ in terms of sequence-specific learning through the five training sessions. Aside from the 7% RT improvements on sequence blocks observed on day 1, little to no sequence-specific learning was found on subsequent training sessions. This finding differs from the reported main effect of intervention found in older healthy adults submitted to the exact same a-tDCS + SRT task training intervention (Dumel et al., 2016). Although not specifically addressed herein, it appears plausible that known persistent bidirectional plasticity alterations of M1 following mTBI, which have been linked to motor sequence learning impairments (De Beaumont et al., 2012), could have compromised expected benefits from a-tDCS intervention on motor learning in our older mTBI sample.

However, the multisession a-tDCS protocol did allow motor performance improvements of the stimulated hand at the untrained PPT task executed 24 hours following the completion of the a-tDCS intervention. Facilitation of transfer effects has been reported following multisession a-tDCS interventions in both healthy older adults and in clinical populations exhibiting motor impairments such as stroke (Dumel et al., 2017; Lefebvre et al., 2013). Although boosting effects of M1 a-tDCS on PPT gains could seem functionally negligible as it consists of only one extra inserted metal pegs, one should consider that the latter group effect was achieved within a 30-second time frame, representing a 12.5% performance improvement. In contrast, the sham-intervention mTBI group exhibited a near-zero performance improvement. Importantly, this one-peg PPT performance improvement in mTBI patients assigned to the a-tDCS group closely resembled that found in healthy older adults also submitted to a 5-day a-tDCS intervention combined with motor training (Dumel et al., 2017). Increased neuronal firing rates induced by M1 a-tDCS as well as correspondence of M1 output maps elicited by the trained and the untrained tasks have been thought to contribute to such transfer effects (Krakauer, Mazzoni, Ghazizadeh, Ravindran, & Shadmehr, 2006).

Findings from the present study cannot exclude the possibility that the application of 5 sessions of a-tDCS without SRT task training could have been sufficient to allow transfer of motor training effects to an untrained task. However, there has been no study to our knowledge investigating transfer effects following a-tDCS intervention without concomitant motor training beyond 60 minutes post-stimulation (Kidgell, Goodwill, Frazer, & Daly, 2013). Alternatively, given that transfer of motor learning gains to the PPT has been reported in healthy older adults following several weeks of daily finger movement training without brain stimulation (Kornatz, Christou, & Enoka, 2005; Ranganathan et al., 2001), it would be of interest to investigate whether submitting mTBI patients from the sham tDCS group to additional motor training sessions could allow transfer effects. Nevertheless, the present study shows that only five consecutive, daily sessions of M1 a-tDCS combined with SRT task training were sufficient in allowing mTBI participants to significantly improve at an untrained manual dexterity task, a finding that could not be achieved in mTBI participants submitted to similar SRT task training but without M1 a-tDCS. PPT performance improvements in mTBI patients are functionally relevant given the preponderant role of manual dexterity in performing activities of daily living and independent living in older adults.

Interestingly, the present study also showed a significant association between sequence-specific learning and PPT improvements only in mTBI patients assigned to the M1 a-tDCS group. Although the mechanisms involved in facilitating transfer effects are unclear especially in this mTBI population, it is intriguing to note that those assigned to the a-tDCS group who responded most to SRT training also exhibited most transfer effects. Variation among brain response to a-tDCS is robustly demonstrated across a-tDCS studies conducted in both healthy and clinical populations (Strube et al., 2016; Wiethoff, Hamada, & Rothwell, 2014), with a considerable proportion of individuals not responding to stimulation (i.e. non-responders). Accordingly, the physiological and functional response to a-tDCS could be influenced by various factors including most notably sex (Kuo, Paulus, & Nitsche, 2006), genetic polymorphisms

(Wiegand, Nieratschker, & Plewnia, 2016), and baseline modulatory capacity (Heise et al., 2014). Future mTBI studies should therefore consider controlling for intraindividual factors involved in a-tDCS response to better delineate contribution of brain injury on intervention response. Also, time elapsed since the mTBI did not significantly relate to motor improvement at the untrained PPT task. The latter result suggests that the time from injury before initiating the a-tDCS and motor training intervention, at least between the 3 to 24 months post-mTBI period, did not influence motor training transfer effects.

Despite bringing new insights into the potential of a-tDCS in older mTBI adults, the present study is not without limitations. The small sample size consisting of highly homogeneous, healthy older mTBI adults restricts the generalization of our findings to the entire older mTBI population. The current results should be validated in larger, more diversified, patient and control samples. Moreover, a-tDCS stimulation parameters including location, polarity, intensity, and amount of training sessions were entirely based on studies conducted in healthy subjects which may not be optimal for the studied older mTBI sample. Optimal stimulation parameters accounting for intraindividual particularities remain to be investigated. In addition, the current study did not allow to identify physiological substrates of motor learning transfer in older mTBI participants that benefited from the multisession a-tDCS intervention combined with SRT task training, neither does it allow one to explain the non significant effect of the intervention on the trained task. The addition of a second untrained task involving M1 within the study design would have potentially allowed replication across motor tasks. Finally, future studies are needed to evaluate the durability of the a-tDCS effects on motor transfer reported here in older mTBI adults.

In conclusion, the current findings show that the beneficial effects of five consecutive, daily 20-minute sessions of M1 a-tDCS combined with the training of a motor sequence can transfer to an untrained motor task in older mTBI adults despite the absence of

intervention effects on trained motor learning. While a-tDCS effects on motor learning mechanisms require further investigation, this proof of concept identifies potential intervention targets which could benefit from multisession a-tDCS protocols so as to improve persistent neurocognitive alterations in older mTBI patients.



#### 4.6 References

- Bai, X., Guo, Z., He, L., Ren, L., McClure, M. A., & Mu, Q. (2019). Different Therapeutic Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Upper and Lower Limb Recovery of Stroke Patients with Motor Dysfunction: A Meta-Analysis. *Neural Plasticity*. doi:10.1155/2019/1372138
- Bhandari, A., Radhu, N., Farzan, F., Mulsant, B. H., Rajji, T. K., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2016). A Meta-Analysis of the Effects of Aging on Motor Cortex Neurophysiology Assessed by Transcranial Magnetic Stimulation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 127(8), 2834-2845. doi:10.1016/j.clinph.2016.05.363
- Bourassa, M. E., Dumel, G., Charlebois-Plante, C., Gagnon, J. F., & De Beaumont, L. (2021). Persistent implicit motor learning alterations following a mild traumatic brain injury sustained during late adulthood. *J Clin Exp Neuropsychol*, 43(1), 105-115. doi:10.1080/13803395.2021.1879735
- Carroll, L. J., Cassidy, J. D., Peloso, P., Borg, J., Von Holst, H., Holm, L., . . . Pépin, M. (2004). Prognosis for mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of rehabilitation medicine*, 36(0), 84-105.
- Costa-Ribeiro, A., Maux, A., Bosford, T., Tenório, Y., Marques, D., Carneiro, M., . . . Monte-Silva, K. (2016). Dopamine-independent effects of combining transcranial direct current stimulation with cued gait training on cortical excitability and functional mobility in Parkinson's disease. *J Rehabil Med*, 48(9), 819-823. doi:10.2340/16501977-2134
- De Beaumont, L., Theoret, H., Mongeon, D., Messier, J., Leclerc, S., Tremblay, S., . . . Lassonde, M. (2009). Brain function decline in healthy retired athletes who sustained their last sports concussion in early adulthood. *Brain*, 132(Pt 3), 695-708. doi:10.1093/brain/awn347
- De Beaumont, L., Tremblay, S., Henry, L. C., Poirier, J., Lassonde, M., & Theoret, H. (2013). Motor system alterations in retired former athletes: the role of aging

and concussion history. *BMC neurology*, 13, 109. doi:10.1186/1471-2377-13-109

- De Beaumont, L., Tremblay, S., Poirier, J., Lassonde, M., & Theoret, H. (2012). Altered bidirectional plasticity and reduced implicit motor learning in concussed athletes. *Cereb Cortex*, 22(1), 112-121. doi:10.1093/cercor/bhr096
- Dumel, G., Bourassa, M. E., Charlebois-Plante, C., Desjardins, M., Doyon, J., Saint-Amour, D., & De Beaumont, L. (2017). Multisession anodal transcranial direct current stimulation induces motor cortex plasticity enhancement and motor learning generalization in an aging population. *Clin Neurophysiol*. doi:10.1016/j.clinph.2017.10.041
- Dumel, G., Bourassa, M. E., Desjardins, M., Voarino, N., Charlebois-Plante, C., Doyon, J., & De Beaumont, L. (2016). Multisession Anodal tDCS Protocol Improves Motor System Function in an Aging Population. *Neural Plasticity*. doi:10.1155/2016/5961362
- Elmasry, J., Loo, C., & Martin, D. (2015). A systematic review of transcranial electrical stimulation combined with cognitive training. *Restor Neurol Neurosci*, 33(3), 263-278. doi:10.3233/rnn-140473
- Gardner, R. C., Burke, J. F., Nettiksimmons, J., Goldman, S., Tanner, C. M., & Yaffe, K. (2015). Traumatic brain injury in later life increases risk for Parkinson disease. *Ann Neurol*, 77(6), 987-995. doi:10.1002/ana.24396
- Gardner, R. C., Burke, J. F., Nettiksimmons, J., Kaup, A., Barnes, D. E., & Yaffe, K. (2014). Dementia risk after traumatic brain injury vs nonbrain trauma: the role of age and severity. *JAMA Neurol*, 71(12), 1490-1497. doi:10.1001/jamaneurol.2014.2668
- Heise, K.-F., Niehoff, M., Feldheim, J. F., Liuzzi, G., Gerloff, C., & Hummel, F. C. (2014). Differential behavioral and physiological effects of anodal transcranial direct current stimulation in healthy adults of younger and older age. *Frontiers in aging neuroscience*, 6, 146. doi:10.3389/fnagi.2014.00146
- Henry, L. C., Tremblay, S., Leclerc, S., Khiat, A., Boulanger, Y., Elleberg, D., & Lassonde, M. (2011). Metabolic changes in concussed American football

- players during the acute and chronic post-injury phases. *BMC neurology*, 11, 105-105. doi:10.1186/1471-2377-11-105
- Isokuortti, H., Iverson, G. L., Silverberg, N. D., Kataja, A., Brander, A., Öhman, J., & Luoto, T. M. (2018). Characterizing the type and location of intracranial abnormalities in mild traumatic brain injury. *Journal of neurosurgery*, 129(6), 1588-1597. doi:10.3171/2017.7.JNS17615
- Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1998). The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(3), 861-868. doi:10.1073/pnas.95.3.861
- Kidgell, D. J., Goodwill, A. M., Frazer, A. K., & Daly, R. M. (2013). Induction of cortical plasticity and improved motor performance following unilateral and bilateral transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex. *BMC Neurosci*, 14, 64. doi:10.1186/1471-2202-14-64
- Kornatz, K. W., Christou, E. A., & Enoka, R. M. (2005). Practice reduces motor unit discharge variability in a hand muscle and improves manual dexterity in old adults. *J Appl Physiol* (1985), 98(6), 2072-2080. doi:10.1152/jappphysiol.01149.2004
- Krakauer, J. W., Mazzoni, P., Ghazizadeh, A., Ravindran, R., & Shadmehr, R. (2006). Generalization of motor learning depends on the history of prior action. *PLoS biology*, 4(10), 316.
- Kuo, M. F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2006). Sex differences in cortical neuroplasticity in humans. *Neuroreport*, 17(16), 1703-1707. doi:10.1097/01.wnr.0000239955.68319.c2
- Lefebvre, S., Laloux, P., Peeters, A., Desfontaines, P., Jamart, J., & Vandermeeren, Y. (2013). Dual-tDCS Enhances Online Motor Skill Learning and Long-Term Retention in Chronic Stroke Patients. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 343. doi:10.3389/fnhum.2012.00343
- Lesniak, M., Polanowska, K., Seniów, J., & Czlonkowska, A. (2014). Effects of Repeated Anodal tDCS Coupled With Cognitive Training for Patients With Severe Traumatic Brain Injury: A Pilot Randomized Controlled Trial. *The*

Journal of head trauma rehabilitation, 29(3), 20-29.  
doi:10.1097/HTR.0b013e318292a4c2

Middleton, A., Fritz, S. L., Liuzzo, D. M., Newman-Norlund, R., & Herter, T. M. (2014). Using clinical and robotic assessment tools to examine the feasibility of pairing tDCS with upper extremity physical therapy in patients with stroke and TBI: a consideration-of-concept pilot study. *NeuroRehabilitation*, 35(4), 741-754. doi:10.3233/nre-141178

Morrison, S., & Newell, K. M. (2017). Aging and Slowing of the Neuromotor System. In N. A. Pachana (Ed.), *Encyclopedia of Geropsychology* (pp. 215-226). Singapore: Springer Singapore.

Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*, 527 Pt 3, 633-639. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x

Ranganathan, V. K., Siemionow, V., Sahgal, V., Liu, J. Z., & Yue, G. H. (2001). Skilled finger movement exercise improves hand function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 56(8), 518-522.

Rapoport, M. J., Herrmann, N., Shammi, P., Kiss, A., Phillips, A., & Feinstein, A. (2006). Outcome After Traumatic Brain Injury Sustained in Older Adulthood: A One-Year Longitudinal Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(5), 456-465. doi:https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000199339.79689.8a

Robertson, E. M. (2007). The Serial Reaction Time Task: Implicit Motor Skill Learning? *The Journal of Neuroscience*, 27(38), 10073-10075. doi:10.1523/jneurosci.2747-07.2007

Sacco, K., Galetto, V., Dimitri, D., Geda, E., Perotti, F., Zettin, M., & Geminiani, G. C. (2016). Concomitant Use of Transcranial Direct Current Stimulation and Computer-Assisted Training for the Rehabilitation of Attention in Traumatic Brain Injured Patients: Behavioral and Neuroimaging Results. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 10(57). doi:10.3389/fnbeh.2016.00057

Sanchez-Kuhn, A., Perez-Fernandez, C., Canovas, R., Flores, P., & Sanchez-Santed, F. (2017). Transcranial direct current stimulation as a motor neurorehabilitation

tool: an empirical review. *Biomed Eng Online*, 16(Suppl 1), 76.  
doi:10.1186/s12938-017-0361-8

Scott, E., Kidgell, D. J., Frazer, A. K., & Pearce, A. J. (2020). The Neurophysiological Responses of Concussive Impacts: A Systematic Review and Meta-Analysis of Transcranial Magnetic Stimulation Studies. *Front Hum Neurosci*, 14, 306. doi:10.3389/fnhum.2020.00306

Seidler, R. D. (2007). Aging affects motor learning but not savings at transfer of learning. *Learn Mem*, 14(1-2), 17-21. doi:10.1101/lm.394707

Strube, W., Bunse, T., Nitsche, M. A., Nikolaeva, A., Palm, U., Padberg, F., . . . Hasan, A. (2016). Bidirectional variability in motor cortex excitability modulation following 1 mA transcranial direct current stimulation in healthy participants. *Physiological reports*, 4(15). doi:10.14814/phy2.12884

Summers, J. J., Kang, N., & Cauraugh, J. H. (2016). Does transcranial direct current stimulation enhance cognitive and motor functions in the ageing brain? A systematic review and meta- analysis. *Ageing Research Reviews*, 25, 42-54. doi:https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.11.004

Ulam, F., Shelton, C., Richards, L., Davis, L., Hunter, B., Fregni, F., & Higgins, K. (2015). Cumulative effects of transcranial direct current stimulation on EEG oscillations and attention/working memory during subacute neurorehabilitation of traumatic brain injury. *Clinical Neurophysiology*, 126(3), 486-496. doi:https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.015

Urry, K., Burns, N. R., & Baetu, I. (2018). Age - related differences in sequence learning: Findings from two visuo - motor sequence learning tasks. *British Journal of Psychology*, 109(4), 830-849. doi:doi:10.1111/bjop.12299

Wiegand, A., Nieratschker, V., & Plewnia, C. (2016). Genetic Modulation of Transcranial Direct Current Stimulation Effects on Cognition. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 651. doi:10.3389/fnhum.2016.00651

Wiethoff, S., Hamada, M., & Rothwell, J. C. (2014). Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain Stimul*, 7(3), 468-475. doi:10.1016/j.brs.2014.02.003

## CHAPITRE V

### DISCUSSION GÉNÉRALE

#### 5.1 Synthèse des principaux résultats de la thèse

Les trois articles présentés dans le cadre de cette thèse s'intéressaient aux effets neurocognitifs persistants du TCCL subi à un âge avancé (volet caractérisation) ainsi qu'aux effets de la tDCS-a multisessions comme méthode d'intervention auprès d'individus vieillissants avec ou sans antécédent de TCCL (volet intervention).

