



Modulierung zentraler Netzwerke der
Bewegungssteuerung mithilfe der transkraniellen
Wechselstromstimulation (tACS)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Claudia Wach
aus Düsseldorf

Düsseldorf, Februar 2013

Aus dem Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. A. Schnitzler

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referentin:	PD Dr. B. Pollok
Korreferent:	Prof. Dr. R. Pietrowsky
Tag der mündlichen Prüfung:	01.07.2013

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Zusammenfassung	5
Abstract	9
1 Einleitung	12
1.1 Oszillatorische Aktivität im motorischen System	13
1.2 Morbus Parkinson	16
1.3 Non-invasive Methoden zur Modulation neuronaler Aktivität	20
1.4 Magnetenzephalographie	25
1.5 Fragestellung	28
2 Modulation zentraler Netzwerke der physiologischen Bewegungssteuerung durch tACS	30
2.1 Experiment 1: Modulation motorischer Funktionen und motorkortikaler Exzitabilität durch tACS	30
2.1.1 Methode	31
2.1.2 Ergebnisse und Diskussion	32
2.2 Experiment 2: Modulation oszillatorischer Aktivität durch tACS bei Gesunden	37
2.2.1 Methode	38
2.2.2 Ergebnisse und Diskussion	40
3 Pathologische oszillatorische Aktivität des motorischen Systems am Beispiel des Morbus Parkinson	45
3.1 Experiment 3: Veränderungen motorkortikaler Oszillationen im Frühstadium des Morbus Parkinson	46
3.1.1 Methode	47
3.1.2 Ergebnisse und Diskussion	47
3.2 Experiment 4: Modulation oszillatorischer Aktivität und motorischer Funktionen durch tACS bei Morbus Parkinson	51
3.2.1 Methode	51
3.2.2 Ergebnisse und Diskussion	52
4 Schlussfolgerung	56
Referenzen	62
Anhang	80

Abkürzungsverzeichnis

CMC	Corticomuscular coherence/Kortikomuskuläre Kohärenz
CSP	Cortical silent period/Kortikale Innervationsstille
DBS	Deep brain stimulation/Tiefe Hirnstimulation
EDC	Extensor digitorum communis
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyographie
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gamma-aminobutyric acid/Gamma-Aminobuttersäure
M1	Primärer motorischer Kortex
MEG	Magnetenzephalographie
MEP	Motorisch evoziertes Potential
MP	Morbus Parkinson
MRT	Magnetresonanztomographie
MSR	Magnetically shielded room/Magnetisch abgeschirmte Messkammer
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PMC	Prämotorischer Kortex
PPC	Posteriorer parietaler Kortex
S1	Primärer sensorischer Kortex
SICI	Short interval intracortical inhibition/Intrakortikale Hemmung bei kurzen Interstimulusintervallen
SMA	Supplementär motorisches Areal
SPECT	Single photon emission computed tomography/Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
STN	Subthalamic nucleus/Nucleus subthalamicus
tACS	Transcranial alternating current stimulation/Transkranielle Wechselstromstimulation
tDCS	Transcranial direct current stimulation/Transkranielle Gleichstromstimulation
TES	Transkranielle Elektrostimulation
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Zusammenfassung

Synchronisierte oszillatorische Aktivität stellt die Grundlage für die funktionelle Kommunikation innerhalb und zwischen Hirnarealen dar. Während das Leistungsspektrum (engl. *power*) Informationen über die synchronisierte oszillatorische Aktivität innerhalb lokaler Hirnareale liefert, ist die kortikomuskuläre Kohärenz (engl. *corticomuscular coherence*, CMC) ein etabliertes Maß zur Quantifizierung der funktionellen Interaktion zwischen Kortex und Muskel. Die Steuerung von Bewegungen basiert auf der synchronisierten oszillatorischen Aktivität insbesondere im Alpha- (8-12 Hz), Beta- (13-30 Hz) und Gamma- (> 30 Hz) Band innerhalb eines cerebello-thalamo-kortikalen Netzwerks. Die funktionelle Bedeutung der einzelnen Frequenzbänder ist noch nicht eindeutig geklärt. Pathologisch veränderte Synchronisationsmuster treten bei Bewegungsstörungen wie dem Morbus Parkinson (MP) auf. Der MP ist gekennzeichnet durch eine Symptomtrias aus Rigor, Tremor und Bewegungsverlangsamung (Bradykinese) bis hin zur Bewegungsarmut (Akinese). Außerdem zeigen sich bei MP-Patienten charakteristische neurophysiologische Veränderungen. In Bezug auf die motorkortikale Exzitabilität findet sich eine verkürzte kortikale Innervationsstille (engl. *cortical silent period*, CSP), die auf eine reduzierte Aktivität inhibitorischer Interneurone hinweist. Darüber hinaus ist der MP mit pathologisch verstärkter oszillatorischer Aktivität im Alpha- und Beta-Band, verringerter Gamma-Band-Aktivität sowie einer verringerten CMC im Beta- und Gamma-Band assoziiert. Zur Behandlung der MP-Symptomatik werden die pathologisch veränderten Oszillationen mithilfe der Tiefenhirnstimulation (engl. *deep brain stimulation*, DBS) normalisiert. Obwohl gezeigt werden konnte, dass pathologisch verstärkte Oszillationen mit Bewegungsstörungen einhergehen, fehlen bislang eindeutige Hinweise dafür, dass diese oszillatorischen Veränderungen ursächlich für die Entstehung der Bewegungseinschränkungen sind. Eine Möglichkeit zur Überprüfung der Kausalitätsannahme ist die Modulation der Bewegungssteuerung und ihrer neuronalen Grundlagen mithilfe der transkraniellen Wechselstromstimulation (engl. *transcranial alternating current stimulation*, tACS). Die tACS erlaubt die frequenzspezifische Modulation oszillatorischer Aktivität. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten auf diese Weise Erkenntnisse über die funktionelle Bedeutung der Alpha- und Beta-Band-Aktivität für die physiologische Bewegungssteuerung und deren pathologische Veränderungen am Beispiel des MP gewonnen werden. Hierzu wurde die tACS sowohl bei gesunden Probanden als auch

bei MP-Patienten mit einer Stimulationsfrequenz von 10 und 20 Hz über dem primären motorischen Areal (M1) appliziert. Zur Messung der oszillatorischen Hirnaktivität wurde die Methode der Magnetenzephalographie (MEG) verwendet.

In der ersten Studie wurde der Effekt der tACS auf die Bewegungsausführung und die motorkortikale Exzitabilität bei gesunden Probanden untersucht. In Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz ergaben sich differentielle Effekte: Die 10 Hz-tACS erhöhte insbesondere die Bewegungsvariabilität, während nach 20 Hz-tACS eine Bewegungsverlangsamung auftrat. Die 10 Hz-Effekte zeigten sich 30 Minuten nach Stimulationsende. Die 20 Hz-Effekte waren hingegen nur unmittelbar nach Beendigung der Stimulation nachzuweisen. Ausschließlich nach 10 Hz-tACS waren die Verhaltenseffekte signifikant mit der Dauer der CSP korreliert. Dies deutete auf eine Beeinflussung inhibitorischer Prozesse durch 10 Hz-tACS hin.

Um die neurophysiologischen Grundlagen dieser Befunde näher zu charakterisieren, wurde in der zweiten Studie der Effekt einer 10 und 20 Hz-tACS auf die oszillatorische Hirnaktivität anhand des motorkortikalen Leistungsspektrums und der CMC untersucht. Hinweise für eine frequenzspezifische Modulation der lokalen oszillatorischen Aktivität oder der CMC im Beta-Band ergaben sich nicht. Es fand sich jedoch eine Reduktion der CMC im niedrigen Gamma-Band nach 10 Hz-tACS. Erstmals zeigte sich damit, dass die tACS nicht notwendigerweise mit Effekten in der Stimulationsfrequenz assoziiert sein muss. Die Befunde weisen auf ein frequenzübergreifendes Zusammenspiel zwischen der Aktivität im Alpha- und niedrigem Gamma-Band hin, welches die funktionelle Interaktion zwischen Motorkortex und Muskel moduliert.

Als Fazit der ersten beiden Studien ist festzuhalten, dass sich bei den gesunden Probanden nach tACS mit Bewegungsverlangsamung, verringerter CSP-Dauer und reduzierter Gamma-Band-CMC vorübergehende behaviorale und neurophysiologische Veränderungen einstellten, welche mit bekannten Veränderungen bei MP-Patienten vergleichbar waren.

In der dritten und vierten Studie wurde die pathologisch verstärkte oszillatorische Aktivität des motorischen Systems und ihre Modulierung durch tACS am Beispiel des MP untersucht. Vorausgehende Arbeiten befassten sich überwiegend mit Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Tierexperimentelle Befunde deuten aber darauf hin, dass die oszillatorische Aktivität im Rahmen des MP dynamisch ist und sich die Muster oszillatorischer Aktivität im Krankheitsverlauf verändern. Daher widmete

sich die dritte Studie der Charakterisierung der Veränderungen oszillatorischer Aktivität im Frühstadium des MP. Während sich die CMC als Maß für die Integrität des pyramidalen motorischen Systems im Frühstadium des MP nicht beeinträchtigt zeigte, fand sich eine Zunahme der Beta-Band-Oszillationen in M1. Mit fortschreitendem Krankheitsverlauf bildete sich eine Asymmetrie motorkortikaler Oszillationen, die durch eine verstärkte Beta-Band-Aktivität kontralateral zur Bewegung gekennzeichnet war. Die Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass sich das Muster synchronisierter oszillatorischer Aktivität mit der Schwere der Erkrankung verändert und das pyramidale System im Frühstadium der MP-Erkrankung noch nicht betroffen ist.

In der vierten Studie wurde der Frage nachgegangen, ob eine Modulation der bereits pathologisch veränderten Muster oszillatorischer Aktivität bei mäßig betroffenen MP-Patienten die MP-Symptomatik verstärkt. Während eine 10 Hz-tACS keine signifikanten Effekte hervorrief, führte eine 20 Hz-tACS bei MP-Patienten zu einer Abnahme der CMC im Beta-Band während einer isometrischen Kontraktion und zu einer verminderten Amplitudenvariabilität bei einer dynamischen Bewegungsaufgabe. In der gesunden Kontrollgruppe fanden sich keine signifikanten Effekte. Diese Befunde unterstützen die Annahme, dass verstärkte Beta-Band-Oszillationen innerhalb kortiko-subkortikaler Netzwerke zumindest bei mäßig betroffenen MP-Patienten in einer Kausalbeziehung zum Auftreten von Bradykinese und Rigidität stehen.

Zusammenfassend zeigten sich in Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz differentielle Effekte der tACS auf Bewegungsausführung, motorkortikale Exzitabilität und CMC. Diese Befunde stehen im Einklang mit der Hypothese, dass Oszillationen im Alpha- und Beta-Frequenzband differentielle Beiträge zur Bewegungssteuerung leisten. Während eine 20 Hz-tACS mit einer Bewegungsverlangsamung assoziiert ist, erhöht eine tACS mit 10 Hz eher die Bewegungsvariabilität. Darüber hinaus legen die signifikanten Korrelationen zwischen der erhöhten Bewegungsvariabilität und der Verminderung der kortikalen Inhibition die Vermutung nahe, dass die Verhaltens Effekte auf einer verminderten kortikalen Hemmung durch die 10 Hz-tACS beruhen. Ferner ergaben sich Hinweise für eine frequenzübergreifende Interaktion der Aktivität im Alpha- und Gamma-Band bei der statischen Bewegungskontrolle. Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine 20 Hz-tACS die MP-Symptomatik bei mäßig betroffenen MP-Patienten weitergehend verschlechtert.

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit gewonnenen Ergebnisse erweitern somit das Verständnis der funktionellen Bedeutung von Alpha- und Beta-Band-Aktivität für die

physiologische Bewegungssteuerung und deren pathologische Veränderungen bei MP. Langfristig könnten diese Befunde zur Entwicklung gezielter therapeutischer Ansätze zur Behandlung pathologisch veränderter oszillatorischer Muster beitragen – wie z.B. einer non-invasiven Stimulationsalternative zur DBS.

Abstract

Synchronous oscillatory activity represents a basic mechanism for the functional communication between and within brain areas. While spectral power yields information on synchronized oscillatory brain activity within local brain areas, corticomuscular coherence (CMC) represents an established measure of functional interaction between cortex and muscle. Alpha (8-12 Hz), beta (13-30 Hz), and gamma (> 30 Hz) band activity plays a key role in a cerebello-thalamo-cortical network subserving motor control. However, the functional relevance of these frequencies is not entirely understood yet. Pathologically increased oscillatory activity has been associated with movement disorders such as Parkinson's disease (PD). PD is characterized by rigidity, tremor, and bradykinesia/akinesia. Moreover, PD patients display neurophysiological changes. Regarding motor cortical excitability a shortening of the cortical silent period (CSP) was observed, reflecting reduced intracortical inhibitory interneuron activity. Besides, PD is associated with pathologically increased oscillatory alpha and beta band activity, decreased gamma band activity, as well as reduced beta and gamma band CMC. PD motor symptoms can be treated by deep brain stimulation (DBS), normalizing pathologically altered oscillations.

Although an increase of pathologically synchronized oscillatory brain activity has been shown in PD, clear evidence for a causal relationship between oscillatory changes and motor impairment is still missing. In order to test this assumption of causality motor control and its underlying neural mechanisms can be investigated through transcranial alternating current stimulation (tACS). TACS allows the modulation of ongoing oscillatory activity in a frequency-specific way. Hence the present thesis aimed at elucidating the functional relevance of alpha and beta band activity for physiological motor control and its pathological alterations in PD. To this end, tACS was applied with a stimulation frequency of 10 and 20 Hz over the primary motor cortex (M1) in healthy subjects as well as in PD patients. Oscillatory activity was measured by means of magnetoencephalography (MEG).

The first study investigated the effect of 10 and 20 Hz tACS on motor functions and motor cortical excitability in healthy subjects. Depending on stimulation frequency differential effects were found. While 10 Hz tACS increased motor variability, 20 Hz tACS led to movement slowing. 10 Hz tACS effects were obtained 30 minutes after stimulation cessation, whereas 20 Hz effects were discernible immediately after

stimulation, only. Solely after 10 Hz tACS behavioural effects were significantly correlated with CSP duration, indicating interference with inhibitory pathways.

In order to clarify the neurophysiological correlates of these findings, the second study analyzed the effect of 10 and 20 Hz tACS on local power and CMC. No frequency-specific modulation of local oscillatory activity or beta band CMC was found. However, low gamma band CMC was reduced during isometric contraction after 10 Hz tACS. Thus, it was shown that tACS effects are not necessarily limited to stimulation frequency. The finding rather points to a cross-frequency interplay between alpha and low gamma band activity, modulating functional interaction between motor cortex and muscle.

A synopsis of the first two studies suggests that healthy subjects displayed a pattern of transient behavioural and neurophysiological alterations after 10 and 20 Hz tACS comparable to findings in PD patients, consisting of movement slowing, reduced CSP duration and gamma band CMC.

The third and fourth study aimed at investigating pathological motor cortical oscillatory activity and its modulation through tACS in PD patients. Previous studies investigating PD motor symptoms mainly focused on advanced PD. Yet, animal studies point to the dynamic nature of oscillatory activity in PD, suggesting that the patterns of oscillatory activity might be subject to change during the course of the illness. Therefore, oscillatory activity at the earliest stages of PD was characterized by the third study. CMC as a measure of the pyramidal systems's integrity was not affected in early PD, whereas beta band activity over M1 was already enhanced. An asymmetry of motor cortical oscillations emerged during the course of the illness which was characterized by increased beta band activity contralateral to isometric contraction. These findings support the hypothesis that the pattern of synchronized oscillatory activity changes with disease severity, while the pyramidal system remains unaffected in early PD. The fourth study addressed the question whether a modulation of altered patterns of oscillatory activity might lead to an aggravation of PD symptoms in moderately impaired PD patients. 10 Hz tACS did not yield any significant effects, while 20 Hz tACS reduced beta band CMC during isometric contraction and decreased amplitude variability in a fast finger tapping task. No significant effects were found in the healthy control group. These findings suggest that at least in moderately impaired PD patients increased beta band activity within

cortico-subcortical networks might play a causal role in eliciting bradykinesia and rigidity.

All in all, differential tACS effects on motor functions, motor cortical excitability and CMC were found depending on stimulation frequency. These findings are consistent with the hypothesis that alpha and beta band oscillations contribute differentially to motor control. 20 Hz tACS was associated with movement slowing, whereas 10 Hz tACS increased motor variability. Besides, significant correlations between increased behavioural variability and reduced cortical inhibition suggest that the behavioural effects following 10 Hz tACS might be due to reduced intracortical inhibition. Furthermore, the present findings point to a cross-frequency interaction between alpha and gamma band activity in steady-state motor control. Additionally, it could be shown that 20 Hz tACS aggravated motor symptoms in moderately impaired PD patients. Taken together, the findings obtained in the present thesis extend the understanding of the functional relevance of alpha and beta band activity for physiological motor control and its pathological alterations in PD. In the long run the findings might contribute to the development of specific treatment approaches for the amelioration of pathologically altered oscillatory activity – such as a non-invasive stimulation alternative to DBS.

1 Einleitung

Das menschliche Gehirn verfügt über bemerkenswerte Informationsverarbeitungskapazitäten. Eine zentrale Grundlage hierfür ist die zeitgenaue funktionelle Kommunikation zwischen verschiedenen Hirnarealen. Synchronisierte oszillatorische Aktivität stellt einen grundlegenden Mechanismus der funktionellen Kommunikation innerhalb und zwischen Hirnregionen dar (Schnitzler & Gross, 2005a; Thut & Miniussi, 2009). Unter neuronalen Oszillationen versteht man periodische Variationen in der Amplitude neuronaler Aktivität. Sie entstehen aufgrund von rhythmischen Veränderungen des neuronalen Entladungsverhaltens über die Zeit und repräsentieren die synchronisierte Aktivität einer großen Anzahl von Nervenzellen (für einen Überblick siehe Buzsáki & Draguhn, 2004; Schnitzler & Gross, 2005a). Man unterscheidet mehrere funktionell relevante Frequenzbänder. So wird die oszillatorische Aktivität üblicherweise in fünf Frequenzbereiche eingeteilt, die mit spezifischen Funktionen in Verbindung gebracht werden: Delta (1-3 Hz), Theta (4-7 Hz), Alpha (8-12 Hz), Beta (13-30 Hz) und Gamma (> 30 Hz). Beispielsweise wurde Alpha-Band-Aktivität ursprünglich als Korrelat inaktiver kortikaler Areale interpretiert (Gastaut, 1952; Salmelin et al., 1995; Sauseng et al., 2009). Aktuelle Daten weisen allerdings darauf hin, dass oszillatorische Aktivität im Alpha-Band eine zentrale Rolle bei der Steuerung des kortikalen Informationsflusses spielt. Alpha-Oszillationen könnten ein neurophysiologisches Korrelat inhibierter kortikaler Areale repräsentieren, Demgegenüber scheint die aktive Informationsverarbeitung mit Gamma-Band-Aktivität im Frequenzbereich zwischen 30 und 100 Hz assoziiert zu sein (Jensen & Mazaheri, 2010).

Im motorischen System sind Alpha-, Beta- und Gamma-Band-Oszillationen von zentraler Bedeutung (Schnitzler & Gross, 2005a). Die genaue funktionelle Rolle dieser Frequenzen für die Bewegungssteuerung im gesunden und pathologisch veränderten motorischen System ist indes noch nicht endgültig verstanden. Erste Befunde weisen auf einen differentiellen Beitrag der einzelnen Frequenzbänder zur Bewegungssteuerung hin: Bei der Alpha-Band-Aktivität scheint es sich um einen neurophysiologischen Marker automatisierter Bewegungssteuerung zu handeln (Pollok et al., 2009), während die Beta-Band-Aktivität mit der Aufrechterhaltung des gegenwärtigen motorischen Status in Verbindung gebracht wird (Engel & Fries, 2010). Gamma-Band-Aktivität soll relevant für die Initiierung von Bewegungen sein und wird demnach als prokinetisch angesehen (Brown, 2003).

Bewegungsstörungen gehen mit pathologischen Veränderungen synchronisierter oszillatorischer Aktivität einher (Hutchison et al., 2004). Ein Beispiel hierfür ist der Morbus Parkinson (MP), welcher durch die Symptomtrias Rigor, Tremor und Bradykinese (Bewegungsverlangsamung) bis hin zur Akinese (Bewegungsarmut) gekennzeichnet ist. Das Auftreten dieser motorischen Symptome wird mit einer pathologischen Zunahme der oszillatorischen Aktivität im Alpha- und Beta-Frequenzband sowie einer Verringerung der Gamma-Band-Aktivität in Verbindung gebracht (Brown, 2003; Schnitzler et al., 2006; Weinberger et al., 2009).

Auch wenn vielfältige Hinweise für die Hypothese vorliegen, dass pathologisch verstärkte Oszillationen mit Bewegungsstörungen einhergehen, fehlt bislang eindeutige Evidenz dafür, dass diese oszillatorischen Veränderungen ursächlich für die Entstehung von Bewegungseinschränkungen sind. Eine Möglichkeit, diese Kausalitätsannahme zu überprüfen, stellt die Modulation zentraler Netzwerke der Bewegungssteuerung bei gesunden Probanden und MP-Patienten mithilfe der transkraniellen Wechselstromstimulation (tACS) dar. Diese Stimulationsmethode erlaubt die frequenzspezifische Modulation oszillatorischer Aktivität. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte die Bedeutung von Alpha- und Beta-Band-Aktivität für die physiologische Bewegungssteuerung und deren pathologische Veränderungen näher charakterisiert werden.

Anhand des Einleitungskapitels soll zunächst die Bedeutung oszillatorischer Aktivität im physiologischen motorischen System erläutert werden. Danach wird der MP als Beispiel für eine Bewegungsstörung mit pathologischen Veränderungen der oszillatorischen Aktivität beschrieben. In einem nächsten Schritt werden non-invasive Verfahren zur Modulation der Hirnaktivität unter besonderer Berücksichtigung der tACS vorgestellt. Schließlich wird die Magnetenzephalographie (MEG) als Methode zur Messung oszillatorischer Aktivität eingeführt und die Fragestellung des vorliegenden Forschungsvorhabens hergeleitet.

1.1 Oszillatorische Aktivität im motorischen System

Das motorische System besteht aus verschiedenen spezialisierten kortikalen und subkortikalen Arealen. Es umfasst den primären sensomotorischen Kortex (S1/M1), supplementär motorische und prämotorische Areale (SMA, PMC), den posterioren

parietalen Kortex (PPC) sowie subkortikale und cerebelläre Strukturen. Die Ausführung von Bewegungen erfordert das zeitgenaue Zusammenspiel dieser Hirnareale. Die funktionelle Interaktion innerhalb dieses kortiko-subkortikalen Netzwerks ist dynamisch und zeigt sich vor allem im Alpha-, Beta- und Gamma-Band (Gross et al., 2002; Brown, 2003; Pollok et al., 2004; Pollok et al., 2005).

In Ruhe finden sich im sensomotorischen System spontane Oszillationen im Alpha- und Beta-Frequenzband (Gastaut, 1952; Kuhlman, 1978; Salmelin & Hari, 1994). Während die Alpha-Komponente dieses Ruhe-Rhythmus, der sogenannte rolandische My-Rhythmus, vornehmlich in S1 entsteht (Gastaut, 1952; Salmelin et al., 1995; Sauseng et al., 2009), wird die Beta-Komponente eher in M1 generiert (Salmelin et al., 1995; Ritter et al., 2009). Dementsprechend wird der Alpha-Ruhe-Rhythmus mit der Verarbeitung sensorischer Informationen in Verbindung gebracht, während der Beta-Rhythmus überwiegend mit der Bewegungssteuerung assoziiert wird. In Bezug auf den Bewegungstypus scheint die Alpha-Band-Aktivität mit der Steuerung einfacher, überlernter Aufgaben assoziiert zu sein (Pollok et al., 2009), während Beta-Band-Aktivität eher der Steuerung komplexerer Bewegungen dienen könnte (Gerloff et al., 1998). Darüber hinaus wird Beta-Band-Aktivität mit der Stabilisierung des aktuellen sensomotorischen Status in Verbindung gebracht (Engel & Fries, 2010). Angenommen wird, dass Aktivität im Beta-Band dann überwiegt, wenn die Aufrechterhaltung des *status quo* erforderlich ist, und abnimmt, wenn eine Veränderung nötig ist. Eine pathologische Verstärkung dieser Aktivität geht mit einer Beeinträchtigung der Initiierung einer Bewegung einher. Dementsprechend wird verstärkte Beta-Band-Aktivität innerhalb des motorischen Systems als antikinetisch angesehen, da sie mit verlangsamten Bewegungen bei Gesunden (Gilbertson et al., 2005) und MP-Patienten (Hammond et al., 2007) einhergeht. Im Gegensatz dazu steigt die Aktivität im Gamma-Band (vor allem zwischen 60 und 90 Hz) in der Basalganglien-Kortex-Schleife während der Bewegung an (Brown, 2003; Muthukumaraswamy, 2010). Diese Daten deuten darauf hin, dass Gamma-Aktivität motorische Prozesse faszilitiert und somit prokinetisch wirkt.