Plus spécifiquement, la première étude (article 1, présenté dans le chapitre II) cherchait à mieux caractériser les effets neurocognitifs d'un TCCL subi entre 50 et 70 ans. Dans cette étude, nous avons investigué les capacités d'apprentissage moteur implicite d'individus vieillissants ayant subi un TCCL entre 3 et 24 mois plus tôt à l'aide d'une tâche SRT qui s'est montrée sensible aux effets persistants du TCCL chez de jeunes adultes asymptomatiques. En accord avec nos hypothèses initiales, une réduction des capacités d'apprentissage moteur implicite a été observée à la tâche SRT chez les individus vieillissants ayant subi un TCCL en comparaison avec ceux n'ayant pas subi de TCCL. L'atteinte persistante des capacités d'apprentissage moteur implicite observée chez les individus TCCL vieillissants était toutefois spécifique à l'apprentissage général, alors que l'apprentissage spécifique à la séquence, bien que réduit, ne différait pas significativement entre les groupes. De plus, la performance à la tâche SRT n'était pas associée au temps passé depuis le TCCL, suggérant que le TCCL subi à un âge avancé induit des atteintes d'apprentissage moteur implicite qui

demeurent stables, du moins au cours des deux premières années suivant la blessure. Ces atteintes persistantes à la tâche SRT ont été observées chez les individus TCCL vieillissants, alors que ceux-ci ne différaient pas significativement des individus vieillissants sans antécédent de TCCL à un ensemble de tests neurocognitifs standardisés issus d'une évaluation neuropsychologique complémentaire.

La seconde étude (article 2, présenté dans le chapitre III) cherchait à évaluer les effets d'une intervention tDCS-a multisessions sur l'apprentissage moteur implicite à une tâche de type SRT chez un groupe d'individus vieillissants en bonne santé et sans antécédent de TCCL. En accord avec l'hypothèse initiale, l'intervention tDCS-a multisessions a permis d'induire une augmentation significative de l'apprentissage moteur implicite chez les individus vieillissants. Cet effet ne s'est pas avéré significatif à chacune des cinq séances, mais était significatif lorsque les cinq séances de l'intervention sont combinées. De plus, bien que les groupes tDCS-a et placeboprésentaient un patron d'évolution de la performance similaire (diminution progressive des TR d'une séance à l'autre), des TR plus rapides étaient observés au sein du groupe tDCS-a à chacune des séances de l'intervention.

Enfin, la troisième étude (article 3, présenté dans le chapitre IV) visait à évaluer si ce même protocole multisessions tDCS-a pouvait s'avérer efficace afin d'améliorer l'apprentissage moteur des individus vieillissants ayant subi un TCCL, lequel montrait des altérations persistantes plusieurs mois après le TCCL. Contrairement à notre hypothèse initiale, l'intervention tDCS-a n'a pas permis d'induire une augmentation significative des capacités d'apprentissage à la tâche SRT. Par ailleurs, un patron d'évolution de la performance similaire a été observé entre les groupes tDCS-a et placebo, sans effet significatif de l'intervention tDCS-a sur les TR. En accord avec l'hypothèse initiale, l'intervention tDCS-a a toutefois permis d'induire une augmentation significative de la performance à la tâche PPT non entraînée effectuée un jour après l'intervention. Cet effet de transfert, caractérisé par une augmentation

significative du nombre de tiges insérées avec la main droite (main stimulée), était spécifique au groupe tDCS-a.

Dans les sections suivantes, les résultats de cette thèse seront abordés en fonction des deux volets d'investigation (caractérisation et intervention) ainsi que de la littérature existante. Les implications cliniques de ces résultats et les perspectives de recherche futures seront également abordées.

## 5.2 Effets neurocognitifs de subir un TCCL dans le vieillissement

L'évaluation des effets neurocognitifs d'un TCCL subi au cours du vieillissement est compliquée par la présence fréquente de comorbidités médicales ou de troubles de santé mentale pouvant également avoir un impact sur le fonctionnement neurocognitif. La première étude de cette thèse diffère des quelques études antérieures s'étant intéressées aux effets neurocognitifs d'un TCCL subi après l'âge de 50 ans par l'application de nombreux critères d'exclusion rigoureux. Ces critères impliquaient notamment que les participants recrutés soient exempts d'antécédents de troubles neurologiques et psychiatriques ainsi que de troubles de santé chroniques pouvant affecter le système nerveux central. Les individus présentant un nombre cliniquement significatif de symptômes anxieux ou dépressifs ont également été exclus. Au sein de l'échantillon recruté, aucune différence significative n'a été observée entre des individus TCCL vieillissants et ceux sans antécédent de TCCL à des scores composites d'attention, de mémoire épisodique et de fonctionnement exécutif issus d'une évaluation neuropsychologique complémentaire. Ces résultats suggèrent que les individus vieillissants en bonne santé physique et mentale montrent une récupération neurocognitive favorable aux tests neuropsychologiques standardisés dans les premiers mois suivant le TCCL, une trajectoire de récupération similaire à celle observée chez la majorité des jeunes adultes ayant subi un TCCL (Carroll et al., 2014).



En contrepartie, les résultats de la première étude montrent que tout comme chez les jeunes adultes (De Beaumont et al., 2012), un déclin persistant des capacités d'apprentissage moteur à la tâche SRT peut être décelé plusieurs mois post-TCCL chez des individus vieillissants ne montrant pourtant plus d'atteintes aux tests neuropsychologiques. Ce déclin spécifique aux capacités d'apprentissage moteur général, mesurées par la réduction des TR entre le premier et le dernier bloc de la séquence répétée à la tâche SRT, montre que les individus TCCL vieillissants bénéficient moins de l'entraînement que les individus vieillissants sans antécédent de TCCL afin d'améliorer leur performance. Ce déficit ne peut être expliqué par une réduction générale de la vitesse psychomotrice chez les individus TCCL vieillissants, puisque les deux groupes montraient des TR équivalents en début de tâche et que la mesure d'apprentissage moteur général utilisée permettait de contrôler pour les différences interindividuelles de TR en début de tâche. Le profil d'atteintes à la tâche SRT chez les individus TCCL vieillissants diffère toutefois partiellement de celui observé chez des individus présentant un historique de TCCL subi au début de l'âge adulte, chez qui les capacités d'apprentissage spécifique à la séquence étaient également significativement réduites lorsqu'évaluées 14 mois (De Beaumont et al., 2012) et 35 ans post-TCCL (De Beaumont et al., 2009). En comparaison avec l'échantillon de la première étude, qui est composé exclusivement d'individus vieillissants ayant subi un seul TCCL, les échantillons des études antérieures incluaient une part importante d'individus rapportant un historique de TCCL multiples. Considérant les effets cumulatifs des TCCL répétés sur le fonctionnement cérébral et cognitif (Belanger, Spiegel, & Vanderploeg, 2010), il est possible que l'atteinte significative de l'apprentissage spécifique à la séquence rapportée dans les études antérieures ait été entraînée par ces effets cumulatifs. Cela serait cohérent avec l'association significative rapportée par De Beaumont et al. (2012) entre le nombre de TCCL subis et la réduction des capacités d'apprentissage spécifique à la séquence de la tâche SRT. On ne peut également exclure la que la différence d'âge au moment du TCCL puisse contribuer au patron de résultat différent observé chez les individus

TCCL vieillissants. Cependant, puisque les capacités d'apprentissage spécifique à la SRT tendent également à décliner avec l'avancement en âge (Urry et al., 2018), des atteintes plus importantes auraient alors pu être attendues chez les individus TCCL vieillissants.

### 5.2.1 Sensibilité des tests neurocognitifs au TCCL

Les résultats de la première étude permettent de réaffirmer la sensibilité de la tâche SRT pour déceler des atteintes neurocognitives résiduelles, sous la forme d'une diminution des capacités d'apprentissage moteur général, dans la phase chronique du TCCL. Les tâches administrées sous format informatique et utilisant les TR comme mesure de performance présentent l'avantage de pouvoir évaluer divers processus neurocognitifs à la milliseconde près et à travers un nombre élevé d'essais par condition, ajoutant ainsi précision et rigueur en comparaison avec les tests papier-crayons généralement utilisés dans les évaluations neuropsychologiques standardisées (Bleiberg et al., 1998; Xu et al., 2017). De par leur aspect répétitif et leur durée généralement prolongée, ces tâches informatisées sont toutefois plus vulnérables aux effets confondants de la fatigue cognitive (Nordin et al., 2016), en comparaison avec les tests neuropsychologiques standardisés qui sont habituellement de plus courte durée. Il s'agit d'une faiblesse dans une perspective d'évaluation des effets du TCCL, la fatigue cognitive étant un symptôme commun au sein de cette population clinique, et ce, même plusieurs mois suite à la blessure (Möller, Nordin, Bartfai, Julin, & Li, 2017). À la tâche SRT, qui est d'une durée approximative de 20 minutes, la mesure d'apprentissage moteur général, laquelle compare les TR entre le début et la fin de la tâche, est particulièrement vulnérable aux effets de la fatigue cognitive (Robertson, 2007). Les courbes d'apprentissage à la SRT montrent toutefois que l'écart de performance entre les individus TCCL vieillissants et les individus vieillissants sans antécédent de TCCL commence à se creuser dès le deuxième bloc d'entraînement, alors

que les effets de la fatigue cognitive sur la performance se manifestent généralement en fin de tâche. Ce patron de résultats suggère que des processus autres que la fatigue cognitive soient à l'origine des atteintes persistantes d'apprentissage moteur implicite observées à la tâche SRT.

Il importe de noter que les résultats de la première étude ne permettent toutefois pas d'avancer que la tâche SRT est davantage sensible aux atteintes neurocognitives persistantes du TCCL subi à un âge avancé que les tests neuropsychologiques standardisés administrés, puisque ces différentes mesures n'évaluaient pas la même fonction neurocognitive. Dans ce même ordre d'idées, les résultats actuels ne suggèrent pas non plus que le TCCL subi à un âge avancé affecte préférentiellement les capacités d'apprentissage moteur, d'abord puisque l'ensemble des domaines neurocognitifs n'ont pas été couverts dans la présente évaluation, mais également puisqu'il ne peut être exclu que les tests standardisés utilisés afin d'évaluer l'attention, la mémoire épisodique et le fonctionnement exécutif manquaient de sensibilité pour déceler des atteintes résiduelles dans ces domaines au sein de la population évaluée.

### 5.2.2 Liens avec la physiopathologie du TCCL

Dans la première étude, les causes physiologiques sous-jacentes aux atteintes persistantes à la tâche SRT n'ont pas été évaluées. La littérature chez les jeunes adultes TCCL suggère toutefois que le déclin des capacités d'apprentissage implicite objectivé chez les individus TCCL vieillissants pourrait refléter une altération persistante des mécanismes d'excitabilité/inhibition corticale et de plasticité synaptique.

L'apprentissage moteur est le reflet de changements plastiques qui surviennent au sein des réseaux neuronaux impliqués dans la tâche entraînée. Plus précisément, l'exécution répétée d'une action ou d'une série d'action induit une combinaison de changements

au sein des réseaux neuronaux excitateurs et inhibiteurs (Floyer-Lea, Wylezinska, Kincses, & Matthews, 2006). Ces changements favorisent l'induction de potentialisation à long terme (LTP, de l'anglais *long term potentiation*), un processus de plasticité caractérisé par une augmentation persistante de la force des liens synaptiques (Stagg, 2014). Conformément, les études animales ont montré une association entre le déclin des capacités d'apprentissage observé avec l'avancement en âge et une diminution de l'excitabilité corticale et de l'efficacité des processus de plasticité synaptique de type LTP (Murphy et al., 2004). Dans le contexte du TCCL, des perturbations persistantes des mécanismes d'excitabilité corticale ont été documentées au sein du M1 plusieurs mois et plusieurs décennies suite à la blessure (Scott, Kidgell, Frazer, & Pearce, 2020). Chez de jeunes adultes ayant subi un TCCL en moyenne 14 mois plus tôt, ces atteintes persistantes de l'excitabilité corticale se sont montrées associées à une altération des processus de LTP (De Beaumont et al., 2012). L'ampleur des altérations des mécanismes de plasticité synaptique objectivée était intimement liée à une réduction de leurs capacités d'apprentissage d'une séquence motrice lors d'une tâche SRT identique à celle utilisée dans la première étude. Pris ensemble, ces résultats suggèrent que chez les individus TCCL vieillissants, les effets combinés du processus de vieillissement normal et du TCCL sur l'intégrité des mécanismes d'excitabilité corticale et de plasticité synaptique pourraient contribuer aux atteintes persistantes d'apprentissage moteur documentées à la tâche SRT. Dans le même ordre d'idées, des perturbations des mécanismes d'excitabilité corticale, cette fois-ci sous forme d'une déplétion des niveaux de glutamate dans le M1, ont été associées à une diminution des capacités d'apprentissage moteur à la tâche SRT chez des individus vieillissants présentant un historique de TCCL subi plusieurs décennies auparavant (De Beaumont et al., 2013).

Alors que le M1 a reçu une attention particulière, des perturbations au sein d'autres régions pourraient aussi interférer avec les capacités d'apprentissage moteur implicite à la SRT. L'apprentissage à la tâche SRT représente un processus neurocognitif

complexe qui est appuyé par un vaste ensemble de réseaux neuronaux répartis dans plusieurs régions du système nerveux central, dont le M1, le cortex prémoteur, l'aire motrice supplémentaire, le cortex préfrontal, l'hippocampe, le cortex pariétal, le striatum et le cervelet (Doyon & Benali, 2005; Hallett, 2006; Honda et al., 1998). De par ces effets microstructurels et neurophysiopathologiques diffus, le TCCL est susceptible d'affecter plusieurs de ces régions (McAllister, 2011).