Leistungsspektrum

Die Identifikation oszillatorischer Frequenzkomponenten der Hirnaktivität erfordert die Transformation der Daten von der Zeit- in die Frequenzdomäne. Diese Transformation erfolgt mithilfe der Fast Fourier Transformation (FFT). Die Verteilung der Energie

über die Frequenzen lässt sich anhand des sogenannten Leistungsspektrums (engl. *power*) darstellen. Das Leistungsspektrum liefert Informationen über die Stärke synchronisierter oszillatorischer Aktivität innerhalb lokaler Hirnareale. Im sensorischen System wird die oszillatorische Aktivität durch die Ausführung von Bewegungen moduliert. So ist die Bewegungsausführung mit einer Suppression der motorkortikalen Ruhe-Rhythmen verbunden. Diese Abnahme im Leistungsspektrum deutet auf einen Anstieg lokaler neuronaler Aktivität hin und wird auch als ereigniskorrelierte Desynchronisation (engl. *event related desynchronisation*, ERD) bezeichnet. Ein Anstieg im motorkortikalen Leistungsspektrum nach der Bewegung kennzeichnet hingegen eine Verringerung der neuronalen Aktivität und wird als ereigniskorrelierte Synchronisation (engl. *event related synchronisation*, ERS) bezeichnet (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Die ERS wird als Korrelat kortikaler Deaktivierung/Inhibition gewertet (Pfurtscheller et al., 1996).

Kortikomuskuläre Kohärenz

Die Kohärenz stellt ein Maß für die funktionelle Konnektivität zwischen räumlich getrennten Arealen dar. Sie ist zwischen „0“ (vollständige Unabhängigkeit der Signale) und „1“ (vollständige lineare Abhängigkeit) normiert. Mithilfe der Kohärenz kann die Stärke des linearen Zusammenhangs zwischen verschiedenen zentralen Arealen oder zwischen zentralen und peripheren Signalen quantifiziert werden. Die kortikomuskuläre Kohärenz (engl. *corticomuscular coherence*, CMC) stellt ein etabliertes Maß zur Charakterisierung der funktionalen Konnektivität zwischen M1 und der kontralateralen Muskulatur dar und spiegelt die Integrität des pyramidalen motorischen Systems wider (Hari & Salenius, 1999). Sie repräsentiert die synchronisierte oszillatorische Aktivität kortikospinaler Nervenzellen, die zu den Motoneuronen im Rückenmark übertragen wird (Conway et al., 1995; Baker et al., 1997; Kilner et al., 1999). Die CMC wurde erstmals von Conway et al. (1995) während der Durchführung einer isometrischen Halteaufgabe beschrieben. Hierbei handelt es sich um eine statische Bewegung, bei der der Muskel lediglich seinen Tonus ändert, während die Muskellänge gleich bleibt. Während schwacher bis mäßiger isometrischer Kontraktion tritt die CMC vor allem im Beta-Frequenzband auf (Conway et al., 1995; Salenius et al., 1997; Halliday et al., 1998; Hari & Salenius, 1999; Jabre & Salzsieder, 1999; Kilner et al., 1999; Brown, 2000; Gross et al., 2000; Kilner et al., 2000; Mima et al., 2000; Kristeva-Feige et al., 2002; Salenius & Hari,

2003; Riddle & Baker, 2006; Baker, 2007; Kristeva et al., 2007; Witte et al., 2007). Vereinzelt wurde die CMC während der isometrischen Kontraktion auch im Gamma-Band berichtet, vor allem bei einer starken Kontraktion (Salenius et al., 1997; Brown, 2000; Gross et al., 2005).

Überwiegend wird die Gamma-Band-CMC jedoch mit der Kontrolle dynamischer Bewegungen in Verbindung gebracht (Brown & Marsden, 1998; Marsden et al., 2000; Schoffelen et al., 2005; Omlor et al., 2007; Chakarov et al., 2009), wobei unterschiedliche Frequenzbereiche die Anforderungen verschiedener Aufgaben reflektieren. So fand sich die CMC im hohen Gamma-Band (61-100 Hz) beispielsweise während der Ausführung phasischer Bewegungen (Marsden et al., 2000), während die Bewegungsvorbereitung in einer Reaktionszeitaufgabe mit einer Erhöhung der CMC im niedrigen Gamma-Band (40-70 Hz) einherging.

Zusammenfassend scheint die Beta-Band-CMC der effektiven kortikospinalen Interaktion während der statischen Bewegungssteuerung zu dienen (Kristeva et al., 2007), während die Gamma-Band-CMC eher bei dynamischen/komplexeren Aufgaben auftritt, die mit einer erhöhten Kontrolle verbunden sind, z.B. durch erhöhte Aufmerksamkeit (Brown, 2000).

1.2 Morbus Parkinson

Die funktionelle Bedeutung von Alpha-, Beta- und Gamma-Band-Oszillationen für die Bewegungssteuerung wird durch Befunde zu pathologischen Veränderungen oszillatorischer Aktivität bei Bewegungsstörungen wie dem MP unterstrichen (Brown, 2003; Schnitzler et al., 2006; Weinberger et al., 2009). Beim MP handelt es sich um eine progrediente neurodegenerative Erkrankung des Erwachsenenalters, die mit dem Untergang dopaminergener Neurone in der *substantia nigra pars compacta* einhergeht. Die Erkrankung ist durch die Symptomtrias Rigor, Tremor und Bewegungsverlangsamung (Bradykinese)/Bewegungsarmut (Akinese) gekennzeichnet und wird entsprechend der vorherrschenden Symptomatik in einen tremordominanten und einen akinetisch-rigiden Subtypus unterteilt. Der Schweregrad der Erkrankung wird in der Regel anhand des Hoehn und Yahr-Stadiums (Hoehn & Yahr, 1967) von I bis V quantifiziert (siehe Tabelle 1).

Stadium	Symptomatik
I	einseitig betroffen
II	beidseitig betroffen
III	leichte bis mäßige Einschränkung
IV	schwere Behinderung
V	rollstuhlpflichtig oder bettlägerig

Tabelle 1: Hoehn und Yahr-Klassifikation des MP.

Therapie des MP

In Bezug auf die Therapie des MP lassen sich medikamentöse und operative Behandlungsstrategien unterscheiden. Im Rahmen der medikamentösen Therapie wird die MP-Erkrankung mit der Gabe dopaminergener Medikation behandelt, um den Dopamin-Spiegel im Gehirn zu erhöhen. Hierzu wird der Dopamin-Vorläufer L-Dopa eingesetzt, der im Gegensatz zum Dopamin die Blut-Hirn-Schranke passieren kann. Da die langjährige Gabe von L-Dopa allerdings zu unwillkürlichen Bewegungen, sogenannten Dyskinesien, führen und mit erheblichen Wirkungsfluktuationen verbunden sein kann, wird heute vor allem bei jungen Patienten die Gabe von Dopaminagonisten präferiert, die die Wirkung des Dopamins auf Rezeptorebene nachahmen. In Fällen, in denen die medikamentöse Behandlung der Erkrankung ausgeschöpft ist, oder beim Auftreten medikamentöser Wirkungsfluktuationen kommt das neurochirurgische Verfahren der Tiefenhirnstimulation (engl. *deep brain stimulation*, DBS) zur Anwendung. Obgleich die genaue Wirkungsweise der DBS bisher noch nicht geklärt ist, handelt es sich um eine etablierte Methode zur Behandlung der MP-Symptome (Krack et al., 2003; Deuschl et al., 2006). Hierbei werden Elektroden in den *nucleus subthalamicus* (STN) implantiert. Die kontinuierliche hochfrequente Stimulation im Bereich von 130 Hz führt zu einer Normalisierung pathologisch veränderter Oszillationen (Deuschl et al., 2006).

Motorische Beeinträchtigungen im Rahmen des MP

Die klinische Einschätzung der motorischen MP-Symptomatik wird üblicherweise standardisiert mithilfe des motorischen Teils der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) vorgenommen (Fahn & Elton, 1987). Die Beurteilung der

Bradykinese erfolgt z.B. anhand des *Fast Finger Tappings*. Daumen und Zeigefinger werden hierbei ausgestreckt so schnell wie möglich aufeinander zu und voneinander weg bewegt, wobei auf die Aufrechterhaltung einer maximalen Bewegungsamplitude geachtet wird (vgl. Abbildung 1A). Darüber hinaus wird die gleichmäßige und korrekte Durchführung der Diadochokinese, d.h. der Ausführung rasch aufeinanderfolgender Ein- und Auswärtsdrehungen (Pronation und Supination) der Hand (Abbildung 1B), bewertet.

A) *Fast Finger Tapping* B) Diadochokinese

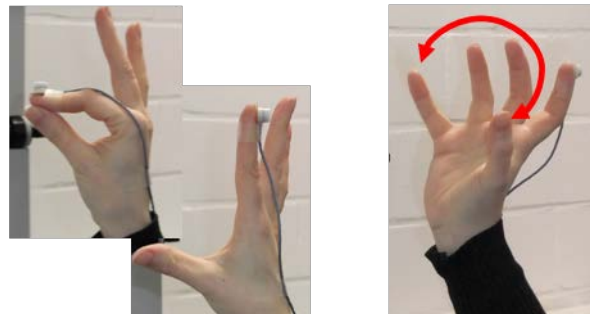


Abbildung 1: Aufgaben zur Untersuchung der motorischen Funktionen. A) *Fast Finger Tapping* als Beispiel für eine distale Bewegung. B) Diadochokinese als Beispiel für eine proximale Bewegung. (Im Bild ebenfalls dargestellt sind am Zeigefinger befestigte Marker zur dreidimensionalen Bewegungsmessung mittels Zebris-System (Zebris, Isny, Deutschland)).

Beim *Fast Finger Tapping* handelt es sich um eine distale Bewegung – also eine vom Körperzentrum entfernte Bewegung. Die Diadochokinese stellt hingegen eine proximale Bewegung dar, die näher zum Körperzentrum verläuft. Distale und proximale Bewegungen sprechen unterschiedlich auf therapeutische Interventionen zur Reduzierung der MP-Symptomatik an (Timmermann et al., 2008). So hat die medikamentöse Behandlung mit L-Dopa einen größeren Effekt auf die distalen Fingerbewegungen, während die proximale Diadochokinese eher auf die Tiefenhirnstimulation des STN anspricht. Dieser Befund weist darauf hin, dass distale und proximale Bewegungen möglicherweise unterschiedliche zentrale Verarbeitungsprozesse reflektieren.

Im Gegensatz zu dynamischen Bewegungen wie dem *Fast Finger Tapping* und der Diadochokinese, bei denen es zu Positionsänderungen kommt, wird bei statischen Bewegungsaufgaben, wie z.B. einer isometrischen Kontraktion, eine Position gehalten.

ten. Auch hier weisen MP-Patienten Auffälligkeiten auf. So ist bei MP-Patienten im medikamentösen OFF eine verringerte CMC-Amplitude zu beobachten (Salenius et al., 2002).

Hinsichtlich der zeitgenauen Bewegungssteuerung finden sich bei MP-Patienten ebenfalls Veränderungen. Diese zeigen sich z.B. bei einer akustischen Synchronisations-/Kontinuationsaufgabe. Hierbei führt die Versuchsperson in der Synchronisationsphase gleichmäßige Fingerbewegungen (*Taps*) in einem durch ein akustisches Führungssignal vorgegebenen isochronen Rhythmus aus. In der anschließenden Kontinuationsphase wird der Bewegungsrhythmus nach Wegfall des Führungssignals fortgesetzt. Mithilfe der Synchronisationsaufgabe lässt sich die Bewegungssteuerung in Referenz zu einem externen Taktgeber untersuchen, während die Kontinuationsaufgabe Aufschluss über die Bewegungssteuerung in Referenz zu einem intern generierten Signal gibt. In Bezug auf die Synchronisationsaufgabe ist bei MP-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine erhöhte Variabilität bei der Aufgabenausführung berichtet worden (Freeman et al., 1993; Elsinger et al., 2003). Bei der Kontinuation zeigen MP-Patienten eine reduzierte Genauigkeit im Sinne eines verkürzten Bewegungsintervalls (Ivry & Keele, 1989; Freeman et al., 1993; Harrington & Haaland, 1998; Elsinger et al., 2003).

Festhalten lässt sich, dass MP-Patienten vielfältige Beeinträchtigungen der motorischen Funktionen aufweisen. Hiervon sind Geschwindigkeit und Genauigkeit der Bewegung ebenso betroffen wie verschiedene Bewegungsformen, z.B. proximale vs. distale oder dynamische vs. statische Bewegungen. Parallel zu diesen Veränderungen auf Verhaltensebene kommt es beim MP zu pathologisch verstärkten Oszillationen im Alpha- und Beta-Band sowie zu einer Abnahme im Gamma-Band (Schnitzler & Gross, 2005a). Während eine hochfrequente DBS mit 130 Hz erfolgreich zur Reduktion der motorischen Symptome eingesetzt wird, führte eine niedrigfrequente DBS mit 10 und 20 Hz zu einer Verschlechterung der MP-Symptomatik, insbesondere zu einer verstärkten Bradykinese/Akinese (Timmermann et al., 2004b; Fogelson et al., 2005; Chen et al., 2007; Eusebio et al., 2008). Dies legt die Vermutung nahe, dass Veränderungen oszillatorischer Muster kausal für die Veränderungen der Beweglichkeit sind.

Pathologische Veränderungen oszillatorischer Muster bei Morbus Parkinson

Der MP ist mit pathologischen Veränderungen der oszillatorischen Synchronisation assoziiert (Volkman et al., 1996; Brown, 2003; Timmermann et al., 2004a; Schnitzler et al., 2006; Weinberger et al., 2009). Während die Tremor-Symptomatik eher mit erhöhter Alpha-Band-Synchronisation im Zusammenhang zu stehen scheint (Volkman et al., 1996), werden vor allem Symptome der Bewegungsverlangsamung (Bradykinese/Akinese und Rigidität) mit erhöhter oszillatorischer Beta-Band-Synchronisation innerhalb des STN in Verbindung gebracht (Jenkinson & Brown, 2011). Insbesondere ist bei MP-Patienten ohne Medikation die synchronisierte Aktivität im Beta-Frequenzband in der Basalganglienschleife pathologisch erhöht (Foffani et al., 2005; Kühn et al., 2006; Weinberger et al., 2006). Die funktionelle Kopplung zwischen Motorkortex und peripheren Muskeln ist beim MP ebenfalls verändert. So zeigt sich bei MP-Patienten im medikamentösen OFF eine Reduktion der Beta- und Gamma-Band-CMC (Salenius et al., 2002). Allerdings wurden die meisten Studien zur Erforschung des MP an Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien durchgeführt. Daher sind die Entwicklung der Veränderungen oszillatorischer Muster im frühen Krankheitsverlauf und deren Bedeutung für das Auftreten motorischer Beeinträchtigungen noch nicht eindeutig geklärt. Interessanterweise geht sowohl die medikamentöse Behandlung als auch die DBS mit einer Normalisierung dieser pathologischen Veränderungen einher.

1.3 Non-invasive Methoden zur Modulation neuronaler Aktivität

Neben invasiven Methoden wie die zur Behandlung des MP genutzte DBS stehen auch verschiedene non-invasive Verfahren zur Modulation neuronaler Aktivität zur Verfügung. Diese werden teilweise bereits klinisch eingesetzt und sind für die neurowissenschaftliche Forschung von besonderem Interesse. Hierzu zählen die transkranielle Magnetstimulation (TMS) und die transkranielle Elektrostimulation (TES). Mithilfe dieser Stimulationsmethoden ist es möglich, die Erregbarkeit fokaler Hirnareale zu modulieren, um deren Relevanz für kognitive Prozesse oder motorische Fertigkeiten genauer zu charakterisieren. Diese Verfahren erlauben es, Kausalbeziehungen zwischen Hirnregionen und ihren Funktionen herzustellen.

Transkranielle Magnetstimulation

Die transkranielle Magnetstimulation wurde erstmals von Barker et al. (1985) beschrieben. Nach dem physikalischen Prinzip der elektromagnetischen Induktion bewirkt diese Methode die Depolarisation von Neuronen und damit die Auslösung von Aktionspotentialen durch ein zeitlich veränderliches Magnetfeld, das einen elektrischen Stromfluss im Hirngewebe auslöst. Mithilfe der TMS können Untersuchungen der kortikalen Exzitabilität und Konnektivität durchgeführt werden (Kaelin-Lang, 2007). Hierbei stellt die Auslösung und Ableitung eines motorisch evozierten Potentials (MEP, siehe Abbildung 2) das häufigste Anwendungsbeispiel der TMS dar (Rossini et al., 1994; Rothwell et al., 1999).

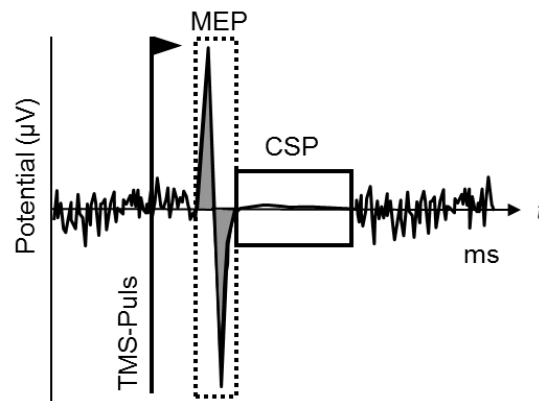


Abbildung 2: MEP und CSP. Nach Gabe des TMS-Pulses kommt es mit einer Latenz von wenigen Millisekunden zu einer maximalen positiven und negativen Deflexion des EMG-Signals (MEP), der die Phase der CSP folgt, in der der Muskel nicht erregt werden kann.

Ein MEP ist definiert als die elektromyographische Summenantwort eines peripheren Muskels, die durch die TMS des M1 ausgelöst wird (Rothwell et al., 1999). Die Auswertung des MEPs anhand verschiedener Kennwerte wie z.B. Latenz, Dauer oder Amplitude liefert Maße für die kortikale Exzitabilität. So gibt die mittlere MEP-Amplitude Aufschluss über die kortikomuskuläre Erregbarkeit (Kaelin-Lang, 2007). Auch zur Untersuchung der kortikalen Hemmung stehen TMS-Kennwerte zur Verfügung. Ein Beispiel hierfür ist die sogenannte kortikale Innervationsstille (engl.: *cortical silent period*, CSP; siehe Abbildung 2). Hierunter versteht man die durch die TMS des kontralateralen motorischen Kortex induzierte Verringerung der EMG-Aktivität eines tonisch aktivierten Muskels (Orth & Benecke, 2007). In dieser Phase

kann der Muskel nicht erregt werden, d.h. es ist nicht möglich, ein weiteres MEP auszulösen. Die Dauer der CSP bemisst sich üblicherweise vom Ende des MEPs bis zum Wiederauftreten eines kontinuierlichen EMG-Signals. Je nach untersuchtem Muskel beträgt sie 40-300 ms. Die CSP stellt ein etabliertes Maß zur Einschätzung der überwiegend über GABA_B- (Gamma-Amino-Buttersäure-) Rezeptoren vermittelten intrakortikalen Inhibition dar (Siebner et al., 1998; Werhahn et al., 1999), die am ehesten über eine Minderung der kortikalen Aktivität durch pyramidale Netzwerkpfade vermittelt wird (Davey et al., 1994; Schnitzler & Benecke, 1994). Eine Verkürzung der CSP deutet auf eine Reduktion kortikaler Inhibition hin (z.B. Davey et al., 1994; Hoshiyama & Kakigi, 1999).

Auffälligkeiten der CSP finden sich bei verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern. Beispielsweise zeigt sich bei MP-Patienten im medikamentösen OFF eine verkürzte CSP, die sich unter medikamentöser Behandlung wieder normalisiert. Vermutet wird, dass die verringerte CSP eine reduzierte Aktivierung inhibitorischer Interneurone widerspiegelt (Priori et al., 1994).

Transkranielle Elektrostimulation

Die transkranielle Gleichstromstimulation (engl. *transcranial direct current stimulation*, tDCS) und die transkranielle Wechselstromstimulation (engl. *transcranial alternating current stimulation*, tACS) stellen zwei Varianten der TES dar. Bei der tDCS handelt es sich um ein Stimulationsverfahren, in dessen Rahmen keine Aktionspotentiale ausgelöst werden, sondern lediglich die Exzitabilität von Neuronenpopulationen moduliert wird (Nitsche & Paulus, 2007). Von einer transkraniellen Stromstimulation mit einer Dauer von maximal zwanzig Minuten und einer Intensität von maximal 2 mA geht experimentellen Studien zufolge keine gesundheitliche Gefahr für die Probanden aus (Nitsche et al., 2003a; Iyer et al., 2005). Eine anodale Stimulation führt zu einer Erhöhung, eine kathodale Stimulation zu einer Reduktion der kortikalen Exzitabilität. Je nach Dauer und Polarität der Stimulation können die Effekte der tDCS für einen Zeitraum von Minuten bis Stunden nach der Stimulation anhalten (Nitsche & Paulus, 2000, 2001; Nitsche et al., 2003b). Studien deuten darauf hin, dass sich die Dauer der Stimulationseffekte durch eine wiederholte tDCS verlängern lässt (Antal et al., 2010; Monte-Silva et al., in press).

Die Methode der tACS wurde zuerst von Antal et al. (2008) als potentielles Instrument für die grundlagenwissenschaftliche und klinische Forschung eingeführt. Die tACS bietet die Möglichkeit, non-invasiv oszillatorische Aktivität zu modulieren. Mithilfe auf der Kopfhaut befestigter Schwammelektroden wird hierbei für mehrere Minuten ein schwacher Wechselstrom appliziert (Abbildung 3).

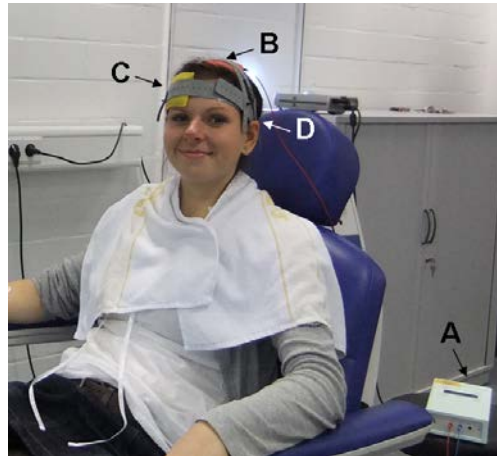


Abbildung 3: TACS-Versuchsaufbau. A) AC-Stimulator. B) Stimulationselektrode. C) Referenz. D) Gummiband-Fixierung.

Im Gegensatz zur tDCS wirkt die tACS nicht durch eine Polarisierung des Gewebes, sondern über die Induktion einer rhythmischen Stimulation, die die endogene oszillatorische Aktivität synchronisiert und verstärkt (engl. *entrain*, Zaehle et al., 2010). Die tACS wirkt somit durch die Interaktion mit bereits bestehenden Oszillationen. Allerdings sind die genauen Wirkmechanismen der tACS auf neuronaler Ebene bisher noch nicht vollständig verstanden (Zaghi et al., 2010a). Denkbar erscheinen Resonanz-ähnliche Wirkungen sowohl auf die neuronalen Membranpotentiale als auch auf das neuronale Netzwerk der stimulierten Hirnregion. Die Effekte von Wechselstrom auf das neuronale Membranpotential wurden in tierexperimentellen Studien untersucht (Deans et al., 2007; Fröhlich & McCormick, 2010; Reato et al., 2010). Hier konnte gezeigt werden, dass sinusoidaler Wechselstrom mit Frequenzen zwischen 10 und 100 Hz sinusoidale Fluktuation des Membranpotentials in den entsprechenden Frequenzen hervorrief (Deans et al., 2007). Im Rahmen der Untersuchung von tACS-Effekten beim Menschen erklärten Zaehle et al. (2010) die Stimulationseffekte mit dem Prinzip der stochastischen Resonanz (siehe Abbildung 4, Hänggi, 2002). So bewirkt die tACS, dass das

Membranpotential vom Ruhepotential zu einem Zustand stärkerer Depolarisation bzw. Hyperpolarisation oszilliert. In Phasen der Depolarisation erhöht die Stimulation die Wahrscheinlichkeit der Auslösung eines Aktionspotentials.