### 5.3 Effets de la tDCS multisessions chez les individus vieillissants avec et sans historique de TCCL

La deuxième étude et la troisième étude montrent que les individus vieillissants avec ou sans antécédent de TCCL répondent différemment aux effets de l'intervention tDCS-a sur la tâche d'entraînement (c.-à-d. la tâche SRT). Chez les individus vieillissants sans antécédent de TCCL, la stimulation anodale a permis d'observer une capacité soutenue à apprendre de nouvelles séquences au cours des cinq jours de l'intervention, alors que peu ou pas d'apprentissage n'a été observé au-delà du premier jour au sein du groupe placebo. Une variabilité des effets est toutefois observée entre les jours de l'intervention, avec une différence significative présente entre les groupes uniquement aux jours 2, 3 et 4. En comparaison, aucun effet significatif de l'intervention n'a été observé à la tâche SRT chez les individus TCCL vieillissants, chez qui les deux groupes (tDCS-a et placebo) ont montré peu ou pas d'apprentissage spécifique aux séquences au-delà du premier jour de l'intervention. L'intervention tDCS-a a toutefois été efficace afin de faciliter les effets de transfert à une tâche motrice non entraînée.

### 5.3.1 Mécanismes sous-jacents aux effets observés à la tâche entraînée

La potentialisation des capacités d'apprentissage spécifique aux séquences sur plusieurs jours consécutifs, observée chez les individus vieillissants sans antécédent de TCCL ayant bénéficié de la tDCS-a, met en relief les effets bénéfiques des interventions tDCS multisessions rapportés précédemment chez les jeunes adultes (Reis et al., 2009; Saucedo Marquez, Zhang, Swinnen, Meesen, & Wenderoth, 2013). Selon les effets neurophysiologiques connus de la tDCS-a, il peut être supposé qu'en modulant l'excitabilité corticale, la tDCS-a a favorisé l'induction répétée de LTP au sein du cortex en réponse à l'entraînement moteur (Nitsche et al., 2008).

Dans un contexte d'apprentissage moteur, la LTP a été impliquée dans les processus d'apprentissage survenant pendant l'entraînement à la tâche (apprentissage *online*) ainsi que dans les processus de consolidation survenant après l'entraînement (consolidation *offline*) (Riout-Pedotti, Friedman, Hess, & Donoghue, 1998). Ces processus de consolidation *offline* permettent de transformer les traces mnésiques fragiles de nouveaux apprentissages en traces mnésiques plus résistantes. Les quelques études ayant cherché à disséquer les effets de la tDCS-a sur l'apprentissage implicite à une tâche de type SRT suggèrent que, chez les jeunes adultes, ces deux processus (apprentissage *online* et consolidation *offline*) bénéficieraient de la stimulation anodale (Kantak et al., 2012; Nitsche et al., 2003). Dans la présente étude, seuls les effets *online* (pendant la tâche) de la tDCS ont été étudiés directement. Or, bien que cela n'ait pas été mesuré, il y a fort à parier que le fait de stimuler le même regroupement de neurones tout au long des cinq jours d'entraînement ait pu bénéficier à la consolidation *offline* des liens synaptiques entre les neurones stimulés et ainsi, contribuer à la potentialisation des capacités d'apprentissage au-delà du premier jour de l'intervention chez les individus vieillissants sans antécédent de TCCL.

L'absence d'effet significatif de la tDCS-a sur l'apprentissage *online* au premier jour de l'intervention diffère toutefois des résultats rapportés à la tâche SRT chez les jeunes adultes (Nitsche et al., 2003). Tel que mentionné dans le second article, ce résultat pourrait s'expliquer par un délai des effets de la tDCS-a chez les individus vieillissants en lien avec le déclin connu de l'efficacité des mécanismes de plasticité synaptique avec l'avancement en âge (Burke & Barnes, 2006). Il importe toutefois de mentionner la présence d'un apprentissage substantiel au sein des deux groupes (tDCS-a et placebo) lors du premier jour de l'intervention. Alors qu'il est commun d'observer une phase d'apprentissage rapide en début d'entraînement, surtout lors d'une première séance (King, Fogel, Albouy, & Doyon, 2013), il est possible que l'absence d'effet significatif de la tDCS-a au jour 1 soit due à un effet plafond ayant empêché toute amélioration supplémentaire. Dans ce même ordre d'idées, il semble également pertinent d'évoquer un possible effet plancher afin d'expliquer l'absence d'effet significatif de la tDCS-a au cinquième jour de l'intervention. En effet, en parallèle à l'apprentissage spécifique aux séquences, l'entraînement répété à la tâche SRT a permis d'observer une amélioration continue de la performance générale (réduction des TR aux blocs de la séquence répétée ainsi qu'aux blocs aléatoires à travers les cinq jours), et ce, au sein des groupes placebo et tDCS-a. Considérant que la mesure d'apprentissage spécifique aux séquences est extraite de la comparaison entre les RT aux blocs séquences et aléatoires, il est envisageable qu'au cinquième jour de l'intervention, la portée de la tDCS-a afin de réduire davantage les TR aux blocs séquences ait pu être limitée.

Chez les individus TCCL vieillissants, la similarité entre les patrons d'apprentissage spécifique aux séquences observées au sein des groupes placebo et tDCS-a suggère que le cerveau des individus TCCL vieillissant ne bénéficie pas des effets potentialisateurs de la stimulation afin de permettre des apprentissages au-delà du premier jour de l'intervention. Bien que cette question n'ait pas été spécifiquement abordée dans le contexte de cette thèse, il semble plausible que les altérations persistantes des

mécanismes d'excitabilité corticale et de plasticité synaptique de type LTP, évoquées précédemment afin d'expliquer le déclin persistant des capacités d'apprentissage moteur à la tâche SRT au sein de cette population, aient pu également affecter la réceptivité du cerveau des individus TCCL vieillissant aux effets de la tDCS-a (De Beaumont et al., 2012). En ce sens, il est de plus en plus reconnu que des différences pré-intervention d'excitabilité corticale et du potentiel d'induction de plasticité peuvent affecter la réponse physiologique et comportementale à la stimulation (Filmer, Ehrhardt, Bollmann, Mattingley, & Dux, 2019; Heise et al., 2014; Wiethoff, Hamada, & Rothwell, 2014). Notons par ailleurs que des perturbations de l'intégrité de la matière blanche, liées aux effets de la blessure primaire du TCCL (Tremblay et al., 2014), pourraient également contribuer à l'absence d'effet observée à la tâche SRT. En ce sens, une étude de Li et al. (2019) a récemment mis en lumière une association entre l'étendue des lésions axonales traumatiques au sein des réseaux impliqués dans la tâche entraînée et les effets comportementaux de la tDCS-a chez un groupe de patients ayant subi un TCC modéré ou sévère.

### 5.3.2 Effets de transfert à une tâche non entraînée

Les effets de transfert d'habiletés motrices après un entraînement moteur demeurent peu étudiés. Les quelques données disponibles suggèrent que des effets de transfert peuvent être observés chez les individus vieillissants, mais que ceux-ci requièrent un entraînement intensif impliquant de nombreuses séances de pratique. Par exemple, chez des individus vieillissants en bonne santé cognitive, plusieurs semaines d'entraînement à des tâches impliquant des mouvements répétitifs des doigts se sont montrées nécessaires afin de pouvoir observer une amélioration significative de la dextérité manuelle à une tâche non entraînée (tâche PPT) (Kornatz, Christou, & Enoka, 2005; Ranganathan, Siemionow, Sahgal, Liu, & Yue, 2001). Une étude récente de notre groupe suggère toutefois que la tDCS-a peut faciliter le transfert des gains de



l'entraînement moteur chez les individus vieillissants en réduisant la quantité d'entraînement nécessaire afin d'observer de tels effets. Ainsi, dans une étude subséquente à la deuxième étude de cette thèse, nous avons montré qu'une amélioration de la performance à une tâche PPT non entraînée pouvait être observée chez les individus vieillissants en bonne santé après seulement cinq jours d'intervention tDCS-a combinés à l'entraînement à la tâche SRT (Dumel et al., 2017). Les résultats de la troisième étude montrent que les individus TCCL vieillissants bénéficient également de la tDCS-a multisessions afin de favoriser l'amélioration de la performance à une tâche motrice non entraînée. Plus précisément, les individus TCCL vieillissants assignés au groupe tDCS-a ont montré une amélioration significative de près de 12.5% à la tâche PPT exécutée 24 heures après l'intervention de cinq jours, alors que pratiquement aucune (0%) amélioration n'a été observée au sein du groupe placebo. Pertinemment, cette amélioration de 12.5% chez des patients TCCL vieillissants est semblable à celle observée chez les individus vieillissants sans antécédent de TCCL (Dumel et al., 2017).

D'un point de vue mécanistique, il est suggéré que le transfert des habiletés motrices est influencé par le degré de correspondance entre les représentations corticales impliquées dans la tâche entraînée et celles impliquées dans les tâches non entraînées (Krakauer, Mazzoni, Ghazizadeh, Ravindran, & Shadmehr, 2006). Considérant que la tâche SRT et la tâche PPT impliquent toutes deux des mouvements fins des doigts, il est fort probable que la performance à ces tâches implique, au moins en partie, des représentations corticales communes au sein du M1 (Doyon & Benali, 2005; Sobinov & Bensmaia, 2021). Ainsi, en agissant sur les réseaux neuronaux corticaux impliqués dans la tâche SRT, il est plausible que la tDCS-a ciblant le M1 ait favorisé la performance à la tâche PPT. L'observation chez les individus TCCL vieillissants d'effets significatifs de la stimulation anodale à la tâche PPT non entraînée, en l'absence d'effet à la tâche SRT entraînée, est toutefois surprenante. Bien que cet effet soit difficile à expliquer d'un point de vue neurophysiologique, un patron de résultats

similaires a précédemment été rapporté dans une étude menée auprès de patients présentant une hémiparésie à la suite d'un accident vasculaire cérébral (Fleming, Rothwell, Sztriha, Teo, & Newham, 2017). Dans cet échantillon, l'application de tDCS-a ciblant le M1 pendant l'exécution d'une tâche d'apprentissage de séquences motrices a permis d'améliorer les performances de la main parétique à une tâche de dextérité manuelle non entraînée (test de Jebsen-Taylor; JTT), alors qu'aucun effet n'a été observé à la tâche entraînée pendant la stimulation. Les auteurs ont suggéré que la tDCS-a aurait pu avoir un effet préférentiel sur la performance à une tâche impliquant l'exécution de mouvements connus (à la tâche JTT), plutôt que sur une tâche impliquant une composante d'apprentissage (acquisition d'une nouvelle séquence motrice). Cette proposition rejoint le modèle de Orban de Xivry and Shadmehr (2014), lequel propose que des processus neurophysiologiques différents sous-tendent les effets de la tDCS-a sur ces deux types de tâches motrices. Ainsi, ces auteurs suggèrent que contrairement aux effets de la tDCS-a sur l'apprentissage moteur, qui seraient notamment soutenus par les effets de la stimulation anodale sur les mécanismes de plasticité LTP (Fritsch et al., 2010), les effets de la tDCS-a sur des tâches d'exécution motrice de mouvements connus seraient appuyés par une augmentation du taux de décharges neuronales (spontanées ou évoquées) au sein des réseaux cérébraux stimulés. Il s'agit d'une piste d'explication intéressante pour laquelle davantage d'études seront nécessaires.

Bien que les mécanismes qui sous-tendent l'effet de transfert observé chez les individus TCCL vieillissants exposés à la tDCS-a demeurent méconnus, il est intéressant de mentionner l'observation d'une association significative entre la tâche SRT et la tâche PPT au sein du groupe anodal, suggérant que les individus qui montrent un plus grand apprentissage moyen au cours de l'intervention sont ceux qui présentent un effet de transfert plus important. Cette corrélation, spécifique au groupe tDCS-a, suggèrent que certains individus TCCL vieillissants semblent bénéficier davantage de la stimulation. Ces différences interindividuelles pourraient s'expliquer par une possible variabilité

inhérente à l'hétérogénéité des atteintes cérébrales liées au TCCL (p.ex. amplitude des perturbations de l'excitabilité corticale, étendue des lésions axonales traumatiques). On ne peut toutefois exclure l'impact potentiel de facteurs plus généraux présentant également le potentiel d'influencer la réponse neurophysiologique et comportementale à la tDCS, tels que le sexe (de Tommaso et al., 2014; Kuo, Paulus, & Nitsche, 2006), l'anatomie crânienne et cérébrale (Datta, Truong, Minhas, Parra, & Bikson, 2012; Opitz, Paulus, Will, Antunes, & Thielscher, 2015) ainsi que les polymorphismes génétiques (Wiegand, Nieratschker, & Plewnia, 2016).

#### 5.4 Limites et réflexions méthodologiques

Quelques limites en lien avec les caractéristiques des échantillons recrutés sont à prendre en considération dans l'interprétation des résultats de cette thèse. D'abord, alors que l'application de nombreux critères d'exclusion lors du recrutement des participants a permis de limiter l'impact potentiel de facteurs confondants sur le fonctionnement neurocognitif ou les effets de la tDCS, cela limite la généralisation des résultats observés à l'ensemble de la population vieillissante avec ou sans antécédent de TCCL. Il est également pertinent de mentionner la présence d'un haut niveau d'éducation moyen au sein de l'ensemble des échantillons. Considérant l'effet protecteur documenté de l'éducation sur le fonctionnement neurocognitif dans la phase chronique d'un TCC, cela pourrait avoir atténué l'ampleur des atteintes neurocognitives observées au sein du groupe TCCL (Leary et al., 2018; Mathias & Wheaton, 2015). Cela pourrait également avoir influencé les réponses à l'intervention tDCS, de meilleures réponses comportementales à la stimulation ayant été rapportées chez des individus ayant un haut niveau d'éducation (Berryhill & Jones, 2012). Plus spécifiquement en ce qui concerne les groupes d'individus TCCL vieillissants, le recrutement des patients à travers un programme de traumatologie en milieu hospitalier limite la généralisation des résultats à l'ensemble de la population TCCL vieillissante,

au sein de laquelle une part non négligeable ne sollicite pas de soins cliniques à la suite de la blessure. Ce choix méthodologique ajoute toutefois de la robustesse en comparaison avec un processus de recrutement s'appuyant sur des diagnostics rétrospectifs. Par ailleurs, une limite peut être soulevée quant à la taille des échantillons. En effet, bien que le nombre de participants inclus dans les études de cette thèse soit comparable à celui des études du domaine, les tailles d'échantillon demeurent restreintes, et ce, particulièrement dans la seconde et la troisième étude. À cet effet, différents facteurs ont pu contribuer à complexifier le recrutement. D'abord, le protocole multisessions demandait aux participants d'être disponibles et en mesure de se déplacer jusqu'au laboratoire sur une période de plusieurs jours consécutifs. Ensuite, parmi les individus intéressés, le recrutement a été limité par l'application des nombreux critères d'exclusion. Le développement de protocoles qui permettent l'application de la tDCS à domicile, sous la supervision de professionnels qualifiés, pourrait s'avérer une piste de solution intéressante afin de faciliter le recrutement à ce type d'études multisessions (Riggs et al., 2018).