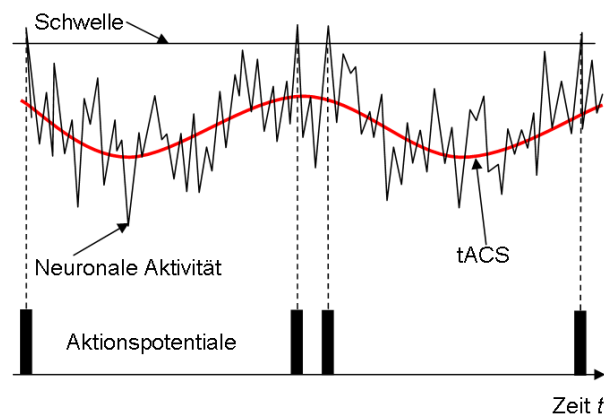


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Prinzips der stochastischen Resonanz. Die sinusoidale AC-Stimulation (rot) verläuft unterhalb der Schwelle zur Auslösung von Aktionspotentialen (Balken). Die Wahrscheinlichkeit der Schwellenüberschreitung ist abhängig vom Verlauf der tACS. Sie ist am höchsten im Bereich der Kurvenmaxima. (Abbildung modifiziert nach Hänggi, 2002).

Die Effekte der tACS sind nicht allein auf die Phase der Stimulation beschränkt, sondern persistieren in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer über die Stimulation hinaus. Es wird angenommen, dass diese Nacheffekte auf Veränderungen der synaptischen Plastizität zurückzuführen sind. So konnte im Rahmen einer Simulation eines neuronalen Netzwerks gezeigt werden, dass eine repetitive elektrische Stimulation selektiv diejenigen synaptischen Verbindungen innerhalb eines neuronalen Netzwerks mit einer ähnlichen Resonanzfrequenz stärkt, während Synapsen in Netzwerken mit anderen Resonanzfrequenzen geschwächt werden (Zaehle et al., 2010).

Angesichts der Möglichkeit, oscillatorische Hirnaktivität mithilfe der tACS frequenzspezifisch zu modulieren, kommt auch eine klinische Nutzung dieses Verfahrens in Betracht. Schließlich spielen pathologische Veränderungen synchronisierter oscillatorischer Aktivität nicht nur bei MP, sondern bei Bewegungsstörungen im Allgemeinen (Hutchison et al., 2004) sowie bei verschiedenen anderen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen wie Epilepsie (Traub, 2003), Schizophrenie (van der Stelt et al., 2004) und Alzheimer-Demenz (Jeong, 2004) eine Rolle. Eine erste

Fallstudie demonstriert den potentiellen therapeutischen Nutzen der tACS bei der Behandlung der ideopathischen cervikalen Dystonie (Angelakis et al., 2013). Hierbei handelt es sich um eine Bewegungsstörung der Halsmuskulatur, die häufig mit starken Schmerzen einhergeht. Eine bilateral über M1 applizierte 15 Hz-tACS führte sowohl unmittelbar als auch bei kumulativer Anwendung zur Reduktion sowohl der motorischen als auch der Schmerz-Symptomatik, die noch 30 Tage nach Stimulation nachweisbar war.

Neben ihrem klinischen Potential stellt die tACS eine vielversprechende neurowissenschaftliche Methode zur Untersuchung der funktionellen Bedeutung oszillatorischer Aktivität in verschiedenen Frequenzbändern dar. Der Effekt der tACS auf die motorkortikale Exzitabilität wurde bereits im Rahmen mehrerer Studien gezeigt. Ein Anstieg wurde im Zusammenhang mit verschiedenen Stimulationsfrequenzen von Theta- und Beta-Band-Stimulation (Schutter & Hortensius, 2011) über Ripple-Frequenzen (140 und 250 Hz, Moliadze et al., 2010) bis hin zu 1, 2 und 5 kHz (Chaieb et al., 2011) berichtet. Darüber hinaus fanden sich inhibitorische Effekte einer 15 Hz-tACS auf die motorkortikale Exzitabilität (Zaghi et al., 2010b). Diese Daten deuten darauf hin, dass in Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz unterschiedliche Effekte der tACS auf die motorkortikale Exzitabilität hervorgerufen werden können. Analog zeigen sich in Abhängigkeit von der tACS-Frequenz unterschiedliche Verhaltenseffekte. So wurde eine Verbesserung des impliziten motorischen Lernens durch 10 Hz-tACS gezeigt (Antal et al., 2008). Im Gegensatz zu diesem förderlichen tACS-Effekt fand sich in einer weiteren Studie eine Verlangsamung von Willkürbewegungen während einer 20 Hz-tACS (Pogosyan et al., 2009).

1.4 Magnetenzephalographie

Hinsichtlich der verschiedenen Verfahren funktioneller Bildgebung unterscheidet man zwischen neurovaskulär und neurophysiologisch basierten Verfahren. Neurovaskulär basierte Methoden messen die Hirnaktivität indirekt aufgrund von Veränderungen der Durchblutung bzw. des Hirnstoffwechsels. Zu diesen Verfahren zählen die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT). Die neurophysiologisch basierten Methoden wie die Elektroenzephalographie (EEG) und

die der Magnetenzephalographie (MEG) erlauben demgegenüber die direkte Messung elektrischer Aktivität von Neuronenpopulationen. Die MEG (für eine Einführung siehe Hämäläinen et al., 1993; Hari, 2005) misst kleinste Magnetfeldänderungen im Intensitätsbereich von 10^{-15} Tesla (Femto-Tesla), die orthogonal zu den zellulären Ionenströmen von Neuronen entstehen. Die Stärke des magnetischen Feldes des Gehirns ist um ein Vielfaches geringer als die der umgebenden magnetischen Felder. Beispielsweise beträgt die Stärke des Laborrauschens 10^{-7} Tesla. Daher werden MEG-Messungen in einem magnetisch abgeschirmten Raum (engl. *magnetically shielded room*, MSR) durchgeführt. Die Messung von Magnetfeldänderungen erfolgt mithilfe hochempfindlicher Sensoren (engl. *superconducting quantum interference devices*, SQUIDs), die in modernen Ganzkopf-MEG-Systemen helmartig angeordnet sind (Schnitzler & Gross, 2005a). Abbildung 5 stellt schematisch ein MEG-Ganzkopf-System dar.

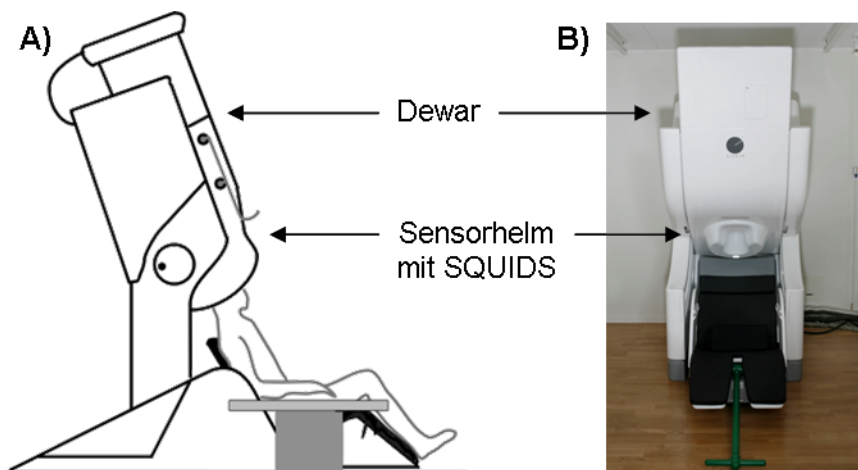


Abbildung 5: A) Das MEG-System. Die Sensoren zur Messung der Magnetfeldänderungen des Gehirns (SQUIDs) befinden sich im helmartig geformten Dewar, unter dem die Versuchspersonen Platz nehmen (Abbildung modifiziert nach Schnitzler & Gross, 2005b). **B) Frontale Aufsicht auf das 306-Kanal-Ganzkopf-MEG** (Elekta Oy, Helsinki, Finnland) der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, das zur Datenerhebung im Rahmen der vorliegenden Arbeit genutzt wurde.

Es lassen sich zwei Arten von Sensoren unterscheiden (vgl. Abbildung 6). Magnetometer messen das absolute Magnetfeld. Sie bestehen aus einer Spule und sind sensitiv für die Aktivität entfernterer, z.B. dienzephaler Quellen (Abbildung 6A). Demgegenüber messen Gradiometer Magnetfeldänderungen. Sie bestehen aus mehreren Spulen und weisen eine bessere räumliche Auflösung auf. Axiale Gradio-

meter bestehen aus zwei übereinander angeordneten Spulen mit entgegengesetzter Windungsrichtung und detektieren die größten Signale konzentrisch in der Umgebung der Quelle (Abbildung 6B). Bei planaren Gradiometern handelt es sich um achtförmige Spulen, die besonders sensitiv für Quellen sind, die direkt unter ihnen liegen (Abbildung 6C).

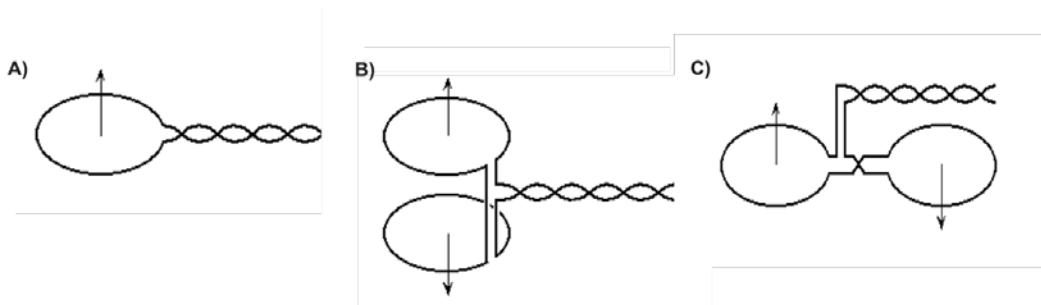


Abbildung 6: Schematische Darstellung der MEG-Sensortypen. A) Magnetometer. B) Axialer Gradiometer. C) Planarer Gradiometer.

Die Messung oszillatorischer Hirnaktivität erfordert eine hohe zeitliche Auflösung im Millisekundenbereich. Aus diesem Grund sind die neurophysiologisch basierten Methoden infolge ihrer hohen zeitlichen Auflösung den neurovaskulär basierten Verfahren vorzuziehen. Ein Vorteil der MEG gegenüber der EEG ist ihre deutlich bessere räumliche Auflösung, die auf kortikaler Ebene im Bereich von 5 mm liegt. Die Lokalisationsgenauigkeit nimmt in tieferen Gehirnstrukturen allerdings deutlich ab (Lounasmaa et al., 1996; Hari & Salenius, 1999; Schnitzler & Gross, 2005a). In Kombination mit individuellen MRT-Aufnahmen können mit der MEG die Generatoren oszillatorischer Hirnaktivität relativ genau lokalisiert werden.

Für die drei MEG-Studien (Experimente 2 bis 4) der vorliegenden Arbeit wurde das 306-Kanal-Ganzkopf-MEG-System (Elekta Oy, Helsinki, Finnland) der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (siehe Abbildung 5 B) verwendet, das über 102 Magnetometer und 204 planare Gradiometer verfügt. Wegen ihrer höheren räumlichen Auflösung bezog sich die Datenauswertung ausschließlich auf die Gradiometer.

1.5 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie ist die Untersuchung der Bedeutung unterschiedlicher Oszillationen sowohl für die Steuerung von Willkürbewegungen als auch für die Entstehung von Bewegungsstörungen am Beispiel des MP.

Die einleitend vorgestellten Daten zeigen die Relevanz der Alpha- und Beta-Band-Oszillationen sowohl für die physiologischen Mechanismen der Bewegungssteuerung als auch für deren pathologische Veränderungen bei MP. Die non-invasive Stimulationsmethode der tACS erlaubt, Kausalbeziehungen zwischen oszillatorischer Aktivität und Veränderungen der Bewegungssteuerung auf der Verhaltens- und der neurophysiologischen Ebene herzustellen. Aus diesem Grund wurden die Stimulationsfrequenzen von 10 und 20 Hz gewählt. Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung von Stimulationseffekten, die den Zeitraum der Stimulation überdauern. Im Gegensatz zur Mehrzahl der bisherigen Studien, die tACS-Effekte *während* der Applikation der Stimulation untersuchten, beschäftigt sich die vorliegende Arbeit also ausschließlich mit den *Nacheffekten* der tACS. Nacheffekte sind angesichts einer langfristigen klinischen Anwendung der tACS von besonderer Bedeutung, da sie die Auswirkungen der tACS auf die neuronale Plastizität widerspiegeln.

Die vorliegende Arbeit dient der vergleichenden Untersuchung der Wirkung der tACS auf die physiologische und die pathologisch veränderte Bewegungssteuerung. Unter der Annahme, dass die pathologische Verstärkung physiologischer oszillatorischer Aktivität zur Beeinträchtigung der motorischen Funktionen führt, befasst sich der erste Teil der Arbeit mit den Nacheffekten einer 10 und 20 Hz-tACS auf die physiologische Bewegungssteuerung bei gesunden Probanden. In diesem Zusammenhang soll geklärt werden, ob durch die Stimulation bei gesunden Probanden vorübergehende Veränderungen induziert werden können, die mit den bekannten Veränderungen bei MP-Patienten vergleichbar sind. Daher erfolgte die Untersuchung der tACS-Effekte auf der Verhaltensebene anhand von motorischen Aufgaben, bei denen MP-Patienten charakteristische Beeinträchtigungen aufweisen (siehe Kapitel 1.2). Hintergrund hierfür ist die Annahme, dass eine 10 und 20 Hz-tACS oszillatorische Aktivität in der Stimulationsfrequenz verstärkt, also in Frequenzbändern, deren pathologisch erhöhte Synchronisation mit der Entstehung von MP-Symptomen assoziiert wird. Hypothesiert wird in diesem Zusammenhang, dass die tACS bei gesunden Probanden vorübergehende Veränderungen der mo-

torischen Funktionen, der motorkortikalen Exzitabilität und der oszillatorischen Aktivität auslöst, die mit den Befunden bei MP-Patienten vergleichbar sind. Der zweite Teil untersucht die pathologisch veränderte oszillatorische Aktivität des motorischen Systems und ihre Modulierung durch tACS bei MP. Angenommen wird, dass eine Verstärkung der bereits veränderten oszillatorischen Aktivität bei MP-Patienten zu einer weiteren Verschlechterung der MP-Symptomatik führt. Zentral ist hierbei die Frage, ob 10 und 20 Hz-tACS differentielle Effekte sowohl auf der Verhaltens- als auch auf der neurophysiologischen Ebene nach sich ziehen.

Insgesamt ergeben sich die folgenden aufeinander aufbauenden Fragestellungen:

- (i) Hat die Stimulationsfrequenz (10 Hz vs. 20 Hz) differentielle Auswirkungen auf die motorischen Funktionen und die motorkortikale Exzitabilität bei gesunden Probanden? Wie lange dauern die Effekte der Stimulation an (Experiment 1)?
- (ii) Welchen Effekt hat die 10 bzw. 20 Hz-tACS auf motorkortikale Oszillationen bei gesunden Probanden (Experiment 2)?
- (iii) Welche Veränderungen motorkortikaler Oszillationen treten bereits im Frühstadium von MP auf (Experiment 3)?
- (iv) Welchen Effekt hat die 10 bzw. 20 Hz-tACS auf motorkortikale Oszillationen und die Bewegungsausführung bei MP-Patienten (Experiment 4)?

2 Modulation zentraler Netzwerke der physiologischen Bewegungssteuerung durch tACS

Gegenstand des ersten Teils der Arbeit war die Modulation zentraler Netzwerke der Bewegungssteuerung bei Gesunden durch tACS. Die erste Studie untersuchte die Effekte einer 10 und 20 Hz-tACS auf die Bewegungsausführung und die motorkortikale Exzitabilität und deren zeitlichen Verlauf. Im zweiten Experiment wurde der Frage nachgegangen, welche Veränderungen sich auf der Ebene der motorkortikalen Oszillationen und der CMC als Maß für die funktionelle Interaktion zwischen Kortex und peripherem Muskel nach 10 und 20 Hz-tACS zeigen.

2.1 Experiment 1: Modulation motorischer Funktionen und motorischer Exzitabilität durch tACS

Das erste Experiment dieser Versuchsreihe diente der Untersuchung der Modulation motorischer Funktionen und der motorkortikalen Aktivität durch 10 und 20 Hz-tACS bei gesunden Probanden. Synchronisierte oszillatorische Aktivität im Alpha- und Beta-Frequenzband stellt einen grundlegenden Mechanismus der funktionellen Kommunikation innerhalb eines cerebello-thalamo-cortikalen Netzwerks der Bewegungssteuerung dar (Gross et al., 2002; Pollok et al., 2004; Pollok et al., 2005).

Alpha-Band-Oszillationen könnten ein neurophysiologisches Korrelat inhibierter kortikaler Areale repräsentieren (Jensen & Mazaheri, 2010). Beta-Band-Aktivität wird hingegen mit der Stabilisierung des aktuellen sensomotorischen *status quo* assoziiert (Engel & Fries, 2010). Hinsichtlich des Bewegungstypus scheint Beta-Band-Aktivität der Steuerung komplexerer Bewegungen zu dienen (Gerloff et al., 1998), während es sich bei der funktionellen Interaktion im Alpha-Band eher um einen neurophysiologischen Marker automatisierter Bewegungssteuerung handeln könnte (Pollok et al., 2009). Diese Befunde weisen darauf hin, dass verschiedene Frequenzbänder über eine unterschiedliche Bedeutung für die Bewegungssteuerung verfügen. Die tACS bietet die Möglichkeit, non-invasiv oszillatorische Aktivität zu modulieren (Zaehle et al., 2010). Stimulationseffekte auf die motorkortikale Exzitabilität wurden bereits mehrfach berichtet. So erhöhte etwa eine Stimulation im Theta- und Beta-Band die Exzitabilität (Schutter & Hortensius, 2011), während eine 15 Hz-tACS inhibitorisch wirkte (Zaghi et al., 2010b). Auf der Verhaltensebene

konnte eine Verbesserung des impliziten motorischen Lernens durch 10 Hz-tACS gezeigt werden (Antal et al., 2008). Demgegenüber führte 20 Hz-tACS zu einer Verlangsamung willkürlicher Bewegungen in einem Reaktionszeitparadigma (Pogosyan et al., 2009). Die vorliegende Studie sollte erstmals den Effekt verschiedener tACS-Stimulationfrequenzen (d.h. 10 und 20 Hz) auf ein und dieselbe motorische Aufgabe untersuchen und zugleich den Zusammenhang von Verhaltens- effekten und Veränderungen der motorkortikalen Exzitabilität erfassen. Zur Untersuchung der motorischen Funktionen wurden eine *Fast Finger Tapping*-Aufgabe und ein akustisches Synchronisations-Kontinuations-Paradigma gewählt, um die tACS-Nacheffekte auf Bewegungsgeschwindigkeit und -genauigkeit zu charakterisieren. Der Schwerpunkt der Studie lag hierbei auf der Untersuchung der Stimulations-Nacheffekte und deren Dauer. Ausgehend von den Vorbefunden wurden differenzielle Nacheffekte der 10 und 20 Hz-tACS auf die Bewegungsausführung und die motorkortikale Exzitabilität erwartet.

2.1.1 Methode

Bei 15 rechtshändigen Probanden (8 männlich) wurden die motorischen Funktionen mithilfe einer *Fast Finger Tapping*-Aufgabe und einer Synchronisations-Kontinuations-Aufgabe der rechten Hand vor (prä-tACS) und an drei Messzeitpunkten nach tACS (0, 30 und 60 min) über M1 der linken Hemisphäre untersucht. Zugleich wurden MEPs als neurophysiologisches Maß für die kortikale Exzitabilität und die CSP als Maß für die kortikale Inhibition erhoben (siehe Kapitel 1.3). Die tACS wurde mit einer Stimulationsfrequenz von 10 Hz bzw. 20 Hz für jeweils 10 min bei einer Intensität von 1 mA appliziert. Als Kontrollbedingung diente eine Scheinstimulation, bei der die tACS – ohne Wissen des Probanden und des Versuchsleiters – bereits nach 30 Sekunden endete. Hierdurch wurden die zu Beginn der Stimulation auftretenden Sensationen der Haut unter der Stimulationselektrode hervorgerufen. Typischerweise enden diese sensorischen Wahrnehmungen wenige Sekunden nach Beginn der Stimulation. Eine tACS mit einer Dauer von 30 Sekunden bewirkt keine Veränderungen der kortikalen Exzitabilität.

TACS im Frequenzbereich unter 45 Hz mit einer Elektrodenpositionierung über dem Auge führt infolge der retinalen Stimulation zu einem Eindruck eines visuellen Flickerns (vgl. Paulus, 2010). Da dies ein Problem für die Verblindung der Stimulations-

bedingungen darstellt, wurden diese Stimulationseffekte durch die Darbietung eines visuellen 10 Hz-Flicker-Stimulus über einen Videoprojektor während jeder (Verum- und Schein-) Stimulation maskiert.

Alle Probanden unterliefen jeweils drei Experimentalsitzungen (10 Hz-, 20 Hz- und Schein-tACS). Zur Vermeidung von Übertragungseffekten erfolgten die Messungen im Abstand von mindestens einer Woche. Die Abfolge der Stimulationsbedingungen wurde ausbalanciert. Analysiert wurden Frequenz, Amplitude und Amplitudenvariabilität während des *Fast Finger Tappings*, Genauigkeit (Tap-zu-Ton-Intervall bzw. Inter-Tap-Intervall) und Variabilität während der Synchronisations-/Kontinuations-Aufgabe sowie MEP-Amplitude und -Latenz und CSP-Dauer.

2.1.2 Ergebnisse und Diskussion

In Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz fanden sich differentielle tACS-Effekte auf die motorischen Funktionen, die zusätzlich von Veränderungen der motorkortikalen Exzitabilität begleitet wurden. Die 10 Hz-tACS erhöhte insbesondere die Bewegungsvariabilität bei der Synchronisationsaufgabe und beim *Fast Finger Tapping*. Nach 20 Hz-tACS ließ sich eine reduzierte Bewegungsfrequenz bei gleichbleibender Bewegungsamplitude während des *Fast Finger Tappings* und eine Verlängerung des Inter-Tap-Intervalls in der Kontinuationsaufgabe beobachten. Darüber hinaus folgten diese Nacheffekte einem unterschiedlichen zeitlichen Profil. So traten die 10 Hz-Effekte 30 Minuten nach Stimulationsende auf. Die 20 Hz-Effekte zeigten sich hingegen nur *unmittelbar* nach der Stimulation. Ausschließlich nach 10 Hz-tACS waren diese Effekte signifikant mit der CSP-Dauer korreliert: Je kürzer die CSP, desto variabler war die Bewegungsausführung.

Die vorliegenden Daten lassen darauf schließen, dass sich eine tACS mit 10 Hz vor allem auf die Bewegungsvariabilität auswirkt. Demgegenüber führt die 20 Hz-tACS zu einer Verringerung der Bewegungsrate bei der Ausführung schneller repetitiver Bewegungen beim *Fast Finger Tapping* und einem Anstieg des Inter-Tap-Intervalls in der Kontinuationsaufgabe. Diese Befunde weisen im Einklang mit einer vorherigen Studie (Pogosyan et al., 2009) auf eine Bewegungsverlangsamung nach 20 Hz-tACS hin. Während die Arbeit von Pogosyan et al. (2009) Effekte während der tACS zeigte, stellen die vorliegenden Daten eine Erweiterung dieses Befundes dar, indem sie

zeigen, dass Effekte einer 20 Hz-tACS den Zeitraum der Stimulation überdauern und motorisches Verhalten zumindest noch unmittelbar nach Stimulationsende beeinflussen.