Sur le plan méthodologique, une faiblesse importante de cette thèse est l'absence de mesure neurophysiologique. Cela limite l'interprétation du déclin persistant des capacités d'apprentissage moteur chez les individus TCCL vieillissants ainsi que la compréhension des effets comportementaux de la tDCS-a multisessions au sein de cette population. Par ailleurs, notons également qu'il est possible de se questionner sur les paramètres d'intervention choisis. En effet, le choix des paramètres de stimulation représente un des défis principaux de toutes les études s'intéressant à l'utilisation de la tDCS comme méthode d'intervention neurocognitive (Habich et al., 2020). Dans les études 2 et 3, les paramètres de stimulation (durée, polarité, intensité de la stimulation, nombre de séances) ont été déterminés en s'appuyant sur des études réalisées principalement chez de jeunes adultes (p.ex. Reis et al. (2009)). Alors que les résultats de la seconde étude suggèrent que ces paramètres de stimulation sont également efficaces afin d'améliorer l'apprentissage moteur implicite de séquences chez les

individus vieillissants, il est possible que ces paramètres n'étaient pas optimaux pour induire de tels effets chez les individus TCCL vieillissants, qui sont susceptibles de présenter des changements neurophysiologiques liés à l'âge et au TCCL conjointement. Par ailleurs, l'observation d'individus TCCL vieillissants semblant avoir bénéficié davantage de l'intervention pourrait suggérer que l'utilisation de paramètres de stimulation fixes (c.-à-d. identiques pour l'ensemble des participants) n'est pas optimale au sein de cette population. Finalement, nous pouvons nous questionner sur le choix de la fenêtre d'intervention pour l'utilisation de la tDCS multisessions chez les individus TCCL vieillissants. Considérant le rôle central de la plasticité synaptique dans la capacité à intervenir sur le fonctionnement neurocognitif, quelques études ont utilisé différentes méthodes de neurostimulation (stimulation thêta burst continue, TMS) afin d'évaluer la possibilité d'induire de la plasticité synaptique dans différentes phases du TCCL. Ces études présentent des résultats variables, certaines rapportant une absence de réponse plastique à la stimulation deux semaines (Tremblay, Vernet, Bashir, Pascual-Leone, & Theoret, 2015) et 14 mois post-TCCL (De Beaumont et al., 2012), alors que d'autres rapportent des réponses plastiques normales six semaines (Tremblay et al., 2015) et quatre mois post-TCCL (Opie et al., 2019). Bien que la variabilité de ces résultats reflète certainement l'hétérogénéité des paramètres de stimulation et des échantillons cliniques choisis, il est également possible que certaines périodes post-TCCL soient davantage favorables pour faciliter l'induction de plasticité dans le cerveau TCCL et accentuer le fonctionnement neurocognitif. La fenêtre d'intervention choisie, soit en moyenne neuf mois post-TCCL, pourrait ainsi avoir été sous-optimale afin d'augmenter les capacités d'apprentissage moteur implicite d'individus TCCL vieillissants. Dans ce même ordre d'idées, le choix d'une large fenêtre d'intervention (entre 3 et 24 mois post-TCCL) pourrait avoir contribué à masquer les effets de la tDCS-a chez les individus TCCL vieillissants.

## 5.5 Portée et implications cliniques

### 5.5.1 Chez les individus TCCL vieillissants

D'un point de vue clinique, la récupération post-TCCL est principalement évaluée à partir des symptômes auto-rapportés et les évaluations neurocognitives sont généralement réservées aux patients rapportant des plaintes cognitives persistantes dans la phase chronique du TCCL (Marshall et al., 2015). Dans la première étude, l'objectivation d'un déclin persistant des capacités d'apprentissage moteur chez des individus TCCL vieillissants rapportant peu ou pas de symptômes post-commotionnels met en lumière que des atteintes neurocognitives peuvent persister au-delà de la récupération clinique subjective au sein de cette population et que les outils d'évaluation traditionnels pourraient ne pas être suffisamment sensibles pour déceler ces atteintes. Bien que les atteintes d'apprentissage moteur ne représentent pas une source commune de plaintes chez les patients TCCL, notamment en raison de la nature implicite de ce processus neurocognitif, il s'agit d'une fonction importante dont l'atteinte peut contribuer à l'accentuation du déclin fonctionnel lié à l'âge (Swanson & Lee, 1992; Tunney et al., 2004). En effet, les capacités d'apprentissage moteur jouent un rôle important dans le maintien des fonctions psychomotrices chez les personnes âgées, puisque le processus de vieillissement exige que nous nous adaptions continuellement à notre condition physique changeante afin de conserver la capacité à interagir adéquatement avec notre environnement. Étant donné la sensibilité de la tâche SRT à déceler des atteintes d'apprentissage moteur persistantes chez les individus TCCL vieillissants, il pourrait ainsi être pertinent de valider et de développer des normes pour la tâche SRT auprès de la population vieillissante avec et sans antécédent de TCCL afin de permettre l'utilisation de la tâche en milieu clinique et ainsi faciliter l'identification de ces atteintes.

La troisième étude représente un premier pas vers l'utilisation de la tDCS multisessions dans un contexte clinique afin d'améliorer une fonction neurocognitive altérée chez des individus ayant subi un TCCL. Bien que l'intervention tDCS-a utilisée dans cette thèse ne s'est pas montrée efficace afin d'accentuer les capacités d'apprentissage et la performance à la tâche entraînée chez des individus TCCL vieillissants, la capacité de la tDCS-a à induire une amélioration de la performance à la tâche PPT non entraînée après seulement cinq séances d'entraînement à la SRT représente un potentiel clinique intéressant. En effet, la transférabilité des effets d'une intervention à d'autres compétences représente un enjeu majeur dans le contexte du développement d'une intervention à visée clinique, afin que les gains puissent s'avérer bénéfiques dans des tâches de la vie quotidienne (Seidler, 2007). Ainsi, les résultats de la troisième étude suggèrent que la tDCS-a pourrait s'avérer un complément thérapeutique pertinent à des programmes de réadaptation neurocognitive multisessions chez des individus TCCL vieillissants afin de faciliter le transfert des effets de l'entraînement.

#### 5.5.2 Chez les individus vieillissants sans antécédent de TCCL

Bien que dans le cadre de cette thèse la seconde étude est présentée principalement comme une étape préliminaire à l'évaluation du potentiel de la tDCS multisessions chez les individus TCCL vieillissants, la démonstration d'effets comportementaux bénéfiques de la tDCS multisessions chez des individus vieillissants en bonne santé n'est pas sans intérêt. En effet, le déclin du fonctionnement neurocognitif qui survient avec l'avancement en âge, même lorsqu'il est minime, peut avoir un effet délétère sur le fonctionnement et l'autonomie (Willis et al., 2006). Par conséquent, les protocoles de tDCS multisessions, qui proposent de favoriser l'induction de plasticité cérébrale afin d'optimiser différentes fonctions neurocognitives (Siegert, Diedrich, & Antal, 2021), s'avèrent tout aussi pertinents chez les individus vieillissants en bonne santé. En ce sens, la seconde étude montre pour la première fois que la tDCS-a multisessions

permet d'augmenter les capacités d'apprentissage moteur implicite chez des individus vieillissants, une fonction qui s'est montrée vulnérable aux effets du processus de vieillissement normal (Howard et al., 2004; Urry et al., 2018). Pertinemment, une étude subséquente de notre groupe de recherche a montré que les capacités d'apprentissage moteur à tâche SRT étaient toujours accentuées lorsque réévaluées 3 mois après l'intervention tDCS-a multisessions (Dumel et al., 2018). La persistance des effets ajoutés de la tDCS-a s'avère d'une grande importance dans une perspective thérapeutique. Pris ensemble, ces résultats permettent de réaffirmer le potentiel thérapeutique de la tDCS-a multisessions chez les individus vieillissants, du moins en ce qui concerne la potentialisation des fonctions psychomotrices.

## 5.6 Perspectives futures

Plusieurs recherches pourraient être conduites afin de confirmer et d'approfondir les résultats de cette thèse. D'abord, des études de plus grandes tailles et incluant des échantillons plus hétérogènes seront nécessaires afin d'évaluer la reproductibilité et la généralisabilité des présents résultats. Ensuite, dans la poursuite de la caractérisation des atteintes neurocognitives liées au TCCL subi à un âge avancé, il serait pertinent d'étudier la contribution potentielle des mécanismes d'excitabilité corticale et de plasticité synaptique dans le déclin persistant des capacités d'apprentissage moteur identifié au sein de cette population. Dans une perspective plus globale, il serait également intéressant d'évaluer si l'utilisation d'autres tâches de TR administrées sous format informatisé pourrait permettre de déceler des atteintes persistantes au sein d'autres domaines neurocognitifs chez les individus TCCL vieillissants. Par ailleurs, notons que la réalisation d'études longitudinales sera nécessaire afin de préciser le profil d'évolution du fonctionnement neurocognitif au sein de cette population. En effet, alors que l'absence de corrélation entre les capacités d'apprentissage moteur et le temps s'étant écoulé suite au TCCL suggère que les atteintes persistantes observées



ne sont pas influencées par le passage du temps dans les premiers mois/années post-TCCL, il serait pertinent d'évaluer si une détérioration du fonctionnement neurocognitif peut être observée au-delà de cette période. Il s'agit d'une hypothèse plausible considérant les effets d'interaction néfastes précédemment rapportés entre le TCCL et le processus de vieillissement (Gardner et al., 2014).

En ce qui concerne les effets de tDCS multisessions chez les individus TCCL vieillissants, des recherches supplémentaires seront nécessaires afin de mieux caractériser le potentiel de l'intervention à accentuer les capacités d'apprentissage moteur au sein de cette population. À cet effet, la réalisation d'études permettant d'évaluer les effets neurophysiologiques de la tDCS-a sur le cerveau TCCL vieillissant lors des sessions d'apprentissage serait grandement informative afin d'expliquer l'absence d'effet comportemental observé au niveau du groupe à la tâche entraînée. En ce qui a trait aux effets de transfert, il serait pertinent d'investiguer si le protocole de stimulation peut engendrer des effets de transfert à d'autres tâches psychomotrices et si ces effets se traduisent par des changements fonctionnels à des tâches de la vie quotidienne. La durabilité des effets étant un enjeu majeur de toute intervention, de futures recherches devront également évaluer si les effets de transfert observés perdurent dans le temps. Finalement, les résultats actuels soulignent la pertinence de s'intéresser davantage aux facteurs interindividuels (notamment aux différences neurophysiologiques et biologiques) pouvant affecter la réponse à la stimulation chez les individus TCCL vieillissants. Ultimement, l'utilisation des paramètres de stimulation individualisés pourrait s'avérer pertinente afin d'optimiser le potentiel thérapeutique de la tDCS-a multisessions au sein de cette population.

## CHAPITRE VI

### CONCLUSION GÉNÉRALE

En conclusion, cette thèse doctorale met en lumière que le TCCL subi au cours du vieillissement peut induire des atteintes neurocognitives persistantes, observées ici sous la forme d'une réduction des capacités d'apprentissage moteur. La tâche SRT s'est avérée un outil efficace afin de déceler ces atteintes. Des études subséquentes, idéalement longitudinales, seront nécessaires afin d'identifier les corrélats neurophysiologiques de ces atteintes ainsi que leur évolution dans le temps.

D'autre part, une intervention tDCS multisessions ne s'est pas montrée efficace afin d'augmenter les capacités d'apprentissage moteur chez les individus TCCL vieillissants. Ces résultats diffèrent des effets bénéfiques observés chez des individus vieillissants sans antécédent de TCCL soumis à la même intervention. Les individus TCCL vieillissants ont toutefois bénéficié de l'intervention tDCS afin de s'améliorer à une tâche motrice non entraînée, suggérant qu'une telle intervention pourrait tout de même induire des gains fonctionnels au sein de cette population. Ces résultats représentent une première étape dans l'évaluation du potentiel de la tDCS multisessions comme outil d'intervention auprès de la population TCCL vieillissante. Davantage d'études seront toutefois nécessaires afin d'évaluer la durabilité des effets observés et d'identifier les paramètres d'intervention les plus efficaces pour cette population clinique.

ANNEXE A

PREUVE DE SOUMISSION DE L'ARTICLE 3

07/08/2021

ScholarOne Manuscripts



Brain Injury

[Home](#)[Author](#)

# Submission Confirmation

[Print](#)

Thank you for your submission

**Submitted to**

Brain Injury

**Manuscript ID**

TBIN-2021-0379

**Title**

The effects of tDCS on motor learning and transfer in older adults with a history of mild traumatic brain injury

**Authors**

Bourassa, Marie-Eve

Charlebois-Plante, Camille

Dumel, Gaëlle

Doyon, Julien

Gagnon, Jean-François

De Beaumont, Louis

**Date Submitted**

07-Aug-2021

## RÉFÉRENCES

- Aharon-Peretz, J., Kliot, D., Amyel-Zvi, E., Tomer, R., Rakier, A., & Feinsod, M. (1997). Neurobehavioral consequences of closed head injury in the elderly. *Brain Inj*, *11*(12), 871-875. doi:10.1080/026990597122945
- Albrecht, J. S., Hirshon, J. M., McCunn, M., Bechtold, K. T., Rao, V., Simoni-Wastila, L., & Smith, G. S. (2016). Increased Rates of Mild Traumatic Brain Injury Among Older Adults in US Emergency Departments, 2009-2010. *The Journal of head trauma rehabilitation*, *31*(5), E1-E7. doi:10.1097/HTR.0000000000000190
- Alexander, M. P. (1995). Mild traumatic brain injury: pathophysiology, natural history, and clinical management. *Neurology*, *45*(7), 1253-1260. doi:10.1212/wnl.45.7.1253
- Allan, C. E., Valkanova, V., & Ebmeier, K. P. (2014). Depression in older people is underdiagnosed. *Practitioner*, *258*(1771), 19-22, 12-13.
- Alonzo, A., Brassil, J., Taylor, J. L., Martin, D., & Loo, C. K. (2012). Daily transcranial direct current stimulation (tDCS) leads to greater increases in cortical excitability than second daily transcranial direct current stimulation. *Brain stimulation*, *5*(3), 208-213.
- Antal, A., Alekseichuk, I., Bikson, M., Brockmöller, J., Brunoni, A. R., Chen, R., . . . Paulus, W. (2017). Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol*, *128*(9), 1774-1809. doi:10.1016/j.clinph.2017.06.001
- Badhiwala, J. H., Wilson, J. R., & Fehlings, M. G. (2019). Global burden of traumatic brain and spinal cord injury. *Lancet Neurol*, *18*(1), 24-25. doi:10.1016/s1474-4422(18)30444-7
- Barbieri, M., Negrini, M., Nitsche, M. A., & Rivolta, D. (2016). Anodal-tDCS over the human right occipital cortex enhances the perception and memory of both faces and objects. *Neuropsychologia*, *81*, 238-244. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2015.12.030