Ein weiterer zentraler Befund der vorliegenden Untersuchung ist der Anstieg der Bewegungsvariabilität durch tACS. In der Synchronisationsaufgabe fand sich diesbezüglich nach 10 und 20 Hz-tACS ein vergleichbares Befundmuster im Sinne eines Variabilitätsanstiegs, auch wenn der Effekt nach 20 Hz die statistische Signifikanz knapp verfehlte. Die Befunde lassen vermuten, dass insbesondere die 10 Hz-tACS Aufgaben beeinflusst, die eine interne Taktgebung erfordern (z.B. *Fast Finger Tapping*), während Aufgaben, die unter Berücksichtigung eines externen Führungssignals ausgeführt werden – wie die hier verwendete Synchronisationsaufgabe – einer vergleichbaren Beeinflussung durch 10 Hz- und 20 Hz-tACS unterliegen.

Bei Bewegungen, die eine rasche Bewegungssteuerung (*Fast Finger Tapping*) erfordern, zeigte sich ein Variabilitätsanstieg lediglich nach 10 Hz-tACS. Bewegungsvariabilität wird mit Unregelmäßigkeiten eines zentralen Zeitgebers und/oder der Bewegungsimpementierung in Verbindung gebracht (Wing & Kristofferson, 1973). Hinsichtlich der neuronalen Korrelate der Bewegungsvariabilität scheint das Cerebellum als zentraler Zeitgeber zu fungieren – insbesondere bei Aufgaben, bei denen eine zeitlich präzise Bewegungsausführung im Sub-Sekundenbereich erforderlich ist (Ivry & Keele, 1989). Demgegenüber könnte der prämotorische Kortex (PMC) wesentlich für die zeitgenaue Bewegungsimpementierung sein (Pollok et al., 2008). Angesichts des Stimulationsorts über M1 erscheinen Effekte auf einen cerebellären zentralen Zeitgeber durch die tACS wenig wahrscheinlich. Anzunehmen ist vielmehr eine Beeinflussung der Impementierungsvariabilität auf Ebene des PMC. Die funktionelle Interaktion im Frequenzbereich um 10 Hz zwischen M1 und PMC konnte bereits in verschiedenen Studien gezeigt werden (Pollok et al., 2004; Gross et al., 2005; Pollok et al., 2005). Daher lässt sich vermuten, dass eine 10 Hz-tACS über M1 das funktionelle Zusammenspiel zwischen M1 und PMC verändert und sich so auf die motorische Impementierungsvariabilität auswirken könnte. Dies scheint besonders für die Variabilität in der *Fast Finger Tapping*-Aufgabe zu gelten – also bei einer Aufgabe, die eine schnelle Bewegung ohne externen Zeitgeber erfordert.

Behaviorale und neurophysiologische Nachwirkungen in einem Zeitraum von bis zu 90 Minuten nach Stimulationsende sind im Zusammenhang mit der tDCS gezeigt

worden (Nitsche et al., 2002; Nitsche et al., 2003b; Nitsche et al., 2003c). Im Gegensatz dazu wurden tACS-Effekte auf die motorischen Funktionen bisher überwiegend *während* der Stimulation berichtet (Antal et al., 2008; Pogosyan et al., 2009; Joundi et al., 2012). In der vorliegenden Untersuchung wurden erstmals behaviorale tACS-Nacheffekte gezeigt, die die Stimulation bis zu 30 Minuten überdauern. Dieser Befund steht im Einklang mit einer Studie von Moliadze et al. (2010), in der Nacheffekte einer hochfrequenten tACS auf die motorkortikale Exzitabilität ebenfalls in einem Zeitfenster bis zu 30 Minuten nach Stimulationsende demonstriert werden konnten.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass abhängig von der Stimulationsfrequenz behaviorale Effekte in verschiedenen Zeitfenstern auftraten. Während die Effekte in der 10 Hz-Bedingung 30 Minuten nach Stimulationsende gezeigt werden konnten, waren die Nacheffekte der 20 Hz-Stimulation auf den Messzeitpunkt unmittelbar nach Beendigung der Stimulation beschränkt. Dieses Befundmuster lässt auf frequenzspezifische neurophysiologische Mechanismen schließen. Eine vorherige Studie konnte bereits zeigen, dass die tACS über dem visuellen Kortex oszillatorische Aktivität frequenzspezifisch zu verstärken (engl. *entrain*) scheint (Zaehle et al., 2010). Da die Effekte der 20 Hz-tACS unmittelbar nach Stimulationsende nachweisbar waren und sich nach dieser Stimulation keine Hinweise für Veränderungen der kortikalen Exzitabilität zeigten, lässt sich vermuten, dass diese Effekte auf ein *Entrainment* motorkortikaler oszillatorischer Aktivität zurückzuführen sein könnten. Demgegenüber lässt sich der Zeitverlauf der verzögert auftretenden 10 Hz-tACS-Effekte eher mit Veränderungen in funktionell verknüpften Hirnregionen erklären. Angesichts der bereits diskutierten Bedeutung des PMC für die zeitliche Genauigkeit der Bewegungsausführung wäre z.B. eine über die Stimulationsdauer hinaus persistierende Veränderung der funktionellen Interaktion zwischen M1 und PMC im Frequenzbereich um 10 Hz denkbar.

Angesichts der Bewegungsverlangsamung nach 20 Hz-tACS, die sowohl in dieser als auch in einer vorherigen Studien gefunden worden ist (Pogosyan et al., 2009), sowie der Erhöhung der Bewegungsvariabilität nach 10 Hz-tACS, könnte man zu dem Schluss kommen, dass tACS in den mit Bewegungssteuerung assoziierten Frequenzen an sich einen abträglichen Effekt auf motorische Funktionen hat. So scheint der vorliegende Befund einer erhöhten Bewegungsvariabilität nach 10 Hz-tACS zunächst im Widerspruch zu der von Antal et al. (2008) berichteten

Verbesserung impliziter motorischer Lernleistungen zu stehen. Allerdings lassen sich diese scheinbar inkonsistenten Befunde miteinander in Einklang bringen. Die Idee, dass Verhaltensvariabilität mit einer verbesserten Lernleistung assoziiert ist, ist keinesfalls neu (Patton et al., 2006). So konnte in einer rezenten Studie zur Untersuchung des motorischen Lernens gezeigt werden, dass Bewegungsvervariabilität positiv mit dem Lernergebnis korreliert (Teo et al., 2011). Eine gesteigerte Variabilität der Bewegungsausführung ist somit nicht notwendigerweise als Beeinträchtigung, sondern als Voraussetzung für die Modifikation motorischer Muster, wie sie beim motorischen Lernen erforderlich ist, zu interpretieren.

Die vorliegenden Daten zeigen nur in der 10 Hz-Bedingung eine signifikante Korrelation der Verhaltensmaße mit der CSP-Dauer als neurophysiologisches Maß der überwiegend über GABA_B-Rezeptoren vermittelten intrakortikalen Inhibition. Eine Verkürzung der CSP war signifikant mit dem Anstieg der behavioralen Variabilität korreliert. Das heißt also, dass eine Verkürzung der CSP mit einer Zunahme der Bewegungsvervariabilität einhergeht. Eine verringerte CSP-Dauer weist auf eine Reduktion kortikaler Inhibition hin (Davey et al., 1994; Hoshiyama & Kakigi, 1999). Dies legt den Schluss nahe, dass 10 Hz-tACS störend auf inhibitorische Netzwerkaktivität einwirkt und zu einer Reduktion inhibitorischer Prozesse führt.

Das Fehlen signifikanter Effekte der 20 Hz-tACS auf neurophysiologische Maße steht im Widerspruch zu vorangegangenen Studien (Feurra et al., 2011; Schutter & Hortensius, 2011), die eine Erhöhung motorkortikaler Exzitabilität während 20 Hz-tACS berichten. Da in der vorliegenden Studie allerdings ausschließlich Nacheffekte untersucht wurden, lässt sich vermuten, dass Effekte einer 20 Hz-tACS auf motorisch evozierte Potentiale den Zeitraum der Stimulation möglicherweise nicht überdauern, so dass sie in der vorliegenden Arbeit nicht identifiziert werden konnten. Darüber hinaus muss berücksichtigt werden, dass in der vorliegenden Studie lediglich die CSP als Maß der über GABA_B-vermittelten intrakortikalen Inhibition erfasst wurde. Allerdings ist die CSP nur *ein* Maß zur Charakterisierung inhibitorischer Prozesse. Neben dieser GABA_B-vermittelten Inhibition, spielt GABA_A-vermittelte kortikale Hemmung eine zentrale Rolle für die Verhaltenssteuerung. Diese kann mithilfe der sogenannten intrakortikalen Hemmung bei kurzen Interstimulusintervallen (engl. short interval intracortical inhibition, SICI) untersucht werden (Sanger et al., 2001; Di Lazzaro et al., 2006). Aus technischen Gründen konnte die SICI in der vorliegenden

Arbeit nicht untersucht werden. Es kann daher nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass anhand dieses TMS-Protokolls ein Effekt der 20 Hz-tACS auf kortikale Hemmung gezeigt werden könnte.

Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie zeigt erstmals differentielle Effekte der tACS-Frequenz auf motorische Funktionen und motorkortikale Exzitabilität. Diese Befunde unterstützen somit die Hypothese, dass Oszillationen im Alpha- und Beta-Frequenzband tatsächlich eine unterschiedliche Bedeutung für die Bewegungssteuerung haben. Während die 20 Hz-tACS zu einer Bewegungsverlangsamung führte, ging die 10 Hz-tACS mit einer Erhöhung der Bewegungsveränderlichkeit einher. Allgemeiner gesprochen scheint eine 20 Hz-tACS mit einer Hemmung der Bewegungsinitiierung assoziiert zu sein, während eine 10 Hz-tACS eher die Bewegungsinitiierung fördert. Da diese beobachteten Effekte in unterschiedlichen Zeitfenstern auftraten, scheinen die Stimulationseffekte auf unterschiedlichen neurophysiologischen Mechanismen zu beruhen. Signifikante Korrelationen zwischen Verhaltenseffekten und der CSP-Dauer weisen darauf hin, dass die Erhöhung der Verhaltensvariabilität nach 10 Hz-Stimulation auf einer Verringerung kortikaler Hemmung beruhen könnte.

2.2 Experiment 2: Modulation oszillatorischer Aktivität durch tACS bei Gesunden

Im ersten Experiment konnten differentielle Effekte einer 10 und 20 Hz-tACS auf die Bewegungsausführung und auf motorkortikale Exzitabilitätsveränderungen gezeigt werden. Der Schwerpunkt der zweiten Studie lag auf den Effekten einer 10 und 20 Hz-tACS auf neurophysiologische Prozesse wie die motorkortikale oszillatorische Aktivität und die CMC als Maß für die funktionelle Interaktion zwischen Kortex und Muskel. Auf diese Weise sollten die Nacheffekte der tACS in den mit der Bewegungssteuerung assoziierten Alpha- und Beta-Band-Frequenzen auf die lokale motorkortikale Hirnaktivität sowie auf die Netzwerkaktivität zwischen M1 und Peripherie näher untersucht werden.

Die CMC wurde während einer isometrischen Kontraktion überwiegend im Beta-Frequenzbereich beschrieben (Conway et al., 1995; Salenius et al., 1997; Halliday et al., 1998; Brown, 2000; Kilner et al., 2000; Kristeva-Feige et al., 2002; Riddle & Baker, 2006; Baker, 2007; Kristeva et al., 2007; Witte et al., 2007), vereinzelt jedoch auch im Gamma-Band (Salenius et al., 1997; Brown, 2000; Gross et al., 2005) berichtet. Die Beta-Band-CMC ist förderlich für die Steuerung statischer Bewegungen, indem sie eine effektive kortikospinale Interaktion stabilisiert (Kristeva et al., 2007). Die CMC im Gamma-Band scheint eher mit der Ausführung dynamischer Bewegungen assoziiert zu sein. Darüber hinaus scheinen Bewegungen, die ein erhöhtes Maß an Aufmerksamkeit erfordern, ebenso mit dem Auftreten der Gamma-Band-CMC in Verbindung zu stehen (Brown, 2000). Pogosyan et al. (2009) zeigten bei der Ausführung einer Reaktionszeitaufgabe eine Zunahme der Beta-Band-CMC während einer 20 Hz-tACS, die mit einer Verlangsamung von Willkürbewegungen einherging. Diese Daten stehen mit der Hypothese im Einklang, dass verstärkte motorkortikale Beta-Band-Oszillationen die Initiierung von dynamischen Bewegungen beeinträchtigen. Hinsichtlich der Effekte einer tACS auf die lokale kortikale Aktivität konnte im Rahmen einer EEG-Studie bereits in Bezug auf das visuelle System gezeigt werden, dass eine tACS im individuellen Alpha-Frequenz-Band eine Verstärkung dieses Rhythmus herbeiführte. Diese Veränderungen waren bis zu drei Minuten nach Stimulationsende nachweisbar (Zaehle et al., 2010). Über diesen Zeitraum hinaus gehend liegen bisher keine Daten vor. Vor diesem Hintergrund war es Ziel der vor-

liegenden Studie, die Nacheffekte einer 10 und 20 Hz-tACS auf die lokale oszillatorische M1-Aktivität und die CMC bei gesunden Probanden in einem Zeitraum bis zu 30 Minuten nach Stimulationsende zu untersuchen. Geklärt werden sollte, (i) ob und in welchem Zeitraum die tACS frequenzspezifische Veränderung der lokalen oszillatorischen Aktivität hervorruft und (ii) wie sie die funktionelle Interaktion zwischen Kortex und Muskel beeinflusst. Erwartet wurde eine frequenzspezifische Verstärkung lokaler oszillatorischer Aktivität im Alpha- und Beta-Band. Angenommen wurde ferner, dass die Verstärkung der physiologischen oszillatorischen Aktivität zu einer Beeinträchtigung der motorischen Funktionen führt. Vor dem Hintergrund, dass die 20 Hz-tACS während einer dynamischen Aufgabe einen Anstieg der CMC und damit eine Verlangsamung der Willkürbewegungen bewirkte, wurde erwartet, dass die 20 Hz-tACS während einer isometrischen Kontraktion, d.h. während einer statischen Aufgabe, zu einer Reduktion der für die Aufrechterhaltung statischer Bewegungen förderlichen Beta-Band-CMC führt. Diese Hypothese basiert auf Daten von MP-Patienten, bei denen neben pathologisch verstärkten Oszillationen eine Abnahme der CMC insbesondere im Beta-Band bekannt ist (Salenius et al., 2002).

2.2.1 Methode

Im Rahmen einer Probanden-Vorauswahl wurde bei 20 gesunden rechtshändigen Personen (8 männlich) die Beta-Band-CMC während einer isometrischen Kontraktion untersucht. Dieses Vorgehen wurde gewählt, da nicht jeder Proband eine messbare CMC aufweist (Mima et al., 2000; Baker & Baker, 2003; Hashimoto et al., 2010; Mendez-Balbuena et al., 2012). Dieser Umstand ist wahrscheinlich auf Unterschiede in der individuellen Hirnanatomie zurückzuführen. Die CMC wurde anhand visueller Inspektion unter Berücksichtigung topographischer Aspekte und der Amplitude ausgewertet. Zwölf Probanden (5 männlich) wurden auf der Grundlage dieser Daten für die nachfolgende Versuchsteilnahme ausgewählt.

Während der isometrischen Kontraktion des rechten Unterarms wurde die neuro-magnetische Aktivität mithilfe eines 306-Kanal-Ganzkopf-MEGs gemessen. Darüber hinaus wurde ein Oberflächen-EMG des rechten *extensor digitorum communis* (EDC) Muskels abgeleitet. Die isometrische Kontraktion wurde mit etwa 30% der maximalen Kontraktionsstärke ausgeführt. Hierzu hoben die Probanden ihren rechten Unterarm

ca. im 30-Grad-Winkel an, streckten die Hand aus und abduzierten die Finger leicht (Abbildung 7).



Abbildung 7: Isometrische Kontraktion des rechten Unterarms.

Nach 60 Sekunden legten die Versuchsteilnehmer den Arm auf einem vor ihnen befestigten Tisch ab und entspannten die Muskulatur für einen Zeitraum von 60 Sekunden. Diese Abfolge wurde viermal wiederholt, so dass die Gesamtdauer der Aufgabe insgesamt acht Minuten (jeweils 4×1 Minute isometrischer Kontraktion und 4×1 Minute Ruhe) betrug. Die Kontraktionsstärke wurde während der Ableitung anhand des EMG-Signals kontrolliert. Die MEG-Daten wurden vor (Prä), unmittelbar (Post1) und 30 Minuten (Post2) nach tACS über dem linken M1 aufgezeichnet.

Die tACS wurde mit einer Stimulationsfrequenz von 10 Hz bzw. 20 Hz für eine Dauer von 10 Minuten und mit einer Intensität von 1 mA appliziert. Im Rahmen der Scheinstimulation wurde die tACS – ohne Wissen des Probanden oder des Versuchsleiters – nach 30 Sekunden beendet. Retinale Stimulationseffekte wurden analog zum Vorgehen in Experiment 2 durch ein 10 Hz-Flickern maskiert. Zum Schutz des hochempfindlichen MEG-Systems musste die tACS außerhalb des MSR stattfinden. Nach der Stimulation kehrten die Probanden in die Messkammer zurück. Bis zur zweiten Post-Messung 30 Minuten nach Stimulationsende verblieben die Probanden während einer mehrminütigen Pause entspannt und ruhig sitzend im MSR.

Alle Probanden unterliefen jeweils drei Experimentalsitzungen (10 Hz-, 20 Hz- und Schein-tACS) mit einem Abstand von mindestens einer Woche. Die Abfolge der Stimulationen wurde ausbalanciert. Ausgewertet wurden das lokale motorkortikale Leistungsspektrum sowie die CMC im Alpha-, Beta- und Gamma-Frequenzband.

2.2.2 Ergebnisse und Diskussion

Vor tACS-Applikation war die CMC während der isometrischen Kontraktion im Vergleich zur Ruhe nur im Beta- und niedrigen Gamma-Frequenzband signifikant erhöht. Dies deutet darauf hin, dass die CMC nur in diesen Frequenzbändern funktionell bedeutungsvoll für die Ausführung der Halteaufgabe ist. Dementsprechend beschränkte sich die nachfolgende Auswertung auf das Beta- und das niedrige Gamma-Band. In den beiden Post-Bedingungen fanden sich keine Hinweise für tACS-Nacheffekte auf die Frequenz oder die Amplitude der lokalen oszillatorischen Aktivität in den ausgewählten Frequenzbändern. Es fand sich ebenfalls kein Effekt auf die CMC-Frequenzen. Hinsichtlich der CMC-Amplitude zeigte sich jedoch eine Verringerung im niedrigen Gamma-Band nach 10 Hz-tACS während isometrischer Kontraktion.

Vorausgehende Arbeiten zeigen, dass tACS mit einem *Entrainment* kortikaler Oszillationen assoziiert zu sein scheint (Zaehle et al., 2010; Herrmann et al., 2012). Dies zeigte sich in einer Zunahme der Amplitude zentraler Oszillationen in der Stimulationsfrequenz. Im Widerspruch hierzu findet sich in der vorliegenden Studie kein Hinweis für tACS-Nacheffekte auf die Amplitude oder die Frequenz des lokalen motorkortikalen Leistungsspektrums im Beta- oder niedrigen Gamma-Band.

Zu berücksichtigen ist jedoch, dass Zaehle et al. (2010) die tACS im individuellen Alpha-Band applizierten. Demgegenüber wurde in der vorliegenden Studie unabhängig von den individuellen Frequenzmaxima mit 10 und 20 Hz stimuliert, um die Vergleichbarkeit mit vorherigen Studien zu gewährleisten, auf denen die Versuchsreihe im Wesentlichen basierte (Antal et al., 2008; Pogosyan et al., 2009). Daher kann nur spekuliert werden, ob die Verwendung individueller Stimulationsfrequenzen zu messbaren Nacheffekten auf das lokale Leistungsspektrum hätte führen können. Darüber hinaus muss beachtet werden, dass die von Zaehle et al. (2010) berichteten Nacheffekte in einem Zeitfenster von drei Minuten nach Stimulationsende auftraten. In der vorliegenden Studie lag ein kurzes Zeitintervall von etwa dieser Dauer zwischen Stimulationsende und Beginn der MEG-Messung. In dieser Zeit kehrten die Probanden in den MSR zurück. Daher ist nicht auszuschließen, dass etwaige die Stimulation kurzfristig überdauernde Effekte zum Zeitpunkt des Messbeginns bereits abgelaufen waren. Außerdem könnte – unabhängig vom bloßen Zeitablauf – die kurze Bewegungsphase der Probanden abträglich für die Aufrechterhaltung möglicher Nacheffekte auf die motorkortikalen Oszillationen gewesen sein.

Letztendlich kann auf der Grundlage der vorliegenden Daten allerdings keine Aussage über die Effekte der tACS *während* der Stimulation gemacht werden. Es ist daher nicht mit Sicherheit auszuschließen, dass *während* der Stimulation frequenzspezifische Effekte auf die motorkortikalen Oszillationen aufgetreten sein könnten.

Obwohl sich keine Nacheffekte auf die lokale oszillatorische Aktivität ergaben, fanden sich Nacheffekte auf die funktionelle Interaktion zwischen Kortex und Muskel. Diese zeigten sich in einer verringerten Amplitude der CMC im niedrigen Gamma-Band ausschließlich nach 10 Hz-tACS. Diese Dissoziation unterstützt einmal mehr die Annahme, dass es sich bei CMC und lokaler oszillatorischer Aktivität um (zumindest teilweise) unabhängige Entitäten handelt (Baker & Baker, 2003; Pollok et al., 2012). Interessanterweise fanden sich ebenfalls weder im Beta- noch im niedrigen Gamma-Band signifikante Veränderungen der CMC-Frequenzmaxima. Dies bedeutet, dass nach 10 und 20 Hz-tACS keine Veränderungen der natürlichen Hirnrhythmen feststellbar waren.

In Orientierung an dem von Pogosyan et al. (2009) berichteten Befund einer erhöhten Beta-Band-CMC während einer 20 Hz-tACS im Rahmen einer dynamischen Bewegungsaufgabe wurde in der vorliegenden Studie eine Modulation der Amplitude der CMC im Beta-Band nach 20 Hz-tACS erwartet. Jedoch war ein solcher Effekt nicht zu beobachten. Dies erscheint umso überraschender angesichts der Tatsache, dass mit der Reduktion der CMC im Gamma-Band nach 10 Hz-tACS durchaus Nacheffekte der Stimulation gefunden wurden. Möglicherweise ist die Ursache für diese Diskrepanz in der getroffenen Probanden-Vorauswahl zu suchen. So wurden im Rahmen einer Vormessung gerade diejenigen Probanden für die Studienteilnahme ausgewählt, die eine besonders ausgeprägte, d.h. möglicherweise auch besonders robuste Beta-Band-CMC aufwiesen, die besonders unempfindlich gegenüber einer externen Modulation durch die tACS sein könnte.

Anhand des Nacheffekts der 10 Hz-tACS auf die Gamma-Band-CMC konnte erstmals gezeigt werden, dass die Nacheffekte einer tACS nicht zwangsläufig auf die Stimulationsfrequenz beschränkt sein müssen. Bei der Interpretation dieses Befundes ist einerseits die Bedeutung der CMC im Gamma-Band und andererseits die Rolle von 10 Hz-Oszillationen im motorischen System zu berücksichtigen.

Obschon die Mehrzahl der Studien die Gamma-Band-CMC im Zusammenhang mit der Steuerung dynamischer Bewegungen beschreiben (Brown & Marsden, 1998; Marsden et al., 2000; Schoffelen et al., 2005; Omlor et al., 2007; Chakarov et al., 2009), weist der vorliegende Befund einer im Vergleich zur Ruhe-Bedingung signifikant erhöhten CMC im niedrigen Gamma-Frequenz-Band während der isometrischen Kontraktion auf ihre funktionelle Bedeutung für die Steuerung solcher Bewegungen hin. Dies stimmt ebenfalls mit vorherigen Studien überein, die eine Gamma-Band-CMC während isometrischer Kontraktion berichteten (Salenius et al., 1997; Brown, 2000; Gross et al., 2005). Hierbei scheint insbesondere auch die Kontraktionsstärke eine Rolle zu spielen. So fand sich die Gamma-Band-CMC bei starken isometrischen Kontraktionen (Brown, 2000), wobei anzumerken ist, dass die Kontraktionsstärke in der vorliegenden Studie lediglich 30% der maximalen Stärke betrug. Die hier gezeigten Effekte können somit nicht auf Unterschiede in der Kontraktionsstärke zurückgeführt werden.

Die CMC im niedrigen Gamma-Band (30-45 Hz) wurde mit der raschen Integration visueller, propriozeptiver und kognitiver (vor allem Aufmerksamkeits-bezogener) Informationen in Verbindung gebracht, die für die adäquate Bewegungskontrolle notwendig sind (Brown, 2000; Andrykiewicz et al., 2007; Omlor et al., 2007; Patino et al., 2008). Insbesondere propriozeptive Informationen scheinen für das Auftreten der CMC im Gamma-Band eine wesentliche Rolle zu spielen (Patino et al., 2008). Bei dem in der vorliegenden Arbeit untersuchten motorischen Paradigma der kontinuierlichen isometrischen Kontraktion handelt es sich um eine einfache statische Aufgabe. Dennoch waren bei der Aufgabenausführung sensorische/propriozeptive Reafferenzen und – in geringem Umfang – Daueraufmerksamkeit gefordert. Schließlich galt es, Armposition und Kontraktionsstärke über den Zeitraum von einer Minute hinweg konstant zu halten. Demnach erscheint es nicht unplausibel, dass die Gamma-Band-CMC auch in der vorliegenden Studie die Integration sensorischer/propriozeptiver Informationen und Aufmerksamkeitsprozesse widerspiegelt. Eine erhöhte kortikale Alpha-Aktivität wird als Korrelat inaktiver kortikaler Areale („*cortical idling*“) betrachtet (Pfurtscheller et al., 1996). Aktuell wird angenommen, dass die Alpha-Aktivität zur Steuerung des Informationsflusses im Kortex dient, indem sie eine Bahnung durch Inhibition ermöglicht. So soll eine erhöhte Alpha-Aktivität die kortikalen Netzwerke blockieren, die für die Ausführung einer Aufgabe irrelevant sind (Jensen & Mazaheri, 2010). Vor diesem Hintergrund lässt sich spekulieren,

dass die 10 Hz-tACS mit der Integration sensorischer/propriozeptiver Informationen bzw. mit aufmerksamkeitsbezogenen Prozessen interferiert, indem sie motorkortikale Prozesse inhibiert.

Ein weiterer Interpretationsansatz ergibt sich aus dem Vergleich mit Befunden zur CMC bei MP-Patienten: So weisen MP-Patienten im medikamentösen OFF im Vergleich zum ON bei einer isometrischen Kontraktion neben der Verringerung der CMC im Beta-Band auch eine Reduktion der CMC im niedrigen Gamma-Band (35-60 Hz) auf (Salenius et al., 2002). Eine 10 Hz-tACS scheint demnach zu einer Modulation der funktionellen Interaktion zwischen Gehirn und Muskel zu führen, welche – zumindest teilweise – den pathologischen Veränderungen im Rahmen der MP-Erkrankung entspricht. Die klinische Relevanz der verstärkten synchronisierten Aktivität im Frequenzbereich von 10 Hz für die Entstehung der MP-Symptomatik ist bereits bekannt. So konnte gezeigt werden, dass eine DBS des STN mit einer Frequenz von 10 Hz zu einer Verschlechterung der motorischen MP-Symptomatik führt, wobei es vor allem zu einer Zunahme der Akinese kam (Timmermann et al., 2004b). Somit könnte der vorliegende Befund einer reduzierten CMC im niedrigen Gamma-Band nach 10 Hz-tACS zum Verständnis der pathologischen Veränderungen von CMC und lokaler oszillatorischer Aktivität im Rahmen des MP beitragen. Denn unabhängig vom Stimulationsort (M1 vs. STN) und obgleich es sich vorliegend um gesunde Probanden handelte, fanden sich vergleichbare Veränderungen der Interaktionen im motorischen Netzwerk zwischen Muskel und Kortex. Angesichts dieses Befundes lässt sich vermuten, dass unabhängig vom Stimulationsort (Kortex oder Basalganglien) ähnliche Stimulationseffekte auf die motorische MP-Symptomatik erzielt werden könnten.

Schlussfolgerung

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden Nacheffekte einer 10 und 20 Hz-tACS auf die CMC und auf das lokale Leistungsspektrum bei gesunden Probanden untersucht. Obgleich sich nach 20 Hz-tACS keine frequenzspezifische Modulation der CMC im Beta-Band fand, zeigte sich eine Verringerung der CMC im niedrigen Gamma-Band nach 10 Hz-tACS. Die vorliegende Studie verdeutlicht somit erstmals, dass die tACS nicht notwendigerweise mit Nacheffekten in der Stimulationsfrequenz assoziiert sein muss und weist auf ein frequenzübergreifendes Zusammenspiel

zwischen der Aktivität im Alpha- und niedrigem Gamma-Band hin, das die funktionelle Interaktion zwischen Motorkortex und Muskel moduliert.

3 Pathologische oszillatorische Aktivität des motorischen Systems am Beispiel des Morbus Parkinson

Der zweite Teil der vorliegenden Arbeit beschäftigt sich mit der veränderten oszillatorischen Aktivität im motorischen System und ihrer Modulation durch tACS bei MP. Eine Zunahme der oszillatorischen Aktivität im zentralen Netzwerk der Bewegungssteuerung in Frequenzbändern unter 30 Hz wird als wesentlicher pathophysiologischer Mechanismus für die Entstehung der MP-Symptomatik angesehen (Bergman et al., 1998; Brown, 2003; Hutchison et al., 2004; Schnitzler & Gross, 2005a; Hammond et al., 2007; Weinberger et al., 2009). Weitgehend unerforscht ist allerdings, welche Veränderungen oszillatorischer Aktivität bereits im Frühstadium der MP-Erkrankung auftreten und somit gegebenenfalls ein charakteristisches Merkmal der Erkrankung darstellen. Im Hinblick auf tierexperimentelle Befunde, die unmittelbar nach dem Untergang dopaminergener Neurone keine oszillatorischen Veränderungen zeigen konnten, stellt sich die Frage, ob diese kausal für die Entstehung motorischer Symptome sind oder vielmehr eine Begleiterscheinung eines chronischen Dopaminrückgangs darstellen (Leblois et al., 2006; Mallet et al., 2008).

Vor diesem Hintergrund hatte das dritte Experiment der vorliegenden Arbeit die Untersuchung motorkortikaler Oszillationen im Frühstadium des MP zum Gegenstand. Im Anschluss daran wurde in einem zweiten Schritt untersucht, ob und wie sich die motorischen Funktionen und die oszillatorische Aktivität bei leicht bis mäßig betroffenen MP-Patienten durch 10 Hz- und 20 Hz-tACS modulieren lassen, d.h. also durch eine Stimulation in Frequenzbändern, die bei MP pathologisch verstärkt sind. Die Arbeit sollte die Frage klären, ob sich durch eine tACS pathologisch erhöhte Oszillationen weiterhin verstärken lassen und es so zu einer Verschlechterung der MP-Symptomatik kommt.

3.1 Experiment 3: Veränderungen motorkortikaler Oszillationen im Frühstadium des Morbus Parkinson

Synchronisierte oszillatorische Aktivität scheint eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der MP-Symptomatik zu spielen (Brown, 2006). Während der tremordominante MP durch eine verstärkte Synchronisation im Alpha-Band gekennzeichnet ist (Volkman et al., 1996), wird die für MP typische Bewegungsverlangsamung mit pathologisch verstärkter Beta-Band-Aktivität in Verbindung gebracht (Brown & Williams, 2005; Kühn et al., 2006; Chen et al., 2007; Ray et al., 2008; Zaidel et al., 2009). Eine Verbesserung der motorischen Symptomatik geht mit der Abnahme oszillatorischer Beta-Band-Aktivität auf der Ebene von Basalganglien und Kortex einher, was auf die Bedeutung niedrigfrequenter Oszillationen (< 30 Hz) für die klinische Beeinträchtigung im Rahmen der MP-Erkrankung hinweist (Cassidy & Brown, 2001; Williams et al., 2002; Brown, 2003; Priori et al., 2004; Silberstein et al., 2005; Marceglia et al., 2006; Stoffers et al., 2008b; Kühn et al., 2009b). Neben Veränderungen der lokalen oszillatorischen Aktivität finden sich bei MP-Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien ebenfalls Auffälligkeiten hinsichtlich der funktionellen Interaktion zwischen Kortex und Muskel. So ist die Amplitude der CMC als Maß für die Integrität des pyramidalen Systems bei MP-Patienten ohne medikamentöse Behandlung reduziert, kann aber pharmakologisch (Salenius et al., 2002) oder durch Tiefenhirnstimulation (Brown et al., 2001; Marsden et al., 2001) wiederhergestellt werden. Unklar ist bisher jedoch, ob diese Veränderungen bereits im Frühstadium der Erkrankung vorliegen oder vielmehr erst im Krankheitsverlauf entstehen.

Tierexperimentelle Befunde weisen darauf hin, dass pathologisch erhöhte Oszillationen nicht unmittelbar mit dem Auftreten motorischer Beeinträchtigungen in Zusammenhang stehen (Leblois et al., 2007). Da unmittelbar nach dem Untergang dopaminerger Neurone noch keine oszillatorischen Veränderungen zu beobachten sind, wird vielmehr angenommen, dass Veränderungen der oszillatorischen Muster keine Folge eines akuten, sondern eines chronischen Dopaminmangels repräsentieren (Mallet et al., 2008). In ähnlicher Weise wurde vermutet, dass sich Veränderungen oszillatorischer Aktivitätsmuster im Verlauf der Erkrankung entwickeln könnten – beginnend mit veränderten Oszillationen (8-12 Hz) in frühen Erkrankungsstadien ohne medikamentöse Therapie und sich bei mäßig betroffenen medizierten

MP-Patienten auf den Frequenzbereich zwischen 4 und 30 Hz ausweitend (Stoffers et al., 2008a). Vor diesem Hintergrund untersuchte die dritte Studie sowohl die motorkortikale oszillatorische Aktivität als auch die funktionelle Interaktion zwischen Kortex und Muskel (CMC) im Frühstadium des MP bei medizierten und nicht-medizierten (*de novo*) Patienten, um die Bedeutung veränderter Muster oszillatorischer Aktivität für die Entstehung von MP-Symptomen genauer zu charakterisieren. Da M1 infolge der funktionellen Verbindung zu den Basalganglien (Cassidy et al., 2002; Williams et al., 2002; Fogelson et al., 2005; Hammond et al., 2007; Hirschmann et al., 2011; Litvak et al., 2011) als beispielhaft für die gesamte Basalganglien-Kortex-Schleife gilt (Hammond et al., 2007), wurde exemplarisch die Aktivität von M1 untersucht.

3.1.1 Methode

Bei einer konsekutiven Stichprobe von 20 (14 männlich) leicht beeinträchtigten MP-Patienten (Hoehn & Yahr Stadium I) mit akinetisch-rigider Symptomatik wurden neuromagnetische Aktivität und EMG während isometrischer Kontraktion des klinisch stärker betroffenen Unterarms sowie während einer Ruhe-Bedingung erfasst. Die Abfolge von isometrischer Kontraktion und Ruhe wurde viermal wiederholt. Die Gesamtmesszeit betrug acht Minuten (jeweils 4×1 Minute isometrischer Kontraktion und 4×1 Minute Ruhe). Zehn der Patienten waren medikamentennaiv. Diese Gruppe wurde als *de novo*-Patientengruppe bezeichnet. Zehn weitere Patienten erhielten bereits eine Anti-Parkinson-Medikation und wurden im medikamentösen ON, d.h. nach Einnahme ihrer üblichen Medikamentendosis, gemessen. Zehn gesunde Probanden dienten als Kontrollgruppe. Sie waren nach Alter, Geschlecht und ausführender Hand parallelisiert. Untersucht wurden das sensomotorische kortikale Leistungsspektrum sowie die CMC, jeweils im Alpha-, Beta- und Gamma-Frequenzband. Darüber hinaus wurde bei allen Versuchsteilnehmern die motorische Beeinträchtigung mithilfe des motorischen Teils des UPDRS bestimmt.

3.1.2 Ergebnisse und Diskussion

Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten beide Patientengruppen sowohl während der isometrischen Kontraktion als auch in der Ruhe-Bedingung eine Erhöhung des

motorkortikalen Leistungsspektrums beider Hemisphären im Beta-Frequenzband. In der Gruppe der Kontrollprobanden war das kontralaterale Leistungsspektrum während der isometrischen Kontraktion im Vergleich zur ipsilateralen Hemisphäre supprimiert. Bei den medizierten Patienten zeigte sich ein umgekehrtes Muster. In der Gruppe der *de novo*-Patienten fand sich kein Aktivierungsunterschied zwischen den Hemisphären. Darüber hinaus war das kontralaterale Leistungsspektrum im Beta-Frequenzband während der isometrischen Kontraktion signifikant mit der motorischen Beeinträchtigung korreliert. Dies galt nicht für die Ruhe-Bedingung. Hinsichtlich der CMC fanden sich keine Gruppenunterschiede.

Im Rahmen der Studie zeigte sich in der Gruppe der gesunden Kontrollgruppe eine Verringerung des Leistungsspektrums im Beta-Band kontralateral zur isometrischen Kontraktion. Diese Suppression weist auf einen Anstieg lokaler neuronaler Aktivität während der Bewegungsausführung hin. Im Vergleich zu den Kontrollprobanden fand sich in beiden Patientengruppen generell eine erhöhte Beta-Band-Aktivität im motorischen Leistungsspektrum. Dieser Befund legt nahe, dass die verminderte Fähigkeit von M1, sich während der Bewegungsausführung von pathologisch verstärkten Oszillationen zu entkoppeln, ein frühes Kennzeichen des MP darstellt.

Darüber hinaus verdeutlichen die vorliegenden Daten, dass die Balance zwischen der oszillatorischen Beta-Aktivität des linken und rechten motorischen Kortex mit der Erkrankungsschwere variiert. Je stärker die Beeinträchtigung der Patienten ausgeprägt ist, desto weniger werden die Beta-Band-Oszillationen im kontralateralen M1 während der isometrischen Kontraktion im Vergleich zur ipsilateralen Hemisphäre supprimiert.

In fortgeschrittenen Stadien des MP, die mit einer ausgeprägten motorischen Beeinträchtigung der Patienten einhergehen, sind verstärkte Beta-Band-Oszillationen innerhalb der Basalganglien nachgewiesen worden (für einen Überblick siehe Hutchison et al., 2004; Schnitzler & Gross, 2005a). Dennoch lagen bisher keine eindeutigen Anhaltspunkte dafür vor, dass die motorischen Beeinträchtigungen im Rahmen des MP mit dem Ausmaß der Erhöhung synchronisierter oszillatorischer Aktivität *linear* zusammenhängen. Zwar wurde eine Reduktion des kortikalen Leistungsspektrums im Beta-Band nach Tiefenhirnstimulation des STN (Silberstein et al., 2005), nach medikamentöser Behandlung von MP-Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien (Brown & Marsden, 1999) sowie nach L-Dopa-Substitution bei

Nagetieren (Sharott et al., 2005) berichtet. Aber lediglich die *Verbesserung* der klinischen MP-Symptomatik korrelierte mit den Veränderungen der Oszillationen im STN nach Dopaminersatztherapie (Weinberger et al., 2006; Stoffers et al., 2008b; Kühn et al., 2009b) und Tiefenhirnstimulation (Ray et al., 2008). Eine direkte lineare Korrelation zwischen oszillatorischer Aktivität und motorischer Beeinträchtigung selbst konnte aber erst mit der vorliegenden Studie gezeigt werden.

Bezüglich der motorkortikalen oszillatorischen Aktivität im Gamma-Frequenzbereich fanden sich keine Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden. Gamma-Band-Oszillationen in den Basalganglien scheinen physiologische motorische Funktionen zu reflektieren, da die Gabe von L-Dopa mit einem Anstieg der Gamma-Aktivität assoziiert ist (Androulidakis et al., 2007) und eine erhöhte Gamma-Synchronisation mit einer Verbesserung motorischer Funktionen einhergeht (Kühn et al., 2006). Auf motorkortikaler Ebene finden sich in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien des MP selbst im medikamentösen ON keine Gamma-Band-Oszillationen (Devos et al., 2006). Angesichts der vorliegenden Ergebnisse lässt sich vermuten, dass im Frühstadium des MP die physiologische Gamma-Band-Synchronisation erhalten ist, während die lokale Beta-Band-Synchronisation bereits pathologisch verstärkt ist.

Auch hinsichtlich der CMC als Maß für die Integrität des pyramidalen Systems unterschieden sich Patienten und Kontrollprobanden nicht. Hieraus lässt sich schließen, dass die im fortgeschrittenen Stadium des MP bekannte Abnahme der CMC während isometrischer Kontraktion (Salenius et al., 2002) kein charakteristisches Merkmal im Frühstadium der Erkrankung darstellt. Das pyramidale System scheint in diesem Erkrankungsstadium noch nicht betroffen zu sein.

Schlussfolgerung

Im Rahmen der dritten Studie konnte gezeigt werden, dass die motorkortikale oszillatorische Synchronisation im Beta-Frequenzbereich bereits in frühen Stadien des MP pathologisch verstärkt ist und im Krankheitsverlauf ein hemisphäres Ungleichgewicht entwickelt. Ein neurophysiologisches Korrelat des Frühstadiums des MP scheint demnach die eingeschränkte Fähigkeit von M1 zu sein, sich von pathologisch verstärkter oszillatorischer Aktivität im Beta-Band zu entkoppeln. Demgegenüber fanden sich keine Veränderungen der oszillatorischen Aktivität im

Gamma-Band. Dieser Befund unterstützt die Hypothese, dass die synchronisierte oszillatorische Aktivität in unterschiedlichen Frequenzbändern in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium in differentieller Weise betroffen zu sein scheint. Die CMC als Maß für die Integrität des pyramidalen Systems zeigte sich ebenfalls unbeeinträchtigt. Bei der Abnahme der CMC in fortgeschrittenen Stadien des MP handelt es sich folglich nicht um ein initiales Merkmal der Erkrankung. Die Veränderungen der funktionellen Interaktion zwischen Kortex und Muskel entwickeln sich vielmehr im Krankheitsverlauf.

3.2 Experiment 4: Modulation oszillatorischer Aktivität und motorischer Funktionen durch tACS bei Morbus Parkinson

Im Rahmen der vierten und letzten Studie der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob und wie die lokale motorkortikale oszillatorische Aktivität, die CMC sowie die motorischen Funktionen durch 10 Hz- und 20 Hz-tACS bei MP-Patienten moduliert werden können. Zu diesem Zweck wurden im vierten Experiment MP-Patienten in mittleren Krankheitsstadien untersucht.

Vorherige Studien zeigten eine Verschlechterung der motorischen MP-Symptomatik, insbesondere der Bradykinese, infolge einer niedrigfrequenten DBS mit einer Stimulationsfrequenz von 10 bzw. 20 Hz und unterstrichen damit die pathophysiologische Bedeutung synchronisierter oszillatorischer Aktivität im Alpha- und Beta-Band für die Entstehung von MP-Symptomen (Timmermann et al., 2004b; Fogelson et al., 2005; Chen et al., 2007; Eusebio et al., 2008). Die Ergebnisse von Experiment 2 geben der Vermutung Anlass, dass im Rahmen einer tACS über M1 vergleichbare Effekte auf die motorischen Funktionen erzielt werden können. Fraglich ist also, ob unabhängig vom Stimulationsort (d.h. Kortex vs. Basalganglien) innerhalb des zentralen Netzwerks für Bewegungssteuerung vergleichbare Nacheffekte der tACS auf CMC und motorische Funktionen ausgelöst werden könnten. So sollten die durch 10 und 20 Hz-tACS verstärkten motorkortikalen Alpha- und Beta-Band-Oszillationen bei MP-Patienten zu einer Verschlechterung der motorischen Symptomatik, insbesondere der Bradykinese, sowie zu einer Modulation der CMC führen. Daher wurden im vierten Experiment bei mäßig betroffenen MP-Patienten die Nacheffekte einer 10 Hz- und 20 Hz-tACS (i) auf die CMC und das lokale Leistungsspektrum während einer isometrischen Kontraktion und (ii) auf der Verhaltensebene mithilfe von dynamischen Bewegungsaufgaben untersucht.

3.2.1 Methode

Bei 10 (5 männlich) mäßig beeinträchtigten MP-Patienten (Hoehn & Yahr Stadium I-II) im medikamentösen ON wurden analog zu Experiment 2 neuromagnetische Aktivität und EMG während der isometrischen Kontraktion des stärker betroffenen Unterarms sowie während einer Ruhe-Bedingung vor und nach einer 15-minütigen tACS (10 Hz vs. 20 Hz vs. Schein-Stimulation) des kontralateralen M1 abgeleitet.

Darüber hinaus wurden analog zu Experiment 1 auf der Verhaltensebene *Fast Finger Tapping* und Diadochokinese der klinisch stärker betroffenen Hand vor und nach der Stimulation untersucht. Zehn gesunde, nach Alter, Geschlecht und ausführender Hand parallelisierte Kontrollprobanden absolvierten die gleichen motorischen Aufgaben vor und nach einer 20-Hz-tACS. Untersucht wurden das lokale motorkortikale Leistungsspektrum und die CMC im Alpha-, Beta- und Gamma-Frequenzband sowie Frequenz, Amplitude und Amplitudenvariabilität während des *Fast Finger Tappings* und der Diadochokinese.

3.2.2 Ergebnisse und Diskussion

Die Kontrollgruppe und die Patientengruppe unterschieden sich zum Messzeitpunkt vor tACS nicht signifikant hinsichtlich der Amplitude der CMC im Beta-Band. In der Gruppe der MP-Patienten fand sich ausschließlich nach 20 Hz eine signifikant reduzierte Amplitude der CMC im Beta-Frequenzband während der isometrischen Kontraktion. In der Kontrollgruppe fanden sich keine vergleichbaren Veränderungen. Eine signifikante Modulation lokaler oszillatorischer M1-Aktivität im Alpha-, Beta- oder Gamma-Band fand sich weder in der Patienten- noch in der Kontrollgruppe. Die kinematische Analyse der Bewegungsaufgaben ergab ausschließlich nach 20 Hz-tACS und nur in der Patientengruppe eine signifikante Reduktion der Amplitudenvariabilität des *Fast Finger Tappings*. Effekte auf die Diadochokinese fanden sich nicht.

Die CMC stellt ein Maß für die Integrität des pyramidalen motorischen Systems dar (Mima & Hallett, 1999). Es wird angenommen, dass die CMC im Beta-Band die effektive kortikospinale Interaktion zugunsten der statischen Bewegungssteuerung unterstützt (Kristeva et al., 2007). Ein charakteristisches Merkmal von MP-Patienten im medikamentösen OFF ist eine Abnahme der CMC im Beta-Band, die sowohl durch die Einnahme von L-Dopa (Salenius et al., 2002) als auch durch DBS (Brown et al., 2001; Marsden et al., 2001) normalisiert werden kann. Die vorliegenden Daten zeigen eine reduzierte CMC-Amplitude im Beta-Band bei MP-Patienten nach 20 Hz-tACS. Dieser Befund weist auf eine Verstärkung der MP-Symptomatik nach 20 Hz-tACS hin und unterstützt die Hypothese, dass erhöhte motorkortikale Beta-Band-Oszillationen die kortikospinale Interaktion beeinträchtigen. So lässt sich vermuten,

dass eine 20 Hz-tACS bei MP-Patienten zu einer Inhibition führt, die auf der Grundlage möglicher Veränderungen des Leistungsspektrums während der Stimulation entsteht. Diese Annahme steht im Einklang mit dem Befund eines lokalen oszillatorischen *Entrainments* während frequenzspezifischer Stimulation (Zaehle et al., 2010; Herrmann et al., 2012). Zwar zeigten sich in der vorliegenden Studie – wie schon in Experiment 2 – keine signifikanten Effekte im Sinne eines frequenzspezifischen *Entrainments*. Dies galt sowohl für die MP-Patienten als auch für die gesunden Kontrollprobanden. In Anlehnung an die Argumentation unter 2.2.2 ist in diesem Zusammenhang jedoch anzuführen, dass auf der Grundlage der vorliegenden Daten keine Aussagen über eventuelle Effekte *während* der Stimulation getroffen werden können. Es kann daher nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, dass während der Stimulation ein Effekt auf die motorkortikale oszillatorische Aktivität vorgelegen haben könnte (für weitere Erklärungsmöglichkeiten siehe Kapitel 2.2.2). Es erscheint möglich, dass ein solches *Entrainment* auch nach Stimulationsende eine Wirkung auf die CMC entfalten könnte.