- Bedard, M., Taler, V., & Steffener, J. (2018). Long-term prospective memory impairment following mild traumatic brain injury with loss of consciousness: findings from the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Clin Neuropsychol*, 32(5), 1002-1018. doi:10.1080/13854046.2017.1404644
- Belanger, H. G., Spiegel, E., & Vanderploeg, R. D. (2010). Neuropsychological performance following a history of multiple self-reported concussions: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*, 16(2), 262-267. doi:10.1017/s1355617709991287
- Belanger, H. G., & Vanderploeg, R. D. (2005). The neuropsychological impact of sports-related concussion: a meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11(4), 345-357.
- Bennett, I. J., & Madden, D. J. (2014). Disconnected aging: cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition. *Neuroscience*, 276, 187-205. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.11.026
- Benninger, D. H., Lomarev, M., Lopez, G., Wassermann, E. M., Li, X., Considine, E., & Hallett, M. (2010). Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81(10), 1105-1111. doi:10.1136/jnnp.2009.202556
- Berryhill, M. E., & Jones, K. T. (2012). tDCS selectively improves working memory in older adults with more education. *Neuroscience letters*, 521(2), 148-151.
- Bhandari, A., Radhu, N., Farzan, F., Mulsant, B. H., Rajji, T. K., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2016). A Meta-Analysis of the Effects of Aging on Motor Cortex Neurophysiology Assessed by Transcranial Magnetic Stimulation. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 127(8), 2834-2845. doi:10.1016/j.clinph.2016.05.363
- Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A. L., Jiang, J., Adnan, T., . . . Woods, A. J. (2016). Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain stimulation*, 9(5), 641-661. doi:10.1016/j.brs.2016.06.004

- Bikson, M., & Rahman, A. (2013). Origins of specificity during tDCS: anatomical, activity-selective, and input-bias mechanisms. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(688). doi:10.3389/fnhum.2013.00688
- Bishop, N. A., Lu, T., & Yankner, B. A. (2010). Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*, 464(7288), 529-535. doi:10.1038/nature08983
- Bleiberg, J., Halpern, E. L., Reeves, D., & Daniel, J. C. (1998). Future directions for the neuropsychological assessment of sports concussion. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 13(2), 36-44. doi:10.1097/00001199-199804000-00006
- Blostein, P., & Jones, S. J. (2003). Identification and evaluation of patients with mild traumatic brain injury: results of a national survey of level I trauma centers. *J Trauma*, 55(3), 450-453. doi:10.1097/01.Ta.0000038545.24879.4d
- Boggio, P. S., Castro, L. O., Savagim, E. A., Braitte, R., Cruz, V. C., Rocha, R. R., . . . Fregni, F. (2006). Enhancement of non-dominant hand motor function by anodal transcranial direct current stimulation. *Neurosci Lett*, 404(1-2), 232-236. doi:10.1016/j.neulet.2006.05.051
- Borg, J., Holm, L., Cassidy, J. D., Peloso, P. M., Carroll, L. J., von Holst, H., et Ericson, K. (2004). Diagnostic procedures in mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med*(43 Suppl), 61-75.
- Broglio, S. P., Moore, R. D., & Hillman, C. H. (2011). A history of sport-related concussion on event-related brain potential correlates of cognition. *Int J Psychophysiol*, 82(1), 16-23. doi:10.1016/j.ijpsycho.2011.02.010
- Broshek, D. K., De Marco, A. P., & Freeman, J. R. (2015). A review of post-concussion syndrome and psychological factors associated with concussion. *Brain Inj*, 29(2), 228-237. doi:10.3109/02699052.2014.974674
- Bruns, J., Jr., & Hauser, W. A. (2003). The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia*, 44(s10), 2-10. doi:10.1046/j.1528-1157.44.s10.3.x

- Bryant, C., Jackson, H., & Ames, D. (2008). The prevalence of anxiety in older adults: methodological issues and a review of the literature. *J Affect Disord*, *109*(3), 233-250. doi:10.1016/j.jad.2007.11.008
- Burke, S. N., & Barnes, C. A. (2006). Neural plasticity in the ageing brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *7*, 30. doi:10.1038/nrn1809
- Carmeli, E., Patish, H., & Coleman, R. (2003). The aging hand. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *58*(2), 146-152. doi:10.1093/gerona/58.2.m146
- Carroll, L. J., Cassidy, J. D., Cancelliere, C., Cote, P., Hincapie, C. A., Kristman, V. L., . . . Hartvigsen, J. (2014). Systematic review of the prognosis after mild traumatic brain injury in adults: cognitive, psychiatric, and mortality outcomes: results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Arch Phys Med Rehabil*, *95*(3 Suppl), S152-173. doi:10.1016/j.apmr.2013.08.300
- Carroll, L. J., Cassidy, J. D., Holm, L., Kraus, J., & Coronado, V. G. (2004). Methodological issues and research recommendations for mild traumatic brain injury: the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med*, *43*, 113-125.
- Carroll, L. J., Cassidy, J. D., Peloso, P. M., Borg, J., von Holst, H., Holm, L., . . . Pepin, M. (2004). Prognosis for mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med*(43 Suppl), 84-105.
- CDC. (2015). *Report to Congress on Traumatic Brain Injury in the United States: Epidemiology and Rehabilitation*. National Center for Injury Prevention and Control; Division of Unintentional Injury Prevention. Atlanta, GA.
- Cifu, D. X., Kreutzer, J. S., Marwitz, J. H., Rosenthal, M., Englander, J., & High, W. (1996). Functional outcomes of older adults with traumatic brain injury: a prospective, multicenter analysis. *Arch Phys Med Rehabil*, *77*(9), 883-888. doi:10.1016/s0003-9993(96)90274-9
- Clark, B. C., & Taylor, J. L. (2011). Age-related changes in motor cortical properties and voluntary activation of skeletal muscle. *Curr Aging Sci*, *4*(3), 192-199. doi:10.2174/1874609811104030192



- Cohen, N. J., Poldrack, R. A., & Eichenbaum, H. (1997). Memory for items and memory for relations in the procedural/declarative memory framework. *Memory*, 5(1-2), 131-178. doi:10.1080/741941149
- Cuestas Torres, D., & Cardenas, F. P. (2020). Synaptic plasticity in Alzheimer's disease and healthy aging. *Reviews in the Neurosciences*, 31(3), 245. doi:https://doi.org/10.1515/revneuro-2019-0058
- Cukierman, T., Gerstein, H. C., & Williamson, J. D. (2005). Cognitive decline and dementia in diabetes--systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*, 48(12), 2460-2469. doi:10.1007/s00125-005-0023-4
- Datta, A., Truong, D., Minhas, P., Parra, L. C., & Bikson, M. (2012). Inter-Individual Variation during Transcranial Direct Current Stimulation and Normalization of Dose Using MRI-Derived Computational Models. *Front Psychiatry*, 3, 91. doi:10.3389/fpsyt.2012.00091
- Dayan, E., & Cohen, L. G. (2011). Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron*, 72(3), 443-454. doi:10.1016/j.neuron.2011.10.008
- De Beaumont, L., Brisson, B., Lassonde, M., & Jolicoeur, P. (2007). Long-term electrophysiological changes in athletes with a history of multiple concussions. *Brain Inj*, 21(6), 631-644. doi:10.1080/02699050701426931
- De Beaumont, L., Theoret, H., Mongeon, D., Messier, J., Leclerc, S., Tremblay, S., . . . Lassonde, M. (2009). Brain function decline in healthy retired athletes who sustained their last sports concussion in early adulthood. *Brain*, 132(Pt 3), 695-708. doi:10.1093/brain/awn347
- De Beaumont, L., Tremblay, S., Henry, L. C., Poirier, J., Lassonde, M., & Theoret, H. (2013). Motor system alterations in retired former athletes: the role of aging and concussion history. *BMC neurology*, 13, 109. doi:10.1186/1471-2377-13-109
- De Beaumont, L., Tremblay, S., Poirier, J., Lassonde, M., & Theoret, H. (2012). Altered bidirectional plasticity and reduced implicit motor learning in concussed athletes. *Cereb Cortex*, 22(1), 112-121. doi:10.1093/cercor/bhr096

- de Tommaso, M., Invitto, S., Ricci, K., Lucchese, V., delussi, M., Quattromini, P., . . . Cicinelli, E. (2014). Effects of anodal TDCS stimulation of left parietal cortex on visual spatial attention tasks in men and women across menstrual cycle. *Neuroscience letters*. doi:10.1016/j.neulet.2014.05.014
- Deepa, P. R., McFaul, S., Thompson, W., & Jayaraman, G. C. (2018). At-a-glance - Traumatic brain injury management in Canada: changing patterns of care. [Aperçu - Prise en charge des traumatismes crâniens au Canada : évolution des tendances en matière de soins]. *Health promotion and chronic disease prevention in Canada : research, policy and practice*, 38(3), 147-150. doi:10.24095/hpcdp.38.3.05
- Devanathan, D., & Madhavan, S. (2016). Effects of anodal tDCS of the lower limb M1 on ankle reaction time in young adults. *Experimental brain research*, 234(2), 377-385. doi:10.1007/s00221-015-4470-y
- Dick, R. W. (2009). Is there a gender difference in concussion incidence and outcomes? *Br J Sports Med*, 43 Suppl 1, i46-50. doi:10.1136/bjism.2009.058172
- Dissanayaka, T. D., Zoghi, M., Farrell, M., Egan, G. F., & Jaberzadeh, S. (2018). Sham transcranial electrical stimulation and its effects on corticospinal excitability: a systematic review and meta-analysis. *Reviews in the Neurosciences*, 29(2), 223-232. doi:doi:10.1515/revneuro-2017-0026
- Doyon, J., & Benali, H. (2005). Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr Opin Neurobiol*, 15(2), 161-167. doi:10.1016/j.conb.2005.03.004
- Dumel, G., Bourassa, M. E., Charlebois-Plante, C., Desjardins, M., Doyon, J., Saint-Amour, D., & De Beaumont, L. (2017). Multisession anodal transcranial direct current stimulation induces motor cortex plasticity enhancement and motor learning generalization in an aging population. *Clin Neurophysiol*. doi:10.1016/j.clinph.2017.10.041
- Dumel, G., Bourassa, M. E., Charlebois-Plante, C., Desjardins, M., Doyon, J., Saint-Amour, D., & De Beaumont, L. (2018). Motor Learning Improvement Remains 3 Months After a Multisession Anodal tDCS Intervention in an

Aging Population. *Front Aging Neurosci*, 10, 335.  
doi:10.3389/fnagi.2018.00335

- Fathi, D., Ueki, Y., Mima, T., Koganemaru, S., Nagamine, T., Tawfik, A., & Fukuyama, H. (2010). Effects of aging on the human motor cortical plasticity studied by paired associative stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 121(1), 90-93.
- Ferreri, F., Guerra, A., Vollero, L., Ponzo, D., Maatta, S., Mervaala, E., . . . Di Lazzaro, V. (2017). Age-related changes of cortical excitability and connectivity in healthy humans: non-invasive evaluation of sensorimotor network by means of TMS-EEG. *Neuroscience*, 357, 255-263.  
doi:10.1016/j.neuroscience.2017.06.014
- Fertonani, A., Brambilla, M., Cotelli, M., & Miniussi, C. (2014). The timing of cognitive plasticity in physiological aging: a tDCS study of naming. *Front Aging Neurosci*, 6, 131. doi:10.3389/fnagi.2014.00131
- Filmer, H. L., Ehrhardt, S. E., Bollmann, S., Mattingley, J. B., & Dux, P. E. (2019). Accounting for individual differences in the response to tDCS with baseline levels of neurochemical excitability. *Cortex*, 115, 324-334.  
doi:10.1016/j.cortex.2019.02.012
- Fleming, M. K., Rothwell, J. C., Sztrika, L., Teo, J. T., & Newham, D. J. (2017). The effect of transcranial direct current stimulation on motor sequence learning and upper limb function after stroke. *Clinical Neurophysiology*, 128(7), 1389-1398. doi:10.1016/j.clinph.2017.03.036
- Floel, A., Suttrop, W., Kohl, O., Kurten, J., Lohmann, H., Breitenstein, C., & Knecht, S. (2012). Non-invasive brain stimulation improves object-location learning in the elderly. *Neurobiol Aging*, 33(8), 1682-1689.  
doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.05.007
- Floyer-Lea, A., Wylezinska, M., Kincses, T., & Matthews, P. M. (2006). Rapid modulation of GABA concentration in human sensorimotor cortex during motor learning. *J Neurophysiol*, 95(3), 1639-1644. doi:10.1152/jn.00346.2005
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M., Berman, F., Antal, A., Feredoes, E., . . . Paulus, W. (2005). Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal

cortex enhances working memory. *Experimental brain research*, 166(1), 23-30.