Im physiologischen System steigt die Beta-Band-CMC bei isometrischer Kontraktion an und fördert so die kortikospinale Interaktion (Kristeva et al., 2007), während sie bei der Ausführungen dynamischer Bewegungen nicht zu beobachten ist. Pogosyan et al. (2009) zeigten bei gesunden Probanden einen Anstieg der Beta-Band-CMC durch 20 Hz-tACS, die von einer Verlangsamung dynamischer Willkürbewegungen begleitet wurde. Während der Ausführung von Bewegungen führt eine 20 Hz-tACS also zu einer Erhöhung der Beta-Band-CMC, wohingegen die CMC bei MP-Patienten nach 20 Hz-tACS verringert wird. In beiden Fällen kommt es zu einer Beeinträchtigung der Aufgabenausführung. Dies steht im Einklang mit der funktionellen Rolle von Beta-Band-Oszillationen: Sie stabilisieren eine statische Bewegung und wirken bei dynamischen Bewegungen verlangsamend. Diese Daten unterstreichen die Bedeutung von pathologischen Veränderungen der Beta-Band-Oszillationen für die Entstehung der MP-Symptomatik, insbesondere der Bradykinese.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Experiment 2 ergaben sich in der Kontrollgruppe keine Effekte der 20 Hz-tACS auf die CMC im Beta-Band. Dieser Befund legt die Vermutung nahe, dass bei den MP-Patienten eine im Vergleich zu den

gesunden Probanden erhöhte Suszeptibilität für die Stimulation vorlag. Anzumerken ist, dass die Kontrollprobanden in der vorliegenden Studie lediglich eine 20 Hz-tACS erhielten und daher keine Aussage über eine mögliche Replikation des Hauptbefundes von Experiment 2, nämlich der verringerten Amplitude der Gamma-Band-CMC nach 10 Hz-tACS getroffen werden kann.

Zusammenfassend deutet die vorliegende Studie darauf hin, dass MP mit pathophysiologischen Veränderungen assoziiert ist, die eine Erhöhung der Suszeptibilität für eine frequenzspezifische tACS begünstigt. Die experimentelle Verstärkung ohnehin schon pathologisch veränderter motorkortikaler Oszillationen führt zu einer Verschlechterung motorischer Funktionen.

Auf der Verhaltensebene ergaben sich bei den gesunden Kontrollprobanden in Übereinstimmung mit den Befunden von Experiment 1 keine Nacheffekte der 20 Hz-tACS auf die Bewegungsvariabilität während des *Fast Finger Tappings*. Nur in der Gruppe der MP-Patienten fand sich bei dieser Aufgabe eine signifikante Reduktion der Amplitudenvariabilität. Ein Effekt auf die Ausführung der Diadochokinese zeigte sich nicht. Dies weist auf eine besondere Beeinflussung der distalen Bewegungssteuerung durch tACS bei MP-Patienten hin. Im Unterschied zu vorherigen Befunden zur 20 Hz-Stimulation (vgl. zur 20 Hz-DBS: Fogelson et al., 2005; Chen et al., 2007; Eusebio et al., 2008; zur 20 Hz-tACS: Pogosyan et al., 2009) fand sich in der vorliegenden Studie keine Bewegungsverlangsamung, sondern eine verminderte Variabilität der Bewegungsausführung bei unveränderter Bewegungsfrequenz nach 20 Hz-tACS. Dies steht im Einklang mit dem Befund eines gleichmäßigeren *Finger Tappings* unter 20 Hz-DBS des STN bei MP-Patienten (Kühn et al., 2009a) sowie mit der Annahme, dass Beta-Band-Oszillationen den motorischen *status quo* stabilisieren (Engel & Fries, 2010).

Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass die Stärke der 20 Hz-DBS-Effekte auf die motorische Funktionen mit dem Schweregrad der motorischen Symptomatik zusammenhängt: Die deutlichsten Effekte fanden sich bei insgesamt schwächer betroffenen Patienten mit dem besten Ausgangsniveau (Chen et al., 2007). Da die vorliegende Patientenstichprobe nur leicht beeinträchtigt war und darüber hinaus im medikamentösen ON untersucht wurde, ist anzunehmen, dass sie infolgedessen für eine selektive Beeinflussung sowohl der Bewegungsvariabilität (*Fast Finger Tapping*)

als auch der funktionellen neurophysiologischen Kopplung (CMC) besonders empfänglich war.

Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen somit die Annahme eines Zusammenhangs zwischen motorischen Symptomen, dopaminerger Depletion und veränderten zentralen Beta-Band-Oszillation im Rahmen des MP (Jenkinson & Brown, 2011). Die verringerte Amplitudenvariabilität während einer dynamischen *Fast Finger Tapping*-Aufgabe und die Abnahme der Beta-Band-CMC weisen darauf hin, dass eine 20 Hz-tACS über M1 zu einer Verstärkung von Bradykinese und Rigidität bei MP-Patienten führt. Dies stellt eine Erweiterung des Befundes einer Bewegungsverlangsamung bei gesunden Probanden während (Pogosyan et al., 2009) und nach 20 Hz-tACS über M1 (siehe Experiment 1: Wach et al., 2013) dar.

Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie weist erstmals Nacheffekte einer 20 Hz-tACS über M1 im Sinne einer Modulation motorischer Funktionen und deren neurophysiologischen Korrelaten bei MP-Patienten nach. Nach 20 Hz-tACS fand sich eine verringerte Amplitude der Beta-Band-CMC sowie eine reduzierte motorische Variabilität, wobei diese Parameter bei gesunden Probanden unbeeinflusst blieben. Diese Befunde unterstützen die Hypothese, dass verstärkte Beta-Band-Oszillationen innerhalb kortiko-subkortikaler Netzwerke zumindest bei mäßig betroffenen MP-Patienten in einer Kausalbeziehung zum Auftreten von Akinese und Rigidität stehen.

4 Schlussfolgerung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Bedeutung oszillatorischer Aktivität im Alpha- und Beta-Band für die physiologische Bewegungssteuerung und ihre pathologischen Veränderungen. Hierzu wurden die modulierenden Effekte einer 10 und 20 Hz-tACS auf die Bewegungssteuerung und ihre neuronalen Korrelate unter Berücksichtigung physiologischer und pathologischer synchronisierter oszillatorischer Aktivität am Beispiel des MP untersucht. Im Rahmen von vier aufeinander aufbauenden Studien fanden sich folgende Ergebnisse:

- (i) Während die 20 Hz-tACS zu einer Bewegungsverlangsamung führte, erhöhte die 10 Hz-tACS die Bewegungsveränderbarkeit. Nur nach 10 Hz-tACS waren die Verhaltenswirkungen signifikant mit der CSP-Dauer korreliert.
- (ii) Die 10 Hz-tACS bewirkte bei gesunden Probanden eine Verringerung der CMC im niedrigen Gamma-Band. Ein frequenzspezifisches *Entrainment* der lokalen oszillatorischen Aktivität war nicht feststellbar.
- (iii) Im Frühstadium des MP war die CMC unbeeinträchtigt, während die motorkortikale oszillatorische Synchronisation im Beta-Frequenzbereich bereits in frühen Stadien des MP erhöht war und im Krankheitsverlauf ein hemisphärisches Ungleichgewicht entwickelte.
- (iv) Bei MP-Patienten in mäßig fortgeschrittenen Erkrankungsstadien zeigte sich ausschließlich nach 20 Hz-tACS eine reduzierte Amplitude der Beta-Band-CMC und eine verringerte motorische Veränderbarkeit.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit fanden sich interessanterweise weder bei gesunden Probanden noch bei den MP-Patienten Hinweise für eine frequenzspezifische Verstärkung der lokalen oszillatorischen Aktivität nach tACS, obgleich vorherige Studien während (Pogosyan et al., 2009) und unmittelbar nach tACS (Zaehle et al., 2010) das Vorliegen eines *Entrainments* berichteten. Der fehlende Nachweis eines solchen Befundes in der vorliegenden Arbeit könnte u.a. auf den Zeitraum zwischen Stimulationsende und Mess-Beginn zurückgeführt werden und soll keinesfalls als Evidenz gegen die Existenz dieser tACS-Effekte *per se* interpretiert werden. Über mögliche tACS-Effekte während der Stimulation kann auf der Basis der vorliegenden Arbeit keine Aussage getroffen werden.

Trotz des fehlenden Nachweises von tACS-Nacheffekten auf die lokale oszillatorische Aktivität konnten frequenzspezifische Nacheffekte der tACS auf die Bewegungsausführung, die motorkortikale Exzitabilität und die funktionelle Interaktion zwischen Kortex und Muskel gezeigt werden. Diese Befunde tragen zur Klärung der unterschiedlichen funktionellen Bedeutung von Alpha- und Beta-Band-Oszillationen im motorischen System bei. In Übereinstimmung mit vorherigen Studien (für einen Überblick siehe Engel & Fries, 2010) scheinen verstärkte Beta-Band-Oszillationen mit einer Bewegungsverlangsamung im Zusammenhang zu stehen, so dass die Initiierung neuer Bewegungen eher erschwert wird. Demgegenüber scheint das Auftreten von Bewegungsvariabilität auf der Verhaltensebene vielmehr mit oszillatorischer Aktivität im Alpha-Band assoziiert zu sein. Alpha-Band-Aktivität könnte daher als förderlich für die Bewegungsinitiierung angesehen werden, indem sie die Bewegungsvariabilität erhöht und so die Modifikation motorischer Muster erlaubt, die z.B. für erfolgreiches motorisches Lernen notwendig ist. Darüber hinaus legen die signifikanten Korrelationen zwischen der erhöhten Bewegungsvariabilität und der Verminderung der kortikalen Inhibition die Vermutung nahe, dass die Erhöhung der Verhaltensvariabilität nach 10 Hz-Stimulation auf einer Verringerung kortikaler Hemm-Mechanismen beruht.

Ein weiterer zentraler Befund ist die Reduktion der Gamma-Band-CMC nach 10 Hz-tACS (Experiment 2). Hiermit konnte erstmals gezeigt werden, dass die tACS-Nacheffekte nicht notwendigerweise auf die Stimulationsfrequenz beschränkt sein müssen, sondern auch frequenzübergreifende Nacheffekte möglich sind. Außerdem weist dieser Befund auf ein frequenzübergreifendes Zusammenspiel zwischen der Aktivität im Alpha- und niedrigen Gamma-Band hin, das die funktionelle Interaktion zwischen Motorkortex und Muskel moduliert.

Auf neurophysiologischer Ebene fanden sich bei gesunden Probanden nach 10 Hz-tACS nicht nur eine verminderte Gamma-Band-CMC während isometrischer Kontraktion, sondern auch eine Reduktion der CSP im Sinne einer Verringerung kortikaler Inhibition (Experiment 1). Beide Befunde ergaben sich während tonischer Muskelaktivität im Rahmen isometrischer Kontraktion, wobei sich lediglich die Kontraktionsstärke unterschied (20% vs. 30% der maximalen voluntarischen Kontraktion). Die verkürzte CSP weist auf eine verminderte Aktivierung intrakortikaler inhibitorischer GABAerger Netzwerke durch 10 Hz-tACS hin. Es ist bekannt, dass

lokale Netzwerke GABAerger Interneurone wesentlich zur Entstehung von Gamma-Band-Oszillationen beitragen (Fries, 2009; Buzsáki & Wang, 2012). Diese beiden Befunde unterstreichen demnach die Bedeutung inhibitorischer Prozesse für die Entstehung von Gamma-Band-Oszillationen. Vor diesem Hintergrund lässt sich spekulieren, dass die 10 Hz-tACS – zumindest im Rahmen einer isometrischen Kontraktion – ihre Wirkung auf die oszillatorische Aktivität im Gamma-Band durch die Beeinflussung GABAerg-vermittelter inhibitorischer Prozesse entfaltet.

Als ein weiteres Hauptergebnis der vorliegenden Arbeit lässt sich festhalten, dass die tACS die Verstärkung neurophysiologischer Veränderungen bei MP erlaubt. Die Verringerung der Beta-Band-CMC nach 20 Hz-tACS in der Gruppe der MP-Patienten unterstützt die Hypothese, dass verstärkte Beta-Band-Oszillationen innerhalb kortiko-subkortikaler Netzwerke zumindest bei mäßig betroffenen MP-Patienten in einer Kausalbeziehung zum Auftreten von Akinese und Rigidity stehen. Bei den Kontrollprobanden zeigte sich kein entsprechender Effekt. Dies legt nahe, dass das bereits pathologisch veränderte motorische System in der Gruppe der MP-Patienten empfänglicher für eine Modulation der Beta-Band-CMC durch die 20 Hz-tACS ist. Diesbezüglich lässt sich vermuten, dass die vorbestehende pathologisch veränderte Beta-Band-Synchronisation eine erhöhte Suszeptibilität hinsichtlich der tACS bei den MP-Patienten fördert.

Ein weiterer zentraler Befund ergibt sich aus der Zusammenschau der ersten beiden Experimente, welche die Effekte einer 10 und 20 Hz-tACS auf die motorischen Funktionen, die motorkortikale Exzitabilität, das motorkortikale Leistungsspektrum und die CMC bei gesunden Probanden untersuchten. Hierbei ergab sich ein interessantes Befundmuster, welches deutliche Übereinstimmungen mit verschiedenen gut belegten Veränderungen/Symptomen im Rahmen des MP aufweist. So fand sich in der vorliegenden Arbeit nach 10 Hz-tACS eine erhöhte Variabilität im Rahmen einer Synchronisations-Aufgabe. Vergleichbare Befunde wurden auch bei MP-Patienten gezeigt (Freeman et al., 1993; Elsinger et al., 2003). Darüber hinaus war die CSP nach 10 Hz reduziert. Eine Verkürzung der CSP bei MP-Patienten wurde ebenfalls bereits berichtet (Priori et al., 1994). Außerdem führte die 10 Hz-tACS zu einer Verringerung der CMC-Amplitude im niedrigen Gamma-Band, die sich auch bei MP-Patienten im medikamentösen OFF findet (vgl. Salenius et al., 2002).

Nach der 20 Hz-tACS zeigte sich bei den gesunden Probanden eine motorische Verlangsamung im Sinne einer reduzierten Bewegungsfrequenz während einer *Fast Finger Tapping*-Aufgabe. Dieser Befund steht im Einklang mit der Bradykinese als Kardinalsymptom des MP (vgl. zur Bradykinese beim MP: Berardelli et al., 2001). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte demnach gezeigt werden, dass die tACS mit 10 und 20 Hz, d.h. in Frequenzen, die mit den motorischen Veränderungen im Rahmen des MP assoziiert sind, bei gesunden Probanden zu einer temporären Induktion von Verhaltens- und neurophysiologischen Veränderungen führt, welche auch bei MP beschrieben worden sind. Dieser Befund unterstützt die Hypothese, dass die Verstärkung von an sich physiologischer Hirnaktivität zu einer Beeinträchtigung der motorischen Funktionen führt. Damit unterstreichen die Daten die funktionelle Bedeutung pathologisch verstärkter Alpha- und Beta-Band-Synchronisation für die Entstehung von MP-Symptomen.

Hinsichtlich der Effekte der 10 und 20 Hz-tACS auf die Bewegungsausführung zeigte sich darüber hinaus eine bemerkenswerte Parallele zu Befunden im Zusammenhang mit der DBS des STN bei MP-Patienten: So konnte bereits gezeigt werden, dass eine 10 Hz-DBS die zeitliche Variabilität der Bewegung erhöht, während eine DBS mit 20 Hz selektiv die Tapping-Rate verringert, ohne deren Variabilität zu beeinflussen (Eusebio et al., 2008). Folglich ließen sich durch tACS und DBS unabhängig vom Stimulationsort (M1 vs. STN) innerhalb des zentralen Netzwerks für Bewegungssteuerung in verschiedenen Studien vergleichbare Verhaltenseffekte hervorrufen. Dieser Befund könnte einen Ausgangspunkt für die langfristige Entwicklung einer non-invasiven Stimulationsmethode zur Behandlung des MP darstellen.

Schließlich lässt sich festhalten, dass anhand der vorliegenden Arbeit die Bedeutung der tACS als geeignete Methode zur Untersuchung grundlagenwissenschaftlicher Fragestellungen gezeigt werden konnte. Darüber hinaus gelang es, einen Beitrag zur methodischen Weiterentwicklung der tACS zu leisten, indem mit der visuellen Maskierung retinaler Stimulationseffekte eine einfache und effektive Methode zur Verblindung der Kontrollbedingung (Scheinstimulation) implementiert und mehrfach erfolgreich evaluiert wurde. Obwohl eine tACS im Frequenzbereich unter 45 Hz bei der Elektrodenpositionierung über dem Auge zu visuellen Eindrücken im Sinne eines Flickerns führt (vgl. hierzu z.B. Paulus, 2010), gelang es den Probanden infolge der Flickermaskierung nicht, Verum- und Scheinstimulation voneinander zu

unterscheiden. Die Maskierungsmethode ermöglicht daher, bei einer tACS mit einer Frequenz unter 45 Hz auf die etablierte Elektrodenmontage mit orbitaler Elektrodenpositionierung zurückzugreifen, ohne eine Begrenzung der Stimulationsintensität auf ein Maß unterhalb der Auslösung retinaler Stimulationseffekte vornehmen zu müssen. Dies stellt einen methodischen Vorteil bei der Anwendung der tACS dar, da Verum- und Scheinstimulation im Unterschied zu anderen transkraniellen Stimulationsmethoden wie etwa der TMS vom Probanden nicht unterschieden werden können.

Letztendlich könnte die Schwerpunktsetzung auf Stimulations-Nacheffekte als eine Limitation der vorliegenden Arbeit gewertet werden, obwohl diese angesichts der Bedeutung von stimulationsüberdauernden Effekten für die Untersuchung neuronaler Plastizität bzw. für eine mögliche therapeutische Anwendung der tACS bewusst erfolgte. Insbesondere stellt hier die Verwendung der MEG einen Nachteil dar. Denn die zeitnahe Erfassung unmittelbarer Nacheffekte ist mit dieser Methode nur bedingt möglich. Zur Untersuchung von unmittelbar nach Stimulationsende auftretenden Effekten, aber auch von Effekten *während* der Stimulation erscheint die EEG als geeignete Methode.

5 Ausblick

Auf der Grundlage der vorliegenden Arbeit ergeben sich verschiedene neue Forschungsfragen. So könnten zukünftige Studien die Effekte der tACS auf die oszillatorische Aktivität während bzw. unmittelbar nach der tACS untersuchen. Hierzu bietet sich die Methode der EEG an, wobei für die Messung von tACS-Effekten während der Stimulation geeignete Verfahren zur Bereinigung von elektrischen Artefakten durch den Stromfluss entwickelt werden müssten. Hinsichtlich der weiteren Erforschung der tACS-Nacheffekte stellt die Untersuchung kumulativer Stimulationsnacheffekte einen weiteren interessanten Gesichtspunkt dar. In Anlehnung an die Befunde zur konsekutiven Anwendung der tDCS wäre hierbei zu klären, ob sich die Dauer der tACS-Nacheffekte etwa durch eine Stimulation an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen verlängern ließe.

Die tACS könnte zukünftig auch von therapeutischer Relevanz im Rahmen neurorehabilitativer Fragestellungen sein. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine 10 Hz-tACS eine Erhöhung der Bewegungsvariabilität nach sich zieht. Diese wurde bereits mit einer verbesserten motorischen Lernleistung in Verbindung gebracht (Teo et al., 2011). Vor diesem Hintergrund könnten zukünftige Studien der Frage nachgehen, ob eine 10 Hz-tACS einen begünstigenden Nacheffekt auf motorisches Lernen im rehabilitativen Kontext entfaltet. Diesbezüglich erscheint eine klinische Anwendung der tACS beispielsweise im Rahmen motorischer Rehabilitation von Schlaganfallpatienten mit Bewegungsbeeinträchtigungen denkbar.

Eine weitere interessante Fragestellung ergibt sich für den Bereich der MP-Forschung. So erscheint es aussichtsreich, Nacheffekte einer tACS mit einer Stimulationsfrequenz von 130 Hz – also einer im Rahmen der DBS therapeutisch genutzten Frequenz – auf die motorkortikalen Oszillationen und die motorischen Funktionen von MP-Patienten zu untersuchen. Auch in diesem Zusammenhang erscheint die Untersuchung möglicher kumulativer Stimulationseffekte vielversprechend.

Referenzen

- Androulidakis A., Kühn A., Chen C., Blomstedt P., Kempf F., Kupsch A., Schneider G., Doyle L., Dowsey-Limousin P., Hariz M. & Brown P. (2007). Dopaminergic therapy promotes lateralized motor activity in the subthalamic area in Parkinson's disease. *Brain*, 130, 457-468.
- Andrykiewicz A., Patino L., Naranjo J., Witte M., Hepp-Reymond M. & Kristeva R. (2007). Corticomuscular synchronization with small and large dynamic force output. *BMC Neuroscience*, 8, 101.
- Angelakis E., Liouta E., Andreadis N., Leonardos A., Ktonas P., Stavrinou L., Miranda P., Mekonnen A. & Sakas D. (2013). Transcranial alternating current stimulation reduces symptoms in intractable idiopathic cervical dystonia: A case study. *Neuroscience Letters*, 15, 39-43.
- Antal A., Boros K., Poreisz C., Chaieb L., Terney D. & Paulus W. (2008). Comparatively weak after-effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cortical excitability in humans. *Brain Stimulation*, 1, 97-105.
- Antal A., Terney D., Kühnl S. & Paulus W. (2010). Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *Journal of Pain and Symptom Management*, 39, 890-903.
- Baker M. & Baker S. (2003). The effect of diazepam on motor cortical oscillations and corticomuscular coherence studied in man. *Journal of Physiology*, 546, 931-942.
- Baker S.N., Olivier E. & Lemon R.N. (1997). Coherent oscillations in monkey motor cortex and hand muscle EMG show task-dependent modulation. *Journal of Physiology*, 501, 225-241.
- Baker S.N. (2007). Oscillatory interactions between sensorimotor cortex and the periphery. *Current Opinion in Neurobiology*, 17, 649-655.

- Barker A., Jalinous R. & Freeston I. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1, 1106-1107.
- Berardelli A., Rothwell J., Thompson P. & Hallett M. (2001). Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*, 124, 2131-2146.
- Bergman H., Feingold A., Nini A., Raz A., Slovin H., Abeles M. & Vaadia E. (1998). Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends in Neuroscience*, 21, 32-38.
- Brown P. & Marsden C. (1998). What do the basal ganglia do? *Lancet*, 351, 1801-1804.
- Brown P. & Marsden C. (1999). Bradykinesia and impairment of EEG desynchronization in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 14, 423-429.
- Brown P. (2000). Cortical drives to human muscle: the Piper and related rhythms. *Progress in Neurobiology*, 60, 97-108.
- Brown P., Marsden J., Defebvre L., Cassim F., Mazzone P., Oliviero A., Altibrandi M., Di Lazzaro V., Limousin-Dowsey P., Fraix V., Odin P. & Pollak P. (2001). Intermuscular coherence in Parkinson's disease: relationship to bradykinesia. *Neuroreport*, 12, 2577-2581.
- Brown P. (2003). Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Movement disorders*, 18, 357-363.
- Brown P. & Williams D. (2005). Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human. *Clinical Neurophysiology*, 116, 2510-2519.
- Brown P. (2006). Bad oscillations in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission Supplement*, 70, 27-30.
- Buzsáki G. & Draguhn A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, 304, 1926-1929.