- Freitas, C., Perez, J., Knobel, M., Tormos, J. M., Oberman, L., Eldaief, M., . . . Pascual-Leone, A. (2011). Changes in cortical plasticity across the lifespan. *Front Aging Neurosci*, 3, 5. doi:10.3389/fnagi.2011.00005
- Frencham, K. A. R., Fox, A. M., & Maybery, M. T. (2005). Neuropsychological Studies of Mild Traumatic Brain Injury: A Meta-Analytic Review of Research Since 1995. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(3), 334-351. doi:10.1080/13803390490520328
- Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H. M., Ji, Y., Cohen, L. G., & Lu, B. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*, 66(2), 198-204.
- Gálvez, V., Alonzo, A., Martin, D., & Loo, C. K. (2013). Transcranial direct current stimulation treatment protocols: should stimulus intensity be constant or incremental over multiple sessions? *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(1), 13-21.
- Gandiga, P. C., Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol*, 117(4), 845-850. doi:10.1016/j.clinph.2005.12.003
- Ganguly, K., & Poo, M. M. (2013). Activity-dependent neural plasticity from bench to bedside. *Neuron*, 80(3), 729-741. doi:10.1016/j.neuron.2013.10.028
- Gardner, R. C., Burke, J. F., Nettiksimmons, J., Kaup, A., Barnes, D. E., & Yaffe, K. (2014). Dementia risk after traumatic brain injury vs nonbrain trauma: the role of age and severity. *JAMA Neurol*, 71(12), 1490-1497. doi:10.1001/jamaneurol.2014.2668
- Gardner, R. C., Dams-O'Connor, K., Morrissey, M. R., & Manley, G. T. (2018). Geriatric Traumatic Brain Injury: Epidemiology, Outcomes, Knowledge Gaps, and Future Directions. *Journal of Neurotrauma*, 35(7), 889-906. doi:10.1089/neu.2017.5371

- Giza, C. C., & Hovda, D. A. (2014). The New Neurometabolic Cascade of Concussion. *Neurosurgery*, *75*(04), S24-S33. doi:10.1227/NEU.0000000000000505
- Goldstein, F. C., & Levin, H. S. (1996). Neurobehavioral outcome of traumatic brain injury in older adults: Initial findings. *The Journal of head trauma rehabilitation*, *10*(1), 57-73.
- Goldstein, F. C., Levin, H. S., Presley, R. M., Searcy, J., Colohan, A. R., Eisenberg, H. M., . . . Bertolino-Kusnerik, L. (1994). Neurobehavioural consequences of closed head injury in older adults. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *57*(8), 961-966. doi:10.1136/jnnp.57.8.961
- Gottesman, R. F., Schneider, A. L., Albert, M., Alonso, A., Bandeen-Roche, K., Coker, L., . . . Mosley, T. H. (2014). Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurol*, *71*(10), 1218-1227. doi:10.1001/jamaneurol.2014.1646
- Gray, C., Cantagallo, A., Della Sala, S., & Basaglia, N. (1998). Bradykinesia and bradyphrenia revisited: patterns of subclinical deficit in motor speed and cognitive functioning in head-injured patients with good recovery. *Brain Inj*, *12*(5), 429-441. doi:10.1080/026990598122548
- Greeley, B., & Seidler, R. D. (2019). Differential effects of left and right prefrontal cortex anodal transcranial direct current stimulation during probabilistic sequence learning. *J Neurophysiol*, *121*(5), 1906-1916. doi:10.1152/jn.00795.2018
- Gunning-Dixon, F. M., & Raz, N. (2000). The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: a quantitative review. *Neuropsychology*, *14*(2), 224-232. doi:10.1037//0894-4105.14.2.224
- Guskiewicz, K. M., Marshall, S. W., Bailes, J., McCrea, M., Cantu, R. C., Randolph, C., & Jordan, B. D. (2005). Association between recurrent concussion and late-life cognitive impairment in retired professional football players. *Neurosurgery*, *57*(4), 719-726; discussion 719-726.
- Habich, A., Fehér, K. D., Antonenko, D., Boraxbekk, C.-J., Flöel, A., Nissen, C., . . . Klöppel, S. (2020). Stimulating aged brains with transcranial direct current

stimulation: Opportunities and challenges. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *306*, 111179.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2020.111179>

- Hallett, M. (2006). The Role of the Motor Cortex in Motor Learning. In M. L. Latash & F. Lestienne (Eds.), *Motor Control and Learning* (pp. 89-95). Boston, MA: Springer US.
- Hardwick, R. M., Rottschy, C., Miall, R. C., & Eickhoff, S. B. (2013). A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain. *Neuroimage*, *67*, 283-297. doi:[10.1016/j.neuroimage.2012.11.020](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.020)
- Harris, S. E., & Deary, I. J. (2011). The genetics of cognitive ability and cognitive ageing in healthy older people. *Trends Cogn Sci*, *15*(9), 388-394. doi:[10.1016/j.tics.2011.07.004](https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.07.004)
- Hashemirad, F., Zoghi, M., Fitzgerald, P. B., & Jaberzadeh, S. (2016). The effect of anodal transcranial direct current stimulation on motor sequence learning in healthy individuals: A systematic review and meta-analysis. *Brain Cogn*, *102*, 1-12. doi:[10.1016/j.bandc.2015.11.005](https://doi.org/10.1016/j.bandc.2015.11.005)
- Heise, K.-F., Niehoff, M., Feldheim, J. F., Liuzzi, G., Gerloff, C., & Hummel, F. C. (2014). Differential behavioral and physiological effects of anodal transcranial direct current stimulation in healthy adults of younger and older age. *Frontiers in aging neuroscience*, *6*, 146. doi:[10.3389/fnagi.2014.00146](https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00146)
- Holland, R., Leff, A. P., Josephs, O., Galea, J. M., Desikan, M., Price, C. J., . . . Crinion, J. (2011). Speech facilitation by left inferior frontal cortex stimulation. *Curr Biol*, *21*(16), 1403-1407. doi:[10.1016/j.cub.2011.07.021](https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.07.021)
- Honda, M., Deiber, M. P., Ibáñez, V., Pascual-Leone, A., Zhuang, P., & Hallett, M. (1998). Dynamic cortical involvement in implicit and explicit motor sequence learning. A PET study. *Brain*, *121* (Pt 11), 2159-2173. doi:[10.1093/brain/121.11.2159](https://doi.org/10.1093/brain/121.11.2159)
- Horne, K. S., Filmer, H. L., Nott, Z. E., Hawi, Z., Pugsley, K., Mattingley, J. B., & Dux, P. E. (2021). Evidence against benefits from cognitive training and transcranial direct current stimulation in healthy older adults. *Nature Human Behaviour*, *5*(1), 146-158. doi:[10.1038/s41562-020-00979-5](https://doi.org/10.1038/s41562-020-00979-5)

- Horvath, J. C., Forte, J. D., & Carter, O. (2015). Quantitative review finds no evidence of cognitive effects in healthy populations from single-session transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain stimulation*.
- Howard, D. V., & Howard, J. H. (1992). Adult age differences in the rate of learning serial patterns: Evidence from direct and indirect tests. *Psychology and Aging*, 7(2), 232-241. doi:10.1037/0882-7974.7.2.232
- Howard, D. V., Howard, J. H., Jr., Japikse, K., DiYanni, C., Thompson, A., & Somberg, R. (2004). Implicit sequence learning: effects of level of structure, adult age, and extended practice. *Psychol Aging*, 19(1), 79-92. doi:10.1037/0882-7974.19.1.79
- Hsu, T.-Y., Tseng, L.-Y., Yu, J.-X., Kuo, W.-J., Hung, D. L., Tzeng, O. J., . . . Juan, C.-H. (2011). Modulating inhibitory control with direct current stimulation of the superior medial frontal cortex. *Neuroimage*, 56(4), 2249-2257.
- Hsu, W.-Y., Ku, Y., Zanto, T. P., & Gazzaley, A. (2015). Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurobiology of aging*, 36(8), 2348-2359. doi:https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.016
- Hummel, F. C., Heise, K., Celnik, P., Floel, A., Gerloff, C., & Cohen, L. G. (2010). Facilitating skilled right hand motor function in older subjects by anodal polarization over the left primary motor cortex. *Neurobiology of aging*, 31(12), 2160-2168.
- Huppert, F., & Whittington, J. (1993). Changes in cognitive function in a population sample. *The health and lifestyle survey: Seven years on*, 155-172.
- Ilamkar, K. R. (2014). Is motor slowing a universal phenomenon of Aging? Study correlates the effect of aging on psychomotor speed. *Al Ameen Journal of Medical Sciences*, 1(7), 99-103.
- Isokuortti, H., Iverson, G. L., Silverberg, N. D., Kataja, A., Brander, A., Öhman, J., & Luoto, T. M. (2018). Characterizing the type and location of intracranial abnormalities in mild traumatic brain injury. *Journal of neurosurgery*, 129(6), 1588-1597. doi:10.3171/2017.7.JNS17615

- Iverson, G. L., Lovell, M. R., Smith, S., & Franzen, M. D. (2000). Prevalence of abnormal CT-scans following mild head injury. *Brain Inj*, *14*(12), 1057-1061. doi:10.1080/02699050050203559
- Jacobson, L., Koslowsky, M., & Lavidor, M. (2012). tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review. *Exp Brain Res*, *216*(1), 1-10. doi:10.1007/s00221-011-2891-9
- Janacek, K., Fiser, J., & Nemeth, D. (2012). The best time to acquire new skills: age-related differences in implicit sequence learning across the human lifespan. *Dev Sci*, *15*(4), 496-505. doi:10.1111/j.1467-7687.2012.01150.x
- Jodoin, M., Rouleau, D. M., Charlebois-Plante, C., Benoit, B., Leduc, S., Laflamme, G. Y., . . . De Beaumont, L. (2016). Incidence rate of mild traumatic brain injury among patients who have suffered from an isolated limb fracture: Upper limb fracture patients are more at risk. *Injury*, *47*(8), 1835-1840. doi:10.1016/j.injury.2016.05.036
- Kang, E. K., Kim, D. Y., & Paik, N. J. (2012). Transcranial direct current stimulation of the left prefrontal cortex improves attention in patients with traumatic brain injury: a pilot study. *J Rehabil Med*, *44*(4), 346-350. doi:10.2340/16501977-0947
- Kantak, S. S., Mummidisetty, C. K., & Stinear, J. W. (2012). Primary motor and premotor cortex in implicit sequence learning—evidence for competition between implicit and explicit human motor memory systems. *European Journal of Neuroscience*, *36*(5), 2710-2715.
- Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1998). The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *95*(3), 861-868. doi:10.1073/pnas.95.3.861
- Karr, J. E., Areshenkoff, C. N., & Garcia-Barrera, M. A. (2014). The neuropsychological outcomes of concussion: a systematic review of meta-analyses on the cognitive sequelae of mild traumatic brain injury. *Neuropsychology*, *28*(3), 321-336. doi:10.1037/neu0000037



- Kashluba, S., Hanks, R. A., Casey, J. E., & Millis, S. R. (2008). Neuropsychologic and functional outcome after complicated mild traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, *89*(5), 904-911. doi:10.1016/j.apmr.2007.12.029
- Katz, D. I., Cohen, S. I., & Alexander, M. P. (2015). Mild traumatic brain injury. *Handbook of clinical neurology*, *127*, 131-156. doi:10.1016/B978-0-444-52892-6.00009-X
- Kearney, P. M., Cronin, H., O'Regan, C., Kamiya, Y., Savva, G. M., Whelan, B., & Kenny, R. (2011). Cohort profile: the Irish Longitudinal Study on Ageing. *Int J Epidemiol*, *40*(4), 877-884. doi:10.1093/ije/dyr116
- King, B. R., Fogel, S. M., Albouy, G., & Doyon, J. (2013). Neural correlates of the age-related changes in motor sequence learning and motor adaptation in older adults. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*.
- Kinsella, G. J., Olver, J., Ong, B., Gruen, R., & Hammersley, E. (2014). Mild traumatic brain injury in older adults: early cognitive outcome. *J Int Neuropsychol Soc*, *20*(6), 663-671. doi:10.1017/s1355617714000447
- Klein, M., Houx, P. J., & Jolles, J. (1996). Long-term persisting cognitive sequelae of traumatic brain injury and the effect of age. *J Nerv Ment Dis*, *184*(8), 459-467.
- Konrad, C., Geburek, A. J., Rist, F., Blumenroth, H., Fischer, B., Husstedt, I., . . . Lohmann, H. (2011). Long-term cognitive and emotional consequences of mild traumatic brain injury. *Psychol Med*, *41*(6), 1197-1211. doi:10.1017/s0033291710001728
- Kornatz, K. W., Christou, E. A., & Enoka, R. M. (2005). Practice reduces motor unit discharge variability in a hand muscle and improves manual dexterity in old adults. *J Appl Physiol (1985)*, *98*(6), 2072-2080. doi:10.1152/jappphysiol.01149.2004
- Krakauer, J. W., Mazzoni, P., Ghazizadeh, A., Ravindran, R., & Shadmehr, R. (2006). Generalization of motor learning depends on the history of prior action. *PLoS biology*, *4*(10), 316.

- Kuo, M. F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2006). Sex differences in cortical neuroplasticity in humans. *Neuroreport*, *17*(16), 1703-1707. doi:10.1097/01.wnr.0000239955.68319.c2
- Lamar, M., Resnick, S. M., & Zonderman, A. B. (2003). Longitudinal changes in verbal memory in older adults: distinguishing the effects of age from repeat testing. *Neurology*, *60*(1), 82-86. doi:10.1212/wnl.60.1.82
- Langlois, J. A., Rutland-Brown, W., & Thomas, K. E. (2004). Traumatic brain injury in the United States; emergency department visits, hospitalizations, and deaths.
- Leary, J. B., Kim, G. Y., Bradley, C. L., Hussain, U. Z., Sacco, M., Bernad, M., . . . Chan, L. (2018). The Association of Cognitive Reserve in Chronic-Phase Functional and Neuropsychological Outcomes Following Traumatic Brain Injury. *The Journal of head trauma rehabilitation*, *33*(1), E28-E35. doi:10.1097/htr.0000000000000329
- Ledwidge, P. S., & Molfese, D. L. (2016). Long-Term Effects of Concussion on Electrophysiological Indices of Attention in Varsity College Athletes: An Event-Related Potential and Standardized Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography Approach. *Journal of Neurotrauma*, *33*(23), 2081-2090. doi:10.1089/neu.2015.4251
- Lefaucheur, J. P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., . . . Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol*, *128*(1), 56-92. doi:10.1016/j.clinph.2016.10.087
- Leritz, E. C., McGlinchey, R. E., Kellison, I., Rudolph, J. L., & Milberg, W. P. (2011). Cardiovascular Disease Risk Factors and Cognition in the Elderly. *Current cardiovascular risk reports*, *5*(5), 407-412. doi:10.1007/s12170-011-0189-x
- Lezak, M. D. (2012). *Neuropsychological assessment* (5th ed.). Oxford :: Oxford University Press.
- Li, L. M., Violante, I. R., Zimmerman, K., Leech, R., Hampshire, A., Patel, M., . . . Sharp, D. J. (2019). Traumatic axonal injury influences the cognitive effect of

non-invasive brain stimulation. *Brain*, 142(10), 3280-3293.  
doi:10.1093/brain/awz252

- Marquez de la Plata, C. D., Hart, T., Hammond, F. M., Frol, A. B., Hudak, A., Harper, C. R., . . . Diaz-Arrastia, R. (2008). Impact of age on long-term recovery from traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 89(5), 896-903. doi:10.1016/j.apmr.2007.12.030
- Marra, D., & Sequela, N. (2019). *Neuropsychological Sequela of Mild Traumatic Brain Injury: A Contemporary Meta-Analytic Review*.
- Marshall, S., Bayley, M., McCullagh, S., Velikonja, D., Berrigan, L., Ouchterlony, D., & Weegar, K. (2015). Updated clinical practice guidelines for concussion/mild traumatic brain injury and persistent symptoms. *Brain Inj*, 29(6), 688-700. doi:10.3109/02699052.2015.1004755
- Mathias, J. L., & Wheaton, P. (2015). Contribution of brain or biological reserve and cognitive or neural reserve to outcome after TBI: A meta-analysis (prior to 2015). *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 55, 573-593.  
doi:https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.06.001
- Matsumoto, H., & Ugawa, Y. (2017). Adverse events of tDCS and tACS: A review. *Clinical Neurophysiology Practice*, 2, 19-25.  
doi:https://doi.org/10.1016/j.cnp.2016.12.003
- Mattay, V. S., Fera, F., Tessitore, A., Hariri, A. R., Das, S., Callicott, J. H., & Weinberger, D. R. (2002). Neurophysiological correlates of age-related changes in human motor function. *Neurology*, 58(4), 630-635.  
doi:10.1212/wnl.58.4.630
- Mayer, A. R., Mannell, M. V., Ling, J., Gasparovic, C., & Yeo, R. A. (2011). Functional connectivity in mild traumatic brain injury. *Human brain mapping*, 32(11), 1825-1835. doi:10.1002/hbm.21151
- Mazzucchi, A., Cattelaui, R., Missale, G., Gugliotta, M., Brianti, R., & Parma, M. (1992). Head-injured subjects aged over 50 years: correlations between variables of trauma and neuropsychological follow-up. *Journal of Neurology*, 239(5), 256-260. doi:10.1007/BF00810347

- McAllister, T. (2011). Neurobiological consequences of traumatic brain injury. *Dialogues in clinical neuroscience*, *13*, 287-300.
- McAllister, T., Sparling, M., Flashman, L., McDonald, B., Wishart, H., & Saykin, A. (2002). Working memory activation patterns one month and one year after mild traumatic brain injury: a longitudinal fMRI study [abstract P51]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *14*(93), 116.
- McCrea, M., Guskiewicz, K. M., Marshall, S. W., Barr, W., Randolph, C., Cantu, R. C., . . . Kelly, J. P. (2003). Acute effects and recovery time following concussion in collegiate football players: the NCAA Concussion Study. *JAMA*, *290*(19), 2556-2563. doi:10.1001/jama.290.19.2556
- McFarland, C. P., & Vasterling, J. J. (2017). Prospective Memory in Depression: Review of an Emerging Field†. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *33*(7), 912-930. doi:10.1093/arclin/acx118
- McIntyre, A., Mehta, S., Janzen, S., Aubut, J., & Teasell, R. W. (2013). A meta-analysis of functional outcome among older adults with traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation*, *32*(2), 409-414. doi:10.3233/nre-130862
- McKee, A. C., & Daneshvar, D. H. (2015). The neuropathology of traumatic brain injury. *Handbook of clinical neurology*, *127*, 45-66. doi:10.1016/B978-0-444-52892-6.00004-0
- McMahon, P., Hricik, A., Yue, J. K., Puccio, A. M., Inoue, T., Lingsma, H. F., . . . Okonkwo, D. O. (2014). Symptomatology and functional outcome in mild traumatic brain injury: results from the prospective TRACK-TBI study. *J Neurotrauma*, *31*(1), 26-33. doi:10.1089/neu.2013.2984
- Meaney, D. F., & Smith, D. H. (2011). Biomechanics of concussion. *Clinics in sports medicine*, *30*(1), 19-vii. doi:10.1016/j.csm.2010.08.009
- Meinzer, M., Lindenberg, R., Antonenko, D., Flaisch, T., & Floel, A. (2013). Anodal transcranial direct current stimulation temporarily reverses age-associated cognitive decline and functional brain activity changes. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *33*(30), 12470-12478. doi:10.1523/jneurosci.5743-12.2013

- Menon, D. K., Schwab, K., Wright, D. W., & Maas, A. I. (2010). Position Statement: Definition of Traumatic Brain Injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 91*(11), 1637-1640. doi:10.1016/j.apmr.2010.05.017
- Metuki, N., Sela, T., & Lavidor, M. (2012). Enhancing cognitive control components of insight problems solving by anodal tDCS of the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain stimulation, 5*(2), 110-115.
- Middleton, A., Fritz, S. L., Liuzzo, D. M., Newman-Norlund, R., & Herter, T. M. (2014). Using clinical and robotic assessment tools to examine the feasibility of pairing tDCS with upper extremity physical therapy in patients with stroke and TBI: a consideration-of-concept pilot study. *NeuroRehabilitation, 35*(4), 741-754. doi:10.3233/nre-141178
- Miranda, P. C., Lomarev, M., & Hallett, M. (2006). Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol, 117*(7), 1623-1629. doi:10.1016/j.clinph.2006.04.009
- Möller, M. C., Nordin, L. E., Bartfai, A., Julin, P., & Li, T. Q. (2017). Fatigue and Cognitive Fatigability in Mild Traumatic Brain Injury are Correlated with Altered Neural Activity during Vigilance Test Performance. *Front Neurol, 8*, 496. doi:10.3389/fneur.2017.00496
- Monte-Silva, K., Kuo, M. F., Hessenthaler, S., Fresnoza, S., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2013). Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul, 6*(3), 424-432. doi:10.1016/j.brs.2012.04.011
- Monti, J., Voss, M., Pence, A., McAuley, E., Kramer, A., & Cohen, N. (2013). History of mild traumatic brain injury is associated with deficits in relational memory, reduced hippocampal volume, and less neural activity later in life. *Frontiers in aging neuroscience, 5*(41). doi:10.3389/fnagi.2013.00041
- Moore, R. D., Hillman, C. H., & Broglio, S. P. (2014). The persistent influence of concussive injuries on cognitive control and neuroelectric function. *Journal of athletic training, 49*(1), 24-35. doi:10.4085/1062-6050-49.1.01
- Mosenthal, A. C., Livingston, D. H., Lavery, R. F., Knudson, M. M., Lee, S., Morabito, D., . . . Coimbra, R. (2004). The effect of age on functional

outcome in mild traumatic brain injury: 6-month report of a prospective multicenter trial. *J Trauma*, *56*(5), 1042-1048.  
doi:10.1097/01.ta.0000127767.83267.33

Murman, D. L. (2015). The Impact of Age on Cognition. *Seminars in hearing*, *36*(3), 111-121. doi:10.1055/s-0035-1555115

Murphy, G. G., Fedorov, N. B., Giese, K. P., Ohno, M., Friedman, E., Chen, R., & Silva, A. J. (2004). Increased neuronal excitability, synaptic plasticity, and learning in aged Kvbeta1.1 knockout mice. *Curr Biol*, *14*(21), 1907-1915. doi:10.1016/j.cub.2004.10.021

Nasseri, P., Nitsche, M. A., & Ekhtiari, H. (2015). A framework for categorizing electrode montages in transcranial direct current stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*(54). doi:10.3389/fnhum.2015.00054

Nguyen, C., Leanos, S., Natsuaki, M. N., Rebok, G. W., & Wu, R. (2020). Adaptation for Growth Via Learning New Skills as a Means to Long-Term Functional Independence in Older Adulthood: Insights From Emerging Adulthood. *Gerontologist*, *60*(1), 4-11. doi:10.1093/geront/gny128

Nissen, M. J., & Bullemer, P. (1987). Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. *Cognitive Psychology*, *19*(1), 1-32. doi:https://doi.org/10.1016/0010-0285(87)90002-8

Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., . . . Fregni, F. (2008). Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. *Brain stimulation*, *1*(3), 206-223.

Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*, *527 Pt 3*, 633-639. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x

Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, *57*(10), 1899-1901. doi:10.1212/wnl.57.10.1899

- Nitsche, M. A., Schauenburg, A., Lang, N., Liebetanz, D., Exner, C., Paulus, W., & Tergau, F. (2003). Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *Journal of cognitive neuroscience*, *15*(4), 619-626.
- Nordin, L. E., Möller, M. C., Julin, P., Bartfai, A., Hashim, F., & Li, T.-Q. (2016). Post mTBI fatigue is associated with abnormal brain functional connectivity. *Scientific reports*, *6*, 21183. doi:10.1038/srep21183
- Nordström, A., Edin, B. B., Lindström, S., & Nordström, P. (2013). Cognitive function and other risk factors for mild traumatic brain injury in young men: nationwide cohort study. *BMJ : British Medical Journal*, *346*, f723. doi:10.1136/bmj.f723
- Nordström, P., Michaëlsson, K., Gustafson, Y., & Nordström, A. (2014). Traumatic brain injury and young onset dementia: A nationwide cohort study. *Annals of neurology*, *75*(3), 374-381. doi:https://doi.org/10.1002/ana.24101
- Nucci, M., Mapelli, D., & Mondini, S. (2012). Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clin Exp Res*, *24*(3), 218-226. doi:10.3275/7800
- Opitz, A., Paulus, W., Will, S., Antunes, A., & Thielscher, A. (2015). Determinants of the electric field during transcranial direct current stimulation. *Neuroimage*, *109*, 140-150. doi:https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.033
- Orban de Xivry, J.-J., & Shadmehr, R. (2014). Electrifying the motor engram: effects of tDCS on motor learning and control. *Experimental brain research*, *232*(11), 3379-3395. doi:10.1007/s00221-014-4087-6
- Ozen, L., Itier, R., Preston, F., & Fernandes, M. (2013). Long-term working memory deficits after concussion: Electrophysiological evidence. *Brain injury : [BI]*, *27*. doi:10.3109/02699052.2013.804207
- Ozen, L. J., Fernandes, M. A., Clark, A. J., & Roy, E. A. (2015). Evidence of cognitive decline in older adults after remote traumatic brain injury: an exploratory study. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, *22*(5), 517-533. doi:10.1080/13825585.2014.993584

- Parikh, P. J., & Cole, K. J. (2014). Effects of transcranial direct current stimulation in combination with motor practice on dexterous grasping and manipulation in healthy older adults. *Physiological reports*, 2(3), e00255. doi:10.1002/phy2.255
- Pascual-Leone, A., Grafman, J., & Hallett, M. (1994). Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science*, 263(5151), 1287-1289. doi:10.1126/science.8122113
- Pearce, A. J., Hoy, K., Rogers, M. A., Corp, D. T., Maller, J. J., Drury, H. G., & Fitzgerald, P. B. (2014). The long-term effects of sports concussion on retired Australian football players: a study using transcranial magnetic stimulation. *J Neurotrauma*, 31(13), 1139-1145. doi:10.1089/neu.2013.3219
- Perceval, G., Flöel, A., & Meinzer, M. (2016). Can transcranial direct current stimulation counteract age-associated functional impairment? *Neurosci Biobehav Rev*, 65, 157-172. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.03.028
- Perry, D. C., Sturm, V. E., Peterson, M. J., Pieper, C. F., Bullock, T., Boeve, B. F., . . . Welsh-Bohmer, K. A. (2016). Association of traumatic brain injury with subsequent neurological and psychiatric disease: a meta-analysis. *Journal of neurosurgery*, 124(2), 511-526. doi:10.3171/2015.2.Jns14503
- Pertab, J. L., James, K. M., & Bigler, E. D. (2009). Limitations of mild traumatic brain injury meta-analyses. *Brain Inj*, 23(6), 498-508. doi:10.1080/02699050902927984
- Polanía, R., Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2011). Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation. *Human brain mapping*, 32(8), 1236-1249.
- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull*, 72(4-6), 208-214. doi:10.1016/j.brainresbull.2007.01.004
- Portbury, S. D., Hare, D. J., Sgambelloni, C. J., Bishop, D. P., Finkelstein, D. I., Doble, P. A., & Adlard, P. A. (2017). Age modulates the injury-induced



- metalloid profile in the brain. *Metallomics*, 9(4), 402-410.  
doi:10.1039/C6MT00260A
- Powell, J. M., Ferraro, J. V., Dikmen, S. S., Temkin, N. R., & Bell, K. R. (2008). Accuracy of mild traumatic brain injury diagnosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 89(8), 1550-1555. doi:10.1016/j.apmr.2007.12.035
- Prince, C., & Bruhns, M. E. (2017). Evaluation and Treatment of Mild Traumatic Brain Injury: The Role of Neuropsychology. *Brain Sciences*, 7(8), 105.  
doi:10.3390/brainsci7080105
- Priori, A., Berardelli, A., Rona, S., Accornero, N., & Manfredi, M. (1998). Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport*, 9(10), 2257-2260.
- Ragert, P., Vandermeeren, Y., Camus, M., & Cohen, L. G. (2008). Improvement of spatial tactile acuity by transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol*, 119(4), 805-811. doi:10.1016/j.clinph.2007.12.001
- Rahman, A., Reato, D., Arlotti, M., Gasca, F., Datta, A., Parra, L. C., & Bikson, M. (2013). Cellular effects of acute direct current stimulation: somatic and synaptic terminal effects. *The Journal of physiology*, 591(10), 2563-2578.  
doi:10.1113/jphysiol.2012.247171
- Ranganathan, V. K., Siemionow, V., Sahgal, V., Liu, J. Z., & Yue, G. H. (2001). Skilled finger movement exercise improves hand function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 56(8), 518-522.
- Ranieri, F., Podda, M. V., Riccardi, E., Frisullo, G., Dileone, M., Profice, P., . . . Grassi, C. (2012). Modulation of LTP at rat hippocampal CA3-CA1 synapses by direct current stimulation. *J Neurophysiol*, 107(7), 1868-1880.  
doi:10.1152/jn.00319.2011
- Rao, D. P., McFaull, S., Thompson, W., & Jayaraman, G. C. (2017). Trends in self-reported traumatic brain injury among Canadians, 2005-2014: a repeated cross-sectional analysis. *CMAJ Open*, 5(2), E301-E307.  
doi:10.9778/cmajo.20160115

- Rapoport, M. J., Herrmann, N., Shammi, P., Kiss, A., Phillips, A., & Feinstein, A. (2006). Outcome After Traumatic Brain Injury Sustained in Older Adulthood: A One-Year Longitudinal Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry, 14*(5), 456-465. doi:<https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000199339.79689.8a>
- Raz, N. (2004). The aging brain: Structural changes and their implications for cognitive aging. In (pp. 115-134).
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., . . . Acker, J. D. (2005). Regional Brain Changes in Aging Healthy Adults: General Trends, Individual Differences and Modifiers. *Cerebral Cortex, 15*(11), 1676-1689. doi:10.1093/cercor/bhi044
- Reis, J., Schambra, H. M., Cohen, L. G., Buch, E. R., Fritsch, B., Zarahn, E., . . . Krakauer, J. W. (2009). Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 106*(5), 1590-1595.
- Ren, J., Wu, Y. D., Chan, J. S., & Yan, J. H. (2013). Cognitive aging affects motor performance and learning. *Geriatr Gerontol Int, 13*(1), 19-27. doi:10.1111/j.1447-0594.2012.00914.x
- Richey, L. N., Rao, V., Roy, D., Narapareddy, B. R., Wigh, S., Bechtold, K. T., . . . Peters, M. E. (2020). Age differences in outcome after mild traumatic brain injury: results from the HeadSMART study. *International Review of Psychiatry, 32*(1), 22-30. doi:10.1080/09540261.2019.1657076
- Riggs, A., Patel, V., Paneri, B., Portenoy, R. K., Bikson, M., & Knotkova, H. (2018). At-Home Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) With Telehealth Support for Symptom Control in Chronically-Ill Patients With Multiple Symptoms. *Frontiers in Behavioral Neuroscience, 12*, 93-93. doi:10.3389/fnbeh.2018.00093
- Riout-Pedotti, M. S., Friedman, D., Hess, G., & Donoghue, J. P. (1998). Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. *Nat Neurosci, 1*(3), 230-234. doi:10.1038/678