- Buzsáki G. & Wang X. (2012). Mechanisms of gamma oscillations. *Annual Review of Neuroscience*, 35, 203-225.
- Cassidy M. & Brown P. (2001). Task-related EEG-EEG coherence depends on dopaminergic activity in Parkinson's disease. *Neuroreport*, 12, 703-707.
- Cassidy M., Mazzone P., Oliviero A., Insola A., Tonali P., Di Lazzaro V. & Brown P. (2002). Movement-related changes in synchronization in the human basal ganglia. *Brain*, 125, 1235-1246.
- Chaieb L., Antal A. & Paulus W. (2011). Transcranial alternating current stimulation in the low kHz range increases motor cortex excitability. *Restorative Neurology and Neurosciences*, 29, 167-175.
- Chakarov V., Naranjo J., Schulte-Mönting J., Omlor W., Huethe F. & Kristeva R. (2009). Beta-range EEG-EMG coherence with isometric compensation for increasing modulated low-level forces. *Journal of Neurophysiology*, 102, 1115-1120.
- Chen C., Litvak V., Gilbertson T., Kühn A., Lu C., Lee S., Tsai C., Tisch S., Limousin P., Hariz M. & Brown P. (2007). Excessive synchronization of basal ganglia neurons at 20 Hz slows movement in Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 205, 214-221.
- Conway B.A., Halliday D.M., Farmer S.F., Shahani U., Maas P., Weir A.I. & Rosenberg J.R. (1995). Synchronization between motor cortex and spinal motoneuronal pool during the performance of a maintained motor task in man. *Journal of Physiology*, 489, 917-924.
- Davey N., Romaguere P., Maskill D. & Ellaway P. (1994). Suppression of voluntary motor activity revealed using transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in man. *Journal of Physiology*, 477, 223-235.
- Deans J., Powell A. & Jefferys J. (2007). Sensitivity of coherent oscillations in rat hippocampus to AC electric fields. *Journal of Physiology*, 583, 555-565.
- Deuschl G., Schade-Brittinger C., Krack P., Volkmann J., Schäfer H., Bötzel K., Daniels C., Deutschländer A., Dillmann U., Eisner W., Gruber D., Hamel W.,

- Herzog J., Hilker R., Klebe S., Kloß M., Koy J., Krause M., Kupsch A., Lorenz D., Lorenzi S., Mehdorn H.M., Moringlane J.R., Oertel W., Pinsker M.O., Reichmann H., Reuß A., Schneider G.-H., Schnitzler A., Steude U., Sturm V., Timmermann L., Tronnier V., Trottenberg T., Wojtecki L., Wolf E., Poewe W. & Voges J. (2006). A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 355, 896-908.
- Devos D., Szurhaj W., Reyns N., Labyt E., Houdayer E., Bourriez J., Cassim F., Krystkowiak P., Blond S., Destee A., Derambure P. & Defebvre L. (2006). Predominance of the contralateral movement-related activity in the subthalamo-cortical loop. *Clinical Neurophysiology*, 117, 2315-2327.
- Di Lazzaro V., Pilato F., Dileone M., Ranieri F., Ricci V., Profice P., Bria P., Tonali P. & Ziemann U. (2006). GABAA receptor subtype specific enhancement of inhibition in human motor cortex. *Journal of Physiology*, 575, 721-726.
- Elsinger C.L., Rao S.M., Zimelman J.L., Reynolds N.C., Blindauer K.A. & Hoffmann R.G. (2003). Neural basis for impaired time reproduction in Parkinson's disease: An fMRI study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9, 1088-1098.
- Engel A. & Fries P. (2010). Beta-band oscillations – signalling the status quo? *Current Opinion in Neurobiology*, 20, 156-165.
- Eusebio A., Chen C., Lu C., Lee S., Tsai C., Limousin P., Hariz M. & Brown P. (2008). Effects of low-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on movement in Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 209, 125-130.
- Fahn S. & Elton R. (1987). The unified Parkinson's disease rating scale. In S. Fahn, C. Marsden, D. Calne & M. Goldstein (Eds.), *Recent developments in Parkinson's disease* (Vol. 2, pp. 153-163, 293-304). Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information.
- Feurra M., Bianco G., Santarnecchi E., Del Testa M., Rossi A. & Rossi S. (2011). Frequency-dependent tuning of the human motor system induced by transcranial oscillatory potentials. *Journal of Neuroscience*, 31, 12165-12170.

- Foffani G., Bianchi A., Baselli G. & Priori A. (2005). Movement-related frequency modulation of beta oscillatory activity in the human subthalamic nucleus. *Journal of Physiology*, 568, 699-711.
- Fogelson N., Kühn A., Silberstein P., Limousin P., Hariz M., Trottenberg T., Kupsch A. & Brown P. (2005). Frequency dependent effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 382, 5-9.
- Freeman J.S., Cody F.W.J. & Schady W. (1993). The influence of external timing cues upon the rhythm of voluntary movements in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 6, 1078-1084.
- Fries P. (2009). Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation. *Annual Review of Neuroscience*, 32, 209-224.
- Fröhlich F. & McCormick D. (2010). Endogenous electric fields may guide neocortical network activity. *Neuron*, 67, 129-143.
- Gastaut H. (1952). Étude électrographique de la réactivité des rythmes rolandiques. *Revue Neurologique*, 87, 176-182.
- Gerloff C., Richard J., Hadley J., Schulman A.E., Honda M. & Hallett M. (1998). Functional coupling and regional activation of human cortical motor areas during simple, internally paced and externally paced finger movements. *Brain*, 121, 1513-1531.
- Gilbertson T., Lalo E., Doyle L., Di Lazzaro V., Cioni B. & Brown P. (2005). Existing motor state is favored at the expense of new movement during 13–35 Hz oscillatory synchrony in the human corticospinal system. *Journal of Neuroscience*, 25, 7771-7779.
- Gross J., Tass P.A., Salenius S., Hari R., Freund H.-J. & Schnitzler A. (2000). Cortico-muscular synchronization during isometric muscle contraction in humans as revealed by magnetoencephalography. *Journal of Physiology*, 527, 623-631.
- Gross J., Timmermann L., Kujala J., Dirks M., Schmitz F. & Salmelin R. (2002). The neural basis of intermittent motor control in humans. *Proceedings of the*

-
- National Academy of Sciences of the United States of America*, 99, 2299-2302.
- Gross J., Pollok B., Dirks M., Timmermann L., Butz M. & Schnitzler A. (2005). Task-dependent oscillations during unimanual and bimanual movements in the human primary motor cortex and SMA studied with magnetoencephalography. *Neuroimage*, 26, 91-98.
- Halliday D., Conway B., Farmer S. & Rosenberg J. (1998). Using electroencephalography to study functional coupling between cortical activity and electromyograms during voluntary contractions in humans. *Neuroscience Letters*, 241, 5-8.
- Hämäläinen M., Hari R., Ilmoniemi R., Knuutila J. & Lounasmaa O. (1993). Magnetoencephalography - Theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics*, 65, 1-93.
- Hammond C., Bergman H. & Brown P. (2007). Pathological synchronization in Parkinson's disease: Networks, models, and treatments. *Trends in Neuroscience*, 30, 357-364.
- Hänggi P. (2002). Stochastic resonance in biology. How noise can enhance detection of weak signals and help improve biological information processing. *A European Journal of Chemical Physics and Physical Chemistry*, 3, 285-290.
- Hari R. & Salenius S. (1999). Rhythmical corticomotor communication. *Neuroreport*, 10, R1-10.
- Hari R. (2005). Magnetoencephalography in clinical neurophysiological assessment of human cortical functions. In E. Niedermeyer & F. Lopes da Silva (Eds.), *Electroencephalography: Basic principles, clinical applications, and related fields* (pp. 1165-1197). Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Harrington D.L. & Haaland K.Y. (1998). Temporal processing in the basal ganglia. *Neuropsychology*, 12, 3-12.

- Hashimoto Y., Ushiba J., Kimura A., Liu M. & Tomita Y. (2010). Correlation between EEG-EMG coherence during isometric contraction and its imaginary execution. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 70, 76-85.
- Herrmann C., Neuling T., Rach S. & Struber D. (2012). Modulation of EEG oscillations via transcranial alternating current stimulation. *Biomedizinische Technik. Biomedical engineering*, 57.
- Hirschmann J., Ozkurt T., Butz M., Homburger M., Elben S., Hartmann C., Vesper J., Wojtecki L. & Schnitzler A. (2011). Distinct oscillatory STN-cortical loops revealed by simultaneous MEG and local field potential recordings in patients with Parkinson's disease. *Neuroimage*, 55, 1159-1168.
- Hoehn M. & Yahr M. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17, 427-442.
- Hoshiyama M. & Kakigi R. (1999). Shortening of the cortical silent period following transcranial magnetic brain stimulation during an experimental paradigm for generating contingent negative variation (CNV). *Clinical Neurophysiology*, 110, 1394-1398.
- Hutchison W.D., Dostrovsky J.O., Walters J.R., Courtemanche R., Boraud T., Goldberg J. & Brown P. (2004). Neuronal oscillations in the basal ganglia and movement disorders: Evidence from whole animal and human recordings. *Journal of Neuroscience*, 24, 9240-9243.
- Ivry R.B. & Keele S.W. (1989). Timing functions of the Cerebellum. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1, 136-152.
- Iyer M.B., Mattu U., Grafman J., Lomarev M., Sato S. & Wassermann E.M. (2005). Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*, 64, 872-875.
- Jabre J. & Salzsieder B. (1999). An EMG study of functional cortico-motoneuronal connections in humans. *Journal of Physiology, Paris*, 93, 147-154.

- Jenkinson N. & Brown P. (2011). New insights into the relationship between dopamine, beta oscillations and motor function. *Trends in Neuroscience*, 34, 611-618.
- Jensen O. & Mazaheri A. (2010). Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: Gating by inhibition. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4, 186.
- Jeong J. (2004). EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 115, 1490-1515.
- Joundi R.A., Jenkinson N., Brittain J.-S., Aziz T.Z. & Brown P. (2012). Driving oscillatory activity in the human cortex enhances motor performance. *Current Biology*, 22, 403-407.
- Kaelin-Lang A. (2007). Motorisch evozierte Potenziale – Eine Einführung. In H. Siebner & U. Ziemann (Eds.), *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (pp. 59-69). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Kilner J., Baker S., Salenius S., Hari R. & Lemon R. (2000). Human cortical muscle coherence is directly related to specific motor parameters. *Journal of Neuroscience*, 20, 8838-8845.
- Kilner M., Baker S.N., Salenius S., Jousmäki V., Hari R. & Lemon R.N. (1999). Task-dependent modulation of 15-30 Hz coherence between rectified EMGs from human hand and forearm muscles. *Journal of Physiology*, 516, 559-570.
- Krack P., Batir A., Van Blercom N., Chabardes S., Fraix V., Ardouin C., Koudsie A., Limousin P., Benazzouz A., LeBas J.F., Benabid A.-L. & Pollak P. (2003). Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 349, 1926-1934.
- Kristeva R., Patino L. & Omlor W. (2007). Beta-range cortical motor spectral power and corticomuscular coherence as a mechanism for effective corticospinal interaction during steady-state motor output. *Neuroimage*, 36, 785-792.
- Kristeva-Feige R., Fritsch C., Timmer J. & Lücking C.-H. (2002). Effects of attention and precision of exerted force on beta range EEG-EMG synchronization

- during a maintained motor contraction task. *Clinical Neurophysiology*, 113, 124-131.
- Kuhlman W. (1978). Functional topography of the human mu rhythm. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 44, 83-93.
- Kühn A., Kupsch A., Schneider G. & Brown P. (2006). Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, 23, 1956-1960.
- Kühn A., Fogelson N., Limousin P., Hariz M., Kupsch A. & Brown P. (2009a). Frequency-specific effects of stimulation of the subthalamic area in treated Parkinson's disease patients. *Neuroreport*, 20, 975-978.
- Kühn A., Tsui A., Aziz T., Ray N., Brucke C., Kupsch A., Schneider G. & Brown P. (2009b). Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity. *Experimental Neurology*, 215, 380-387.
- Leblois A., Boraud T., Meissner W., Bergman H. & Hansel D. (2006). Competition between feedback loops underlies normal and pathological dynamics in the basal ganglia. *Journal of Neuroscience*, 26, 3567-3583.
- Leblois A., Meissner W., Bioulac B., Gross C., Hansel D. & Boraud T. (2007). Late emergence of synchronized oscillatory activity in the pallidum during progressive Parkinsonism. *European Journal of Neuroscience*, 26, 1701-1713.
- Litvak V., Jha A., Eusebio A., Oostenveld R., Foltynie T., Limousin P., Zrinzo L., Hariz M., Friston K. & Brown P. (2011). Resting oscillatory cortico-subthalamic connectivity in patients with Parkinson's disease. *Brain*, 134, 359-374.
- Lounasmaa O.V., Hamalainen M., Hari R. & Salmelin R. (1996). Information processing in the human brain: Magnetoencephalographic approach. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93, 8809-8815.
- Mallet N., Pogosyan A., Sharott A., Csicsvari J., Bolam J., Brown P. & Magill P. (2008). Disrupted dopamine transmission and the emergence of exaggerated

- beta oscillations in subthalamic nucleus and cerebral cortex. *Journal of Neuroscience*, 28, 4795-4806.
- Marceglia S., Foffani G., Bianchi A., Baselli G., Tamma F., Egidi M. & Priori A. (2006). Dopamine-dependent non-linear correlation between subthalamic rhythms in Parkinson's disease. *Journal of Physiology*, 571, 579-591.
- Marsden J., Werhahn K., Ashby P., Rothwell J., Noachtar S. & Brown P. (2000). Organization of cortical activities related to movement in humans. *Journal of Neuroscience*, 20, 2307-2314.
- Marsden J., Limousin-Dowsey P., Fraix V., Pollak P., Odin P. & Brown P. (2001). Intermuscular coherence in Parkinson's disease: effects of subthalamic nucleus stimulation. *Neuroreport*, 12, 1113-1117.
- Mendez-Balbuena I., Huethe F., Schulte-Mönting J., Leonhart R., Manjarrez E. & Kristeva R. (2012). Corticomuscular coherence reflects interindividual differences in the state of the corticomuscular network during low-level static and dynamic forces. *Cerebral Cortex*, 22, 628-638.
- Mima T. & Hallett M. (1999). Corticomuscular coherence: a review. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 16, 501-511.
- Mima T., Steger J., Schulman A., Gerloff C. & Hallett M. (2000). Electroencephalographic measurement of motor cortex control of muscle activity in humans. *Clinical Neurophysiology*, 111, 326-337.
- Moliadze V., Antal A. & Paulus W. (2010). Boosting brain excitability by transcranial high frequency stimulation in the ripple range. *Journal of Physiology*, 588, 4891-4904.
- Monte-Silva K., Kuo M., Hessenthaler S., Fresnoza S., Liebetanz D., Paulus W. & Nitsche M. (in press). Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimulation*.
- Muthukumaraswamy S. (2010). Functional properties of human primary motor cortex gamma oscillations. *Journal of Neurophysiology*, 104, 2873-2885.

- Nitsche M.A. & Paulus W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *Journal of Physiology*, 527, 633-639.
- Nitsche M.A. & Paulus W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57, 1899-1901.
- Nitsche M.A., Liebetanz D., Tergau F. & Paulus W. (2002). Modulation of cortical excitability in man using transcranial direct current stimulation. *Nervenarzt*, 73, 332-335.
- Nitsche M.A., Liebetanz D., Lang N., Antal A., Tergau F. & Paulus W. (2003a). Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clinical Neurophysiology*, 114, 2220-2222.
- Nitsche M.A., Nitsche M.S., Klein C.C., Tergau F., Rothwell J.C. & Paulus W. (2003b). Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 114, 600-604.
- Nitsche M.A., Schauenburg A., Lang N., Liebetanz D., Exner C., Paulus W. & Tergau F. (2003c). Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15, 619-626.
- Nitsche M.A. & Paulus W. (2007). Transkranielle Gleichstromstimulation. In H. Siebner & U. Ziemann (Eds.), *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (pp. 533-541). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Omlor W., Patino L., Hepp-Reymond M. & Kristeva R. (2007). Gamma-range corticomuscular coherence during dynamic force output. *Neuroimage*, 34, 1191-1198.
- Orth M. & Benecke R. (2007). Kortikale Innervationsstille. In H. Siebner & U. Ziemann (Eds.), *Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation* (pp. 159-165). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

- Patino L., Omlor W., Chakarov V., Hepp-Reymond M. & Kristeva R. (2008). Absence of gamma-range corticomuscular coherence during dynamic force in a deafferented patient. *Journal of Neurophysiology*, 99, 1906-1916.
- Patton J., Stoykov M., Kovic M. & Mussa-Ivaldi F. (2006). Evaluation of robotic training forces that either enhance or reduce error in chronic hemiparetic stroke survivors. *Experimental Brain Research*, 168, 368-383.
- Paulus W. (2010). On the difficulties of separating retinal from cortical origins of phosphenes when using transcranial alternating current stimulation (tACS). *Clinical Neurophysiology*, 121, 987-991.
- Pfurtscheller G., Stancak A. & Neuper C. (1996). Event-related synchronization (ERS) in the alpha band - An electrophysiological correlate of cortical idling: a review. *International Journal of Psychophysiology*, 24, 39-46.
- Pfurtscheller G. & Lopes da Silva F. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: Basic principles. *Clinical Neurophysiology*, 110, 1842-1857.
- Pogosyan A., Gaynor L.D., Eusebio A. & Brown P. (2009). Boosting cortical activity at beta-band frequencies slows movement in humans. *Current Biology*, 19, 1-5.
- Pollok B., Gross J., Dirks M., Timmermann L. & Schnitzler A. (2004). The cerebral oscillatory network of voluntary tremor. *Journal of Physiology*, 554, 871-878.
- Pollok B., Gross J., Müller K., Aschersleben G. & Schnitzler A. (2005). The cerebral oscillatory network associated with auditorily paced finger movements. *Neuroimage*, 24, 646-655.
- Pollok B., Rothkegel H., Schnitzler A., Paulus W. & Lang N. (2008). The effect of rTMS over left and right dorsolateral premotor cortex on movement timing of either hand. *European Journal of Neuroscience*, 27, 757-764.
- Pollok B., Krause V., Butz M. & Schnitzler A. (2009). Modality specific functional interaction in sensorimotor synchronization. *Human Brain Mapping*, 30, 1783-1790.

- Pollok B., Krause V., Martsch W., Wach C., Schnitzler A. & Südmeyer M. (2012). Motor-cortical oscillations in early stages of Parkinson's disease. *Journal of Physiology*, 590, 3203-3212.
- Priori A., Berardelli A., Inghilleri M., Accornero N. & Manfredi M. (1994). Motor cortical inhibition and the dopaminergic system: Pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism. *Brain*, 117, 317-323.
- Priori A., Foffani G., Pesenti A., Tamma F., Bianchi A., Pellegrini M., Locatelli M., Moxon K. & Villani R. (2004). Rhythm-specific pharmacological modulation of subthalamic activity in Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 189, 369-379.
- Ray N., Jenkinson N., Wang S., Holland P., Brittain J., Joint C., Stein J. & Aziz T. (2008). Local field potential beta activity in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease is associated with improvements in bradykinesia after dopamine and deep brain stimulation. *Experimental Neurology*, 213, 108-113.
- Reato D., Rahman A., Bikson M. & Parra L. (2010). Low-intensity electrical stimulation affects network dynamics by modulating population rate and spike timing. *Journal of Neuroscience*, 30, 15067-15079.
- Riddle C. & Baker S. (2006). Digit displacement, not object compliance, underlies task dependent modulations in human corticomuscular coherence. *Neuroimage*, 33, 618-627.
- Ritter P., Moosmann M. & Villringer A. (2009). Rolandic alpha and beta EEG rhythms' strengths are inversely related to fMRI-BOLD signal in primary somatosensory and motor cortex. *Human Brain Mapping*, 30, 1168-1187.
- Rossini P.M., Barker A.T., Berardelli A., Caramia M.D., Caruso G., Cracco R.Q., Dimitrijevic M.R., Hallett M., Katayama Y., Lücking C.H., Maertens de Noordhout A.L., Marsden C.D., Murray N.M.F., Rothwell J.C., Swash M. & Tomberg C. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical

- application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91, 79-92.
- Rothwell J.C., Hallett M., Berardelli A., Eisen A., Rossini P.M. & Paulus W. (1999). Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Supplement*, 52, 97-103.
- Salenius S., Portin K., Kajola M., Salmelin R. & Hari R. (1997). Cortical control of human motoneuron firing during isometric contraction. *Journal of Neurophysiology*, 77, 3401-3405.
- Salenius S., Avikainen S., Kaakola S., Hari R. & Brown P. (2002). Defective cortical drive to muscle in Parkinson's disease and its improvement with levodopa. *Brain*, 125, 491-500.
- Salenius S. & Hari R. (2003). Synchronous cortical oscillatory activity during motor action. *Current Opinion in Neurobiology*, 13, 678-684.
- Salmelin R. & Hari R. (1994). Characterization of spontaneous MEG rhythms in healthy adults. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91, 237-248.
- Salmelin R., Hämäläinen M., Kajola M. & Hari R. (1995). Functional segregation of movement-related rhythmic activity in the human brain. *Neuroimage*, 2, 237-243.
- Sanger T., Garg R. & Chen R. (2001). Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *Journal of Physiology*, 530, 307-317.
- Sauseng P., Klimesch W., Gerloff C. & Hummel F. (2009). Spontaneous locally restricted EEG alpha activity determines cortical excitability in the motor cortex. *Neuropsychologia*, 47, 284-288.
- Schnitzler A. & Benecke R. (1994). The silent period after transcranial magnetic stimulation is of exclusive cortical origin: evidence from isolated cortical ischemic lesions in man. *Neuroscience Letters*, 180, 41-45.

- Schnitzler A. & Gross J. (2005a). Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 285-296.
- Schnitzler A. & Gross J. (2005b). Magnetenzephalographie (MEG). In H. Walter (Ed.), *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie*. Stuttgart: Schattauer Verlag.
- Schnitzler A., Timmermann L. & Gross J. (2006). Physiological and pathological oscillatory networks in the human motor system. *Journal of Physiology, Paris*, 99, 3-7.
- Schoffelen J.-M., Oostenveld R. & Fries P. (2005). Neuronal coherence as a mechanism of effective corticospinal interaction. *Science*, 308, 111-113.
- Schutter D. & Hortensius R. (2011). Brain oscillations and frequency-dependent modulation of cortical excitability. *Brain Stimulation*, 4, 97-103.
- Sharott A., Magill P., Harnack D., Kupsch A., Meissner W. & Brown P. (2005). Dopamine depletion increases the power and coherence of beta-oscillations in the cerebral cortex and subthalamic nucleus of the awake rat. *European Journal of Neuroscience*, 21, 1413-1422.
- Siebner H., Dressnandt J., Auer C. & Conrad B. (1998). Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve*, 21, 1209-1212.
- Silberstein P., Pogosyan A., Kühn A., Hotton G., Tisch S., Kupsch A., Dowsey-Limousin P., Hariz M. & Brown P. (2005). Cortico-cortical coupling in Parkinson's disease and its modulation by therapy. *Brain*, 128, 1277-1291.
- Stoffers D., Bosboom J., Deijen J., Wolters E., Stam C. & Berendse H. (2008a). Increased cortico-cortical functional connectivity in early-stage Parkinson's disease: An MEG study. *Neuroimage*, 41, 212-222.
- Stoffers D., Bosboom J., Wolters E., Stam C. & Berendse H. (2008b). Dopaminergic modulation of cortico-cortical functional connectivity in Parkinson's disease: An MEG study. *Experimental Neurology*, 213, 191-195.

- Teo J.T.H., Swayne O.B.C., Cheeran B., Greenwood R.J. & Rothwell J.C. (2011). Human theta burst stimulation enhances subsequent motor learning and increases performance variability. *Cerebral Cortex*, 21, 1627-1638.
- Thut G. & Miniussi C. (2009). New insights into rhythmic brain activity from TMS-EEG studies. *Trends in Cognitive Sciences*, 13, 182-189.
- Timmermann L., Gross J., Butz M., Kircheis G., Haussinger D. & Schnitzler A. (2004a). Pathological oscillatory coupling within the human motor system in different tremor syndromes as revealed by magnetoencephalography. *Neurology & Clinical Neurophysiology*, 2004, 26.
- Timmermann L., Wojtecki L., Gross J., Lehrke R., Voges J., Maarouf M., Treuer H., Sturm V. & Schnitzler A. (2004b). Ten-hertz stimulation of subthalamic nucleus deteriorates motor symptoms in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 19, 1328-1333.
- Timmermann L., Braun M., Groiss S., Wojtecki L., Ostrowski S., Krause H., B P., Südmeyer M., Ploner M., Gross J., Maarouf M., Voges J., Sturm V. & Schnitzler A. (2008). Differential effects of levodopa and subthalamic nucleus deep brain stimulation on bradykinesia in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 23, 218-227.
- Traub R.D. (2003). Fast oscillations and epilepsy. *Epilepsy Currents*, 3, 77-79.
- van der Stelt O., Belger A. & Liebermann J.A. (2004). Macroscopic fast neuronal oscillations and synchrony in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 17567-17568.
- Volkman J., Joliot M., Mogilner A., Ioannides A.A., Lado F., Fazzini E., Ribary U. & Llinás R. (1996). Central motor loop oscillations in parkinsonian resting tremor revealed by magnetoencephalography. *Neurology*, 46, 1359-1370.
- Wach C., Krause V., Moliadze V., Paulus W., Schnitzler A. & Pollok B. (2013). Effects of 10 Hz and 20 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) on motor functions and motor cortical excitability. *Behavioural Brain Research*, 241, 1-6.