- Robertson, E. M. (2007). The Serial Reaction Time Task: Implicit Motor Skill Learning? *The Journal of Neuroscience*, *27*(38), 10073-10075. doi:10.1523/jneurosci.2747-07.2007
- Rohling, M. L., Binder, L. M., Demakis, G. J., Larrabee, G. J., Ploetz, D. M., & Langhinrichsen-Rohling, J. (2011). A meta-analysis of neuropsychological outcome after mild traumatic brain injury: re-analyses and reconsiderations of Binder et al. (1997), Frencham et al. (2005), and Pertab et al. (2009). *Clin Neuropsychol*, *25*(4), 608-623. doi:10.1080/13854046.2011.565076
- Roozenbeek, B., Maas, A. I., & Menon, D. K. (2013). Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol*, *9*(4), 231-236. doi:10.1038/nrneurol.2013.22
- Rosenbaum, S. B., & Lipton, M. L. (2012). Embracing chaos: the scope and importance of clinical and pathological heterogeneity in mTBI. *Brain Imaging and Behavior*, *6*(2), 255-282. doi:10.1007/s11682-012-9162-7
- Ruf, S. P., Fallgatter, A. J., & Plewnia, C. (2017). Augmentation of working memory training by transcranial direct current stimulation (tDCS). *Scientific reports*, *7*(1), 876. doi:10.1038/s41598-017-01055-1
- Rushby, J. A., De Blasio, F. M., Logan, J. A., Wearne, T., Kornfeld, E., Wilson, E. J., . . . McDonald, S. (2020). tDCS effects on task-related activation and working memory performance in traumatic brain injury: A within group randomized controlled trial. *Neuropsychological Rehabilitation*, *31*(5), 814-836. doi:10.1080/09602011.2020.1733620
- Sacco, K., Galetto, V., Dimitri, D., Geda, E., Perotti, F., Zettin, M., & Geminiani, G. C. (2016). Concomitant Use of Transcranial Direct Current Stimulation and Computer-Assisted Training for the Rehabilitation of Attention in Traumatic Brain Injured Patients: Behavioral and Neuroimaging Results. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *10*(57). doi:10.3389/fnbeh.2016.00057
- Salthouse, T. A. (2010). Selective review of cognitive aging. *J Int Neuropsychol Soc*, *16*(5), 754-760. doi:10.1017/S1355617710000706

- Saucedo Marquez, C. M., Zhang, X., Swinnen, S. P., Meesen, R., & Wenderoth, N. (2013). Task-specific effect of transcranial direct current stimulation on motor learning. *Front Hum Neurosci*, 7, 333. doi:10.3389/fnhum.2013.00333
- Schambra, H. M., Abe, M., Luckenbaugh, D. A., Reis, J., Krakauer, J. W., & Cohen, L. G. (2011). Probing for hemispheric specialization for motor skill learning: a transcranial direct current stimulation study. *Journal of neurophysiology*, 106(2), 652-661.
- Scott, E., Kidgell, D. J., Frazer, A. K., & Pearce, A. J. (2020). The Neurophysiological Responses of Concussive Impacts: A Systematic Review and Meta-Analysis of Transcranial Magnetic Stimulation Studies. *Front Hum Neurosci*, 14, 306. doi:10.3389/fnhum.2020.00306
- Segalowitz, S. J., Bernstein, D. M., & Lawson, S. (2001). P300 Event-Related Potential Decrements in Well-Functioning University Students with Mild Head Injury. *Brain and cognition*, 45(3), 342-356. doi:https://doi.org/10.1006/brcg.2000.1263
- Seidler, R. D. (2007). Aging affects motor learning but not savings at transfer of learning. *Learning & memory*, 14(1-2), 17-21.
- Seidler, R. D., Alberts, J. L., & Stelmach, G. E. (2002). Changes in multi-joint performance with age. *Motor Control*, 6(1), 19-31. doi:10.1123/mcj.6.1.19
- Senathi-Raja, D., Ponsford, J., & Schönberger, M. (2010). Impact of age on long-term cognitive function after traumatic brain injury. *Neuropsychology*, 24(3), 336-344. doi:10.1037/a0018239
- Shinoda-Tagawa, T., & Clark, D. E. (2003). Trends in hospitalization after injury: older women are displacing young men. *Injury prevention : journal of the International Society for Child and Adolescent Injury Prevention*, 9(3), 214-219. doi:10.1136/ip.9.3.214
- Siegert, A., Diedrich, L., & Antal, A. (2021). New Methods, Old Brains-A Systematic Review on the Effects of tDCS on the Cognition of Elderly People. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15, 730134-730134. doi:10.3389/fnhum.2021.730134

- Singh-Manoux, A., Kivimaki, M., Glymour, M. M., Elbaz, A., Berr, C., Ebmeier, K. P., . . . Dugravot, A. (2012). Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ*, *344*, d7622. doi:10.1136/bmj.d7622
- Sobinov, A. R., & Bensmaia, S. J. (2021). The neural mechanisms of manual dexterity. *Nat Rev Neurosci*, *22*(12), 741-757. doi:10.1038/s41583-021-00528-7
- Sosin, D. M., Snizek, J. E., & Thurman, D. J. (1996). Incidence of mild and moderate brain injury in the United States, 1991. *Brain Inj*, *10*(1), 47-54. doi:10.1080/026990596124719
- Spreng, R. N., & Turner, G. R. (2019). Structure and function of the aging brain. In *The aging brain: Functional adaptation across adulthood*. (pp. 9-43). Washington, DC, US: American Psychological Association.
- Stagg, C., Jayaram, G., Pastor, D., Kincses, Z., Matthews, P., & Johansen-Berg, H. (2011). Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation in explicit motor learning. *Neuropsychologia*, *49*(5), 800-804.
- Stagg, C. J. (2014). Magnetic Resonance Spectroscopy as a tool to study the role of GABA in motor-cortical plasticity. *Neuroimage*, *86*, 19-27. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.01.009
- Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological Basis of Transcranial Direct Current Stimulation. *The Neuroscientist*, *17*(1), 37-53. doi:10.1177/1073858410386614
- Stapert, S., Houx, P., de Kruijk, J., Ponds, R., & Jolles, J. (2006). Neurocognitive fitness in the sub-acute stage after mild TBI: the effect of age. *Brain Inj*, *20*(2), 161-165. doi:10.1080/02699050500442949
- Stern, Y. (2017). An approach to studying the neural correlates of reserve. *Brain Imaging Behav*, *11*(2), 410-416. doi:10.1007/s11682-016-9566-x
- Summers, J. J., Kang, N., & Cauraugh, J. H. (2016). Does transcranial direct current stimulation enhance cognitive and motor functions in the ageing brain? A

- systematic review and meta- analysis. *Ageing Research Reviews*, 25, 42-54.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.11.004>
- Swanson, L. R., & Lee, T. D. (1992). Effects of aging and schedules of knowledge of results on motor learning. *Journal of Gerontology*, 47(6), P406-P411.
- Tang, E. Y., Amiesimaka, O., Harrison, S. L., Green, E., Price, C., Robinson, L., . . . Stephan, B. C. (2018). Longitudinal Effect of Stroke on Cognition: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc*, 7(2). doi:10.1161/jaha.117.006443
- Tardif, P. A., Moore, L., Boutin, A., Dufresne, P., Omar, M., Bourgeois, G., . . . Turgeon, A. F. (2017). Hospital length of stay following admission for traumatic brain injury in a Canadian integrated trauma system: A retrospective multicenter cohort study. *Injury*, 48(1), 94-100.  
doi:10.1016/j.injury.2016.10.042
- Taylor, A. M., & Blackwell, L. S. (2016). Cumulative Effects of Concussion/Chronic Traumatic Encephalopathy. In M. O'Brien & W. P. Meehan Iii (Eds.), *Head and Neck Injuries in Young Athletes* (pp. 71-84). Cham: Springer International Publishing.
- Taylor, C. A., Bell, J. M., Breiding, M. J., & Xu, L. (2017). Traumatic Brain Injury-Related Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths - United States, 2007 and 2013. *MMWR Surveill Summ*, 66(9), 1-16.  
doi:10.15585/mmwr.ss6609a1
- Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 2(7872), 81-84. doi:10.1016/s0140-6736(74)91639-0
- Tecchio, F., Zappasodi, F., Assenza, G., Tombini, M., Vollaro, S., Barbati, G., & Rossini, P. M. (2010). Anodal transcranial direct current stimulation enhances procedural consolidation. *Journal of neurophysiology*, 104(2), 1134-1140.
- Testa, J. A., Malec, J. F., Moessner, A. M., & Brown, A. W. (2005). Outcome after traumatic brain injury: effects of aging on recovery. *Arch Phys Med Rehabil*, 86(9), 1815-1823. doi:10.1016/j.apmr.2005.03.010

- Theadom, A., Mahon, S., Hume, P., Starkey, N., Barker-Collo, S., Jones, K., . . . Feigin, V. L. (2020). Incidence of Sports-Related Traumatic Brain Injury of All Severities: A Systematic Review. *Neuroepidemiology*, *54*(2), 192-199. doi:10.1159/000505424
- Thompson, H. J., McCormick, W. C., & Kagan, S. H. (2006). Traumatic Brain Injury in Older Adults: Epidemiology, Outcomes, and Future Implications. *Journal of the American Geriatrics Society*, *54*(10), 1590-1595. doi:10.1111/j.1532-5415.2006.00894.x
- Thurman, J. D., Alverson, A. C., Dunn, E. K., Guerrero, E. J., & Snizek, E. J. (1999). Traumatic Brain Injury in the United States: A Public Health Perspective. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *14*(6), 602-615. doi:10.1097/00001199-199912000-00009
- Todd, G., Kimber, T. E., Ridding, M. C., & Semmler, J. G. (2010). Reduced motor cortex plasticity following inhibitory rTMS in older adults. *Clin Neurophysiol*, *121*(3), 441-447. doi:10.1016/j.clinph.2009.11.089
- Tremblay, S., Lepage, J. F., Latulipe-Loiselle, A., Fregni, F., Pascual-Leone, A., & Théoret, H. (2014). The uncertain outcome of prefrontal tDCS. *Brain Stimul*, *7*(6), 773-783. doi:10.1016/j.brs.2014.10.003
- Tremblay, S., Vernet, M., Bashir, S., Pascual-Leone, A., & Theoret, H. (2015). Theta burst stimulation to characterize changes in brain plasticity following mild traumatic brain injury: A proof-of-principle study. *Restor Neurol Neurosci*, *33*(5), 611-620. doi:10.3233/RNN-140459
- Tucker, A. M., & Stern, Y. (2011). Cognitive reserve in aging. *Current Alzheimer research*, *8*(4), 354-360. doi:10.2174/156720511795745320
- Tunney, N., Taylor, L. F., Gaddy, M., Rosenfeld, A., Pearce, N., Tamanini, J., & Treby, A. (2004). Aging and Motor Learning of a Functional Motor Task. *Physical & Occupational Therapy In Geriatrics*, *21*(3), 1-16. doi:10.1080/J148v21n03\_01
- Ulam, F., Shelton, C., Richards, L., Davis, L., Hunter, B., Fregni, F., & Higgins, K. (2015). Cumulative effects of transcranial direct current stimulation on EEG oscillations and attention/working memory during subacute

neurorehabilitation of traumatic brain injury. *Clinical Neurophysiology*, 126(3), 486-496. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.015>

- Urry, K., Burns, N. R., & Baetu, I. (2018). Age - related differences in sequence learning: Findings from two visuo - motor sequence learning tasks. *British Journal of Psychology*, 109(4), 830-849. doi:[doi:10.1111/bjop.12299](https://doi.org/10.1111/bjop.12299)
- van der Horn, H. J., Out, M. L., de Koning, M. E., Mayer, A. R., Spikman, J. M., Sommer, I. E., & van der Naalt, J. (2020). An integrated perspective linking physiological and psychological consequences of mild traumatic brain injury. *Journal of Neurology*, 267(9), 2497-2506. doi:[10.1007/s00415-019-09335-8](https://doi.org/10.1007/s00415-019-09335-8)
- Verneau, M., van der Kamp, J., Savelsbergh, G. J., & de Looze, M. P. (2014). Age and time effects on implicit and explicit learning. *Exp Aging Res*, 40(4), 477-511. doi:[10.1080/0361073x.2014.926778](https://doi.org/10.1080/0361073x.2014.926778)
- Vollmer, D. G., Torner, J. C., Jane, J. A., Sadovnic, B., Charlebois, D., Eisenberg, H. M., . . . Marshall, L. F. (1991). Age and outcome following traumatic coma: why do older patients fare worse? *Journal of neurosurgery*, 75(Supplement), S37-S49. doi:[10.3171/sup.1991.75.1s.0s37](https://doi.org/10.3171/sup.1991.75.1s.0s37)
- Ward, N. S., & Frackowiak, R. S. (2003). Age-related changes in the neural correlates of motor performance. *Brain*, 126(Pt 4), 873-888. doi:[10.1093/brain/awg071](https://doi.org/10.1093/brain/awg071)
- Waters-Metenier, S., Husain, M., Wiestler, T., & Diedrichsen, J. (2014). Bihemispheric transcranial direct current stimulation enhances effector-independent representations of motor synergy and sequence learning. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 34(3), 1037-1050. doi:[10.1523/jneurosci.2282-13.2014](https://doi.org/10.1523/jneurosci.2282-13.2014)
- Wiegand, A., Nieratschker, V., & Plewnia, C. (2016). Genetic Modulation of Transcranial Direct Current Stimulation Effects on Cognition. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 651. doi:[10.3389/fnhum.2016.00651](https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00651)
- Wiethoff, S., Hamada, M., & Rothwell, J. C. (2014). Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain Stimul*, 7(3), 468-475. doi:[10.1016/j.brs.2014.02.003](https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.02.003)



- Wilke, S., List, J., Mekle, R., Lindenberg, R., Bukowski, M., Ott, S., . . . Flöel, A. (2016). No Effect of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Gamma-Aminobutyric Acid Levels in Patients with Recurrent Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*, *34*(2), 281-290. doi:10.1089/neu.2016.4399
- Williams, D. H., Levin, H. S., & Eisenberg, H. M. (1990). Mild head injury classification. *Neurosurgery*, *27*(3), 422-428. doi:10.1097/00006123-199009000-00014
- Williams, W. H., Potter, S., & Ryland, H. (2010). Mild traumatic brain injury and Postconcussion Syndrome: a neuropsychological perspective. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *81*(10), 1116-1122. doi:10.1136/jnnp.2008.171298
- Willis, S. L., Tennstedt, S. L., Marsiske, M., Ball, K., Elias, J., Koepke, K. M., . . . Group, A. S. (2006). Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA*, *296*(23), 2805-2814. doi:10.1001/jama.296.23.2805
- Woods, A. J., Antal, A., Bikson, M., Boggio, P. S., Brunoni, A. R., Celnik, P., . . . Nitsche, M. A. (2016). A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clinical Neurophysiology*, *127*(2), 1031-1048. doi:https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.012
- Xu, B., Sandrini, M., Levy, S., Volochayev, R., Awosika, O., Butman, J. A., . . . Cohen, L. G. (2017). Lasting deficit in inhibitory control with mild traumatic brain injury. *Scientific reports*, *7*(1), 14902-14902. doi:10.1038/s41598-017-14867-y
- Yancik, R., Ershler, W., Satariano, W., Hazzard, W., Cohen, H. J., & Ferrucci, L. (2007). Report of the national institute on aging task force on comorbidity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *62*(3), 275-280. doi:10.1093/gerona/62.3.275
- Zimmerman, M., & Hummel, F. C. (2010). Non-invasive brain stimulation: enhancing motor and cognitive functions in healthy old subjects. *Frontiers in aging neuroscience*, *2*, 149-149. doi:10.3389/fnagi.2010.00149