- Weinberger M., Mahant N., Hutchison W., Lozano A., Moro E., Hodaie M., Lang A. & Dostrovsky J. (2006). Beta oscillatory activity in the subthalamic nucleus and its relation to dopaminergic response in Parkinson's disease. *Journal of Neurophysiology*, 96, 3248-3256.
- Weinberger M., Hutchison W. & Dostrovsky J. (2009). Pathological subthalamic nucleus oscillations in PD: Can they be the cause of bradykinesia and akinesia? *Experimental Neurology*, 219, 58-61.
- Werhahn K., Kunesch E., Noachtar S., Benecke R. & Classen J. (1999). Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *Journal of Physiology*, 517, 591-597.
- Williams D., Tijssen M., Van Bruggen G., Bosch A., Insola A., Di Lazzaro V., Mazzone P., Oliviero A., Quartarone A., Speelman H. & Brown P. (2002). Dopamine-dependent changes in the functional connectivity between basal ganglia and cerebral cortex in humans. *Brain*, 125, 1558-1569.
- Wing A.M. & Kristofferson A.B. (1973). Response delays and the timing of discrete motor responses. *Perception and Psychophysics*, 14, 5-12.
- Witte M., Patino L., Andrykiewicz A., Hepp-Reymond M.-C. & Kristeva R. (2007). Modulation of human corticomuscular beta-range coherence with low-level static forces. *European Journal of Neuroscience*, 26, 3564-3570.
- Zaehle T., Rach S. & Herrmann C.S. (2010). Transcranial alternating current stimulation enhances individual alpha activity in human EEG. *PLoS One*, 5, e13766.
- Zaghi S., Acar M., Hultgren B., Boggio P.S. & Fregni F. (2010a). Noninvasive brain stimulation with low-intensity electrical currents: Putative mechanisms of action for direct and alternating current stimulation. *Neuroscientist*, 16, 285-307.
- Zaghi S., Rezende L., Oliveira L.M., El-Nazer R., Menning S., Tadani L. & Fregni F. (2010b). Inhibition of motor cortex excitability with 15 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS). *Neuroscience Letters*, 479, 211-214.

Zaidel A., Arkadir D., Israel Z. & Bergman H. (2009). Akineto-rigid vs. tremor syndromes in Parkinsonism. *Current Opinion Neurology*, 22, 387-393.

Anhang

Die Arbeit beruht im Wesentlichen auf:

Publikation I:

Wach C., Krause V., Moliadze V., Paulus W., Schnitzler A., Pollok B. (2013). Differential effects of 10 Hz and 20 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) on motor functions and motor cortical excitability. *Behavioural Brain Research*, 241, 1-6.

Impact Factor (2011): 3.4

Eigenanteil: 50%

Publikation II:

Wach C., Krause V., Schnitzler A., Pollok B. Reduced gamma band cortico-muscular coherence after 10 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS).

Frontiers in Human Neuroscience, in Revision

Eigenanteil: 50%

Publikation III

Krause V., Wach C., Südmeyer M., Ferrea S., Schnitzler A., Pollok B. 20 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) aggravates motor symptoms in PD.

Eingereicht bei *Neuroimage*

Eigenanteil: 50%

Weitere Aspekte finden Eingang in der Arbeit:

Publikation IV

Pollok B., Krause V., Martsch W., Wach C., Schnitzler A., Südmeyer M. (2012). Motor-cortical oscillations in early stages of Parkinson's disease. *Journal of Physiology*, 590, 3203-3212.

Eigenanteil: 25%

Impact Factor (2011): 4.9

Weitere Publikationen, die nicht in die Arbeit Eingang fanden:

Publikation V:

Biermann-Ruben K., Miller A., Franzkowiak S., Finis J., Pollok B., Wach C., Südmeyer M., Jonas M., Thomalla G., Müller-Vahl K., Münchau A., Schnitzler A. (2012). Increased sensory feedback in Tourette syndrome. *Neuroimage*, 63, 119-125.

Eigenanteil: 10%

Impact Factor (2011): 5.9

Publikation VI:

Jantzen S.U., Ferrea S., Wach C., Quasthoff K., Illes S., Scherfeld D., Hartung H.P., Seitz R.J., Dihné M. (2013). In vitro neuronal network activity in NMDA receptor encephalitis. *BMC Neuroscience*, 14, 17.

Eigenanteil: 10%

Impact Factor (2011): 3.0



Research report

Effects of 10 Hz and 20 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) on motor functions and motor cortical excitability

C. Wach^{a,b,1}, V. Krause^{a,1}, V. Moliadze^c, W. Paulus^d, A. Schnitzler^{a,b}, B. Pollok^{a,*}^a Institute of Clinical Neuroscience and Medical Psychology, Medical Faculty, Heinrich-Heine-University, Universitätsstr. 1, 40225 Duesseldorf, Germany^b Department of Neurology, Medical Faculty, Duesseldorf University Hospital, Moorenstraße 5, 40225 Duesseldorf, Germany^c Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, Goethe-University, Theodor-Stern-Kai 7, House 7A, 60596 Frankfurt am Main, Germany^d Department of Clinical Neurophysiology, Georg-August-University, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Goettingen, Germany

HIGHLIGHTS

- ▶ Synchronized oscillatory activity at alpha/beta band is central to motor control.
- ▶ Yet, its exact functional significance remains unclear.
- ▶ Oscillatory activity was modulated through tACS at 10 and 20 Hz.
- ▶ Differential effects of stimulation frequency on motor function were revealed.
- ▶ 10 Hz tACS increases movement variability, 20 Hz tACS slows movements.

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 September 2012

Received in revised form

22 November 2012

Accepted 26 November 2012

Available online xxx

Key words:

Transcranial alternating current stimulation (tACS)

Motor control

Primary motor cortex

Motor cortical excitability

ABSTRACT

Synchronized oscillatory activity at alpha (8–12 Hz) and beta (13–30 Hz) frequencies plays a key role in motor control. Nevertheless, its exact functional significance has yet to be solved. Transcranial alternating current stimulation (tACS) allows the frequency-specific modulation of ongoing oscillatory activity. The goal of the present study was to investigate the effect of 10 and 20 Hz tACS over left primary motor cortex (M1) on motor functions and cortical excitability in healthy subjects. To this end, tACS was applied for 10 min. Sham stimulation served as control condition. Movement speed and accuracy of the right hand were assessed in 15 right-handed subjects before and after (0, 30 and 60 min) tACS of M1. Cortical silent period (CSP) and motor evoked potentials (MEPs) were determined as measures of M1 excitability. While 10 Hz tACS particularly increased movement variability, especially in tasks requiring internal pacing, 20 Hz tACS resulted in movement slowing. Behavioural effects occurred in distinct time windows. While 10 Hz effects developed over 30 min after stimulation, 20 Hz tACS effects were found immediately after stimulation. Following 10 Hz tACS these effects were significantly correlated with CSP duration, indicating interference with inhibitory pathways. The present findings suggest differential effects of stimulation frequency on motor behaviour and M1 excitability.

© 2012 Published by Elsevier B.V.

1. Introduction

Synchronized oscillatory activity represents a basic mechanism of functional communication within and between brain sites [1,2]. Dynamic functional interaction in a cerebello-thalamo-cortical network subserving motor control has been evidenced at alpha and beta frequencies [3–5]. While oscillatory activity at the beta range might mediate the control of more complex movements [6],

functional interaction at the alpha range might represent a neurophysiological marker of automatic motor control [7]. These results imply that different frequencies might subserv distinct functions for motor control.

TACS offers the unique possibility to non-invasively modulate ongoing oscillatory activity in the brain by applying a weak alternating current [8]. It has been suggested that tACS leads to a rhythmic stimulation of underlying brain tissue which is assumed to be entrained at stimulation frequency [9,10]. Different stimulation frequencies ranging from theta and beta band stimulation [11] over ripple frequencies [140 and 250 Hz, [12]] up to 1, 2 and 5 kHz [13] have been reported to increase motor cortical excitability. However, inhibitory effects of 15 Hz tACS have been demonstrated as well [14]. Moreover, improved memory consolidation has been

* Corresponding author. Tel.: +49 211 81 10767; fax: +49 211 81 13015.

E-mail address: bettina.pollok@uni-duesseldorf.de (B. Pollok).¹ CW and VK share equal first authorship.

demonstrated in connection with a combination of tACS at 0.75 Hz and direct current stimulation during sleep [15].

Behaviourally, improved motor learning associated with 10 Hz tACS was shown [8]. Contrary to this beneficial effect, 20 Hz tACS has been reported to slow voluntary movements during a visuo-motor tracking task [16] and to decrease force grip rate [17]. Nevertheless, the effect of different stimulation frequencies on the same motor tasks has not been investigated so far. The current study aims at comparatively elucidating the effect of 10 Hz and 20 Hz tACS on motor performance and motor cortical excitability in healthy adults. We hypothesize that tACS at alpha and beta frequencies selectively modulates motor functions which might be associated with changes of motor cortex excitability.

2. Materials and methods

2.1. Ethics statement

The study was in accordance with the standards set by the latest revision of the Declaration of Helsinki. Experimental procedures were approved by the local ethics committee of the Heinrich-Heine-University, Duesseldorf, Germany. Subjects gave their written informed consent prior to the experiment.

2.2. Subjects

15 volunteers (8 male) aged between 20 and 58 years (30.7 ± 2.4 years; mean \pm standard error of mean; SEM) participated in the study. Exclusion criteria were (1) history or family history of epileptic seizures, (2) history of migraine, (3) unexplained loss of consciousness, or brain related injury, (4) history of other neurological or psychiatric disorders, (5) cardiac pacemaker or intracranial metal implantation, and (6) intake of central nervous system-effective medication.

All participants were right-handed according to the Edinburgh Handedness Inventory [83.7 ± 5.1 ; [18]]. Fourteen subjects completed the entire study protocol. One subject was unavailable after the first session.

2.3. Experimental design and procedure

A double-blind, randomized, sham-controlled within-subject design was implemented. The order of the three stimulation conditions (10 Hz, 20 Hz, sham) was counterbalanced across subjects. As behavioural measures synchronization and continuation (see below) as well as kinematic 3D-analysis during fast finger tapping (FFT) were assessed. Since previous studies suggest (i) an effect of 20 Hz tACS on movement velocity and (ii) the significance of alpha band synchronization for timing accuracy, the present study investigates (i) fast movements and (ii) movements that require precise timing. Additionally, MEPs and CSP were determined as neurophysiological measures. Motor tasks were counterbalanced across subjects.

During synchronization subjects were instructed to tap their right index finger in synchrony with an isochronous auditory pacing signal. After 30 taps the pacing signal stopped and subjects continued at the same rhythm for another 30 taps (continuation phase). The interstimulus interval (ISI) was 900 ms. A photoelectric barrier set up on a response pad was used to determine tap onsets. Stimulus presentation and recording of tap onsets was carried out using E-Prime® software (Psychology Software Tools, Sharpsburg, USA).

Additionally, FFT was assessed using a 3D-ultrasound motion detection system (CMS 70P, Zebris, Isny, Germany) which precisely detects the position of ultrasound markers by estimating transmission times to the receiver platform (sampling rate 66 Hz). A small ultrasound transmitter was attached to the right index finger at the distal phalanx. The alignment of the receiver platform was kept constant across measurements. For FFT the forearm was flexed while the elbow was placed on the armrest. Thumb and index finger were outstretched and participants were instructed to tap as fast as possible towards the thumb retaining maximum movement amplitude for a period of 16 s.

Data were recorded before and at three time points after tACS cessation (post1: immediately after tACS, post2: 30 min, and post3: 60 min). An interval of at least one week lay between the three individual experimental sessions to avoid carryover effects.

Throughout the experiment subjects were comfortably seated in a reclining chair with head- and armrests. They were instructed to relax and to keep their eyes open during stimulation. Subjects were naïve with respect to the exact aim of the study.

2.4. Transcranial magnetic stimulation (TMS)

TMS of the left motor cortex was performed using a standard figure of eight coil (outer winding diameter 80 mm) connected to a Medtronic MagPro stimulator. The coil was placed tangentially to the scalp with the handle pointing backwards and laterally at about 45° away from the midline inducing an initial posterior-anterior

current flow in the brain. The magnetic stimulus had a biphasic waveform with a pulse width of about 300 μ s. For localization of left M1, surface electromyography (EMG) of the first dorsal interosseus (FDI) muscle of the right hand was recorded in a belly-tendon-montage. Muscle activation was monitored in real-time via EMG recording software (MegaWin®, Mega Electronics Ltd, Finland). We first localized the optimal cortical representation of the FDI by eliciting MEPs [for an overview see 19]. By moving the coil in 0.5 cm steps anterior, posterior, medial, and lateral to this area, the exact localization of the point which invoked the maximum motor response of the FDI muscle was determined as motor hot spot and marked with a skin pen on the scalp. Stimulation intensity was set to 120% of the individual resting motor threshold (RMT) which is defined as the minimum stimulation intensity needed to evoke MEPs in the relaxed FDI muscle of about 50 μ V in 5 of 10 consecutive trials. Mean RMT was $33.9 \pm 1.3\%$ of maximum stimulator output. Mean stimulation intensity was $40.6 \pm 1.4\%$ of maximum stimulator output.

For CSP estimation subjects performed an isometric contraction of the FDI at 20% of maximum force. A series of 15 MEPs was recorded at variable intervals ranging from 5 to 8 s. Each trial encompassed a total of 500 ms with a 100 ms pre-stimulus baseline. EMG signals were stored digitally for off-line analysis.

2.5. tACS

TACS was delivered by a DC stimulator (NeuroConn GmbH, Ilmenau, Germany) through a pair of saline-soaked rectangular sponge electrodes (5 cm \times 7 cm). One electrode was fixed above the left M1, the other electrode was placed over the contralateral orbit [20,21]. A rubber band montage was used to hold the electrodes in place. TACS was applied at 10 Hz and 20 Hz, respectively, for 10 min with a current intensity of 1 mA (peak-to-peak), resulting in a scalp current density of 28.6 μ A/cm² under the electrodes. Stimulation waveform was sinusoidal without DC offset. The current was ramped up over the first 30 s of stimulation. Impedance was kept below 5 k Ω . For sham stimulation tACS was terminated after 30 s in order to elicit the typical tingling sensation under the electrode at the beginning of stimulation. Stimulation was in compliance with established safety protocols regarding DC and AC stimulation [22,23]. After each session subjects were required to fill out a questionnaire concerning potential adverse effects such as itching, pain or skin irritation during and/or after stimulation.

TACS at frequencies below 45 Hz with an electrode positioning above the orbit elicits retinal stimulation yielding visual flicker sensations. As this poses a considerable problem for blinding of stimulation conditions, masking of retinal stimulation effects was achieved by displaying a visual 10 Hz flicker stimulus via a projector during stimulation (verum and sham). Subjects and investigator were blind to tACS frequency. In order to assess blinding integrity participants were asked whether they received verum or sham stimulation and to evaluate the confidence of their decision by means of a numerical rating scale at the end of each session ranging from 1 (totally uncertain) to 10 (totally certain). If subjects indicated verum stimulation, they were asked to estimate stimulation frequency (10 vs. 20 Hz) and again rate their estimation confidence.

2.6. Data analysis

2.6.1. Motor performance

In order to determine timing accuracy mean tapping asynchrony (temporal distance between tap and tone onset) and mean inter-tap variability was calculated. The first three taps of each run were excluded from the analysis. For outlier removal a confidence interval (mean \pm 2 standard deviations) was calculated and values outside this interval were discarded. Per condition a maximum of 6% of data points were removed from further analysis. The number of outliers removed was not statistically different between conditions ($p > .22$). Due to technical problems two synchronization datasets (one sham, one 20 Hz session) were not recorded. Continuation accuracy was determined by calculating the mean inter-response interval (IRI) as well as inter-tap variability.

FFT was analyzed regarding mean frequency and amplitude using the analysis software WinData (Zebris, Isny, Germany). The first second of data recording was excluded from the analysis.

2.6.2. Neurophysiological measures

MEPs were analyzed with respect to latency (time period between TMS stimulus artefact and maximum positive deflection) and peak-to-peak amplitude by means of MegaWin® software (Mega Electronics Ltd, Finland). CSP duration was analyzed using a semi-automated approach. To this end, trials were averaged, exported in ASCII format and imported to Microsoft Excel®. Employing a moving window of 10 ms, standard deviation was calculated across the data segment and compared to baseline mean value of standard deviation. CSP onset was defined as the time point of MEP offset in order to avoid confounding effects of MEP duration. The first time point above mean baseline standard deviation was defined as CSP offset. Because of poor data quality due to electrical artefacts, three datasets (10 Hz, 20 Hz and sham, each) were excluded from the analysis.

2.7. Statistics

Repeated analyses of variance (ANOVA) with factors *stimulation* (10 Hz vs. 20 Hz vs. sham) and *time* (pre vs. post1 (i.e. 0 min after tACS) vs. post2 (30 min after tACS) vs. post3 (60 min after tACS)) were calculated. Paired *t*-tests were employed for post hoc analyses. In case of sphericity violation, Greenhouse–Geisser-corrected *p*-values are presented. Correlation between neurophysiological and behavioural measures was calculated using Pearson's correlation analysis. No alpha adjustment was performed.

Temporal stability of behavioural and neurophysiological measures was assessed by comparing baseline measurements. Since no significant differences were found, baseline values were pooled and mean values were used for comparisons with post tACS measures. Whenever a significant difference from mean baseline was found, a statistical comparison between all three stimulation conditions at the specific time point was conducted additionally.

3. Results

3.1. Questionnaires

All subjects tolerated tACS and TMS stimulation well. Seven participants indicated a slight tingling sensation at the beginning of stimulation. One subject reported mild skin irritation during and after stimulation. Evaluation of the blinding procedure showed that subjects correctly identified sham stimulation in 36% with a mean subjective confidence of 6.8 ± 1.4 . In 50% of verum stimulation sessions 10 Hz stimulation frequency was accurately classified with a mean confidence rating of 1.9 ± 0.6 . 20 Hz stimulation was correctly assessed in 47% with a mean confidence of 2.6 ± 0.7 . As the correct assessment of stimulation condition corresponds to chance level and confidence rating was low, the blinding procedure was appraised to be successful.

3.2. Motor performance – timing

Analysis of synchronization behaviour with respect to asynchrony did not reveal significant changes from baseline following tACS. Analysis of inter-tap variability indicated significant main effects of *stimulation* ($F(2, 28)=7.37, p=.003$) and *time* ($F(3, 42)=2.96, p=.043$) as well as a significant *stimulation* \times *time* interaction ($F(6, 84)=3.38, p=.026$). Post hoc tests comparing post tACS effects with baseline variability revealed a significant increase 30 min after 10 Hz tACS ($t(14)=-3.05, p=.009$; Fig. 1A), only. Additionally, variability was found to be significantly increased in the same time window compared to sham ($t(14)=3.12, p=.008$; Fig. 1A). Following 20 Hz tACS a trend towards a significant increase of variability as compared to baseline was found 30 min after stimulation ($t(14)=-2.02, p=.063$).

During continuation the analysis of IRI revealed a significant main effect of *stimulation* ($F(2, 28)=3.73, p=.037$) as well as a significant *stimulation* \times *time* interaction ($F(2, 28)=2.88, p=.013$; Fig. 1B). Post hoc tests revealed a significant IRI increase in the 20 Hz condition immediately after stimulation (post1) compared to baseline ($t(14)=-2.38, p=.032$), sham ($t(14)=3.24, p=.006$) and 10 Hz tACS ($t(14)=-3.18, p=.007$). Following 10 Hz tACS no significant effects were evident ($p>.097$).

3.3. Motor performance – FFT

The analysis of FFT frequency revealed a significant main effect of *stimulation* ($F(2, 28)=4.29, p=.024$; Fig. 2A–B), indicating movement slowing following 10 and 20 Hz tACS as compared to the sham condition ($t(59)=-2.64, p=.011$; $t(59)=-2.30, p=.025$). Following 10 Hz tACS, FFT frequency decreased 30 min after stimulation as compared to mean baseline ($t(14)=2.20, p=.045$) and in comparison to sham ($t(14)=-3.44, p=.004$). After 20 Hz stimulation a decrease was found immediately after tACS compared to mean

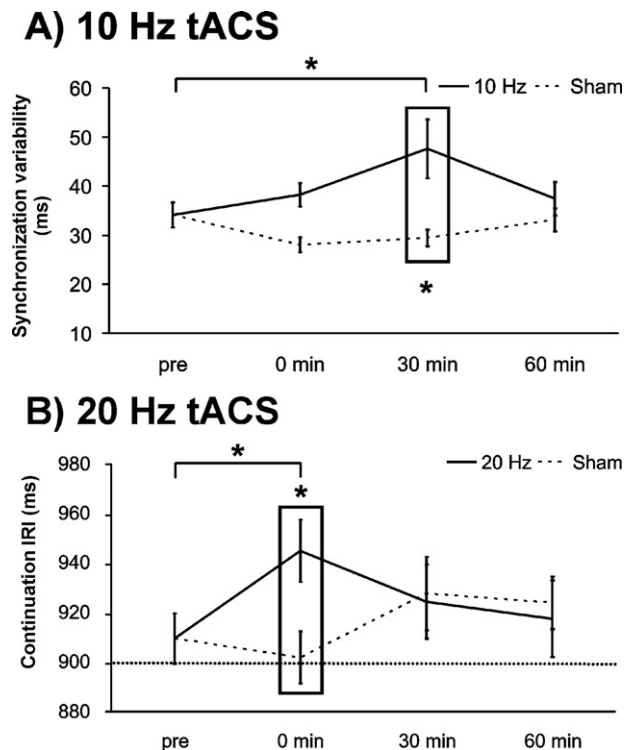


Fig. 1. Effects of tACS on timing accuracy. (A) Synchronization variability after 10 Hz tACS vs. sham stimulation. (B) Continuation accuracy after 20 Hz tACS vs. sham stimulation. The black dotted line indicates the target interval of 900 ms. Error bars indicate standard error of mean. Asterisk denotes significant *p*-values <.05.

baseline ($t(14)=3.12, p=.008$) and to sham condition ($t(14)=-2.42, p=.030$).

While no significant effects on mean amplitude were found ($F(2, 28)=1.12, p>.339$), amplitude variability increased after 10 Hz stimulation as indicated by a significant main effect of *stimulation* ($F(2, 28)=5.04, p=.013$; Fig. 2C) and a trend towards a significant *stimulation* \times *time* interaction ($F(2, 28)=2.81, p=.052$). Post hoc tests revealed a significant increase of variability 30 min after 10 Hz tACS compared to mean baseline ($t(14)=-2.16, p=.048$) and sham condition ($t(14)=2.64, p=.019$).

3.4. Correlation between behavioural and neurophysiological measures

The analysis of MEP latency and amplitudes did not reveal a significant main effect or interaction neither following 10 nor following 20 Hz tACS ($p>.464$). The analysis of CSP revealed a significant *stimulation* \times *time* interaction ($F(6, 66)=2.42, p=.035$).

Post hoc tests revealed a significant CSP decrease in the 10 Hz condition immediately after stimulation (post1) compared to baseline ($t(11)=2.40, p=.035$), sham ($t(11)=-2.91, p=.014$) and 20 Hz tACS ($t(11)=-2.20, p=.050$). Moreover a significant decrease was found 60 min after 10 Hz stimulation compared to baseline ($t(11)=2.22, p=.048$) and sham stimulation ($t(11)=-2.25, p=.046$). After 20 Hz tACS no effects on CSP were evident ($p>.175$).

In the 10 Hz tACS condition synchronization variability was inversely correlated with CSP duration ($R(48)=-.300, p=.038$; Fig. 3A) indicating that CSP shortening was associated with increased synchronization variability. Additionally, a significant correlation between FFT amplitude variability and CSP duration was found ($R(48)=-.294, p=.043$; Fig. 3B). The shorter the CSP, the more variable was the tapping amplitude. Furthermore, FFT frequency was inversely correlated with MEP amplitude in the 10 Hz condition ($R(48)=-.321, p=.026$; Fig. 3C). No significant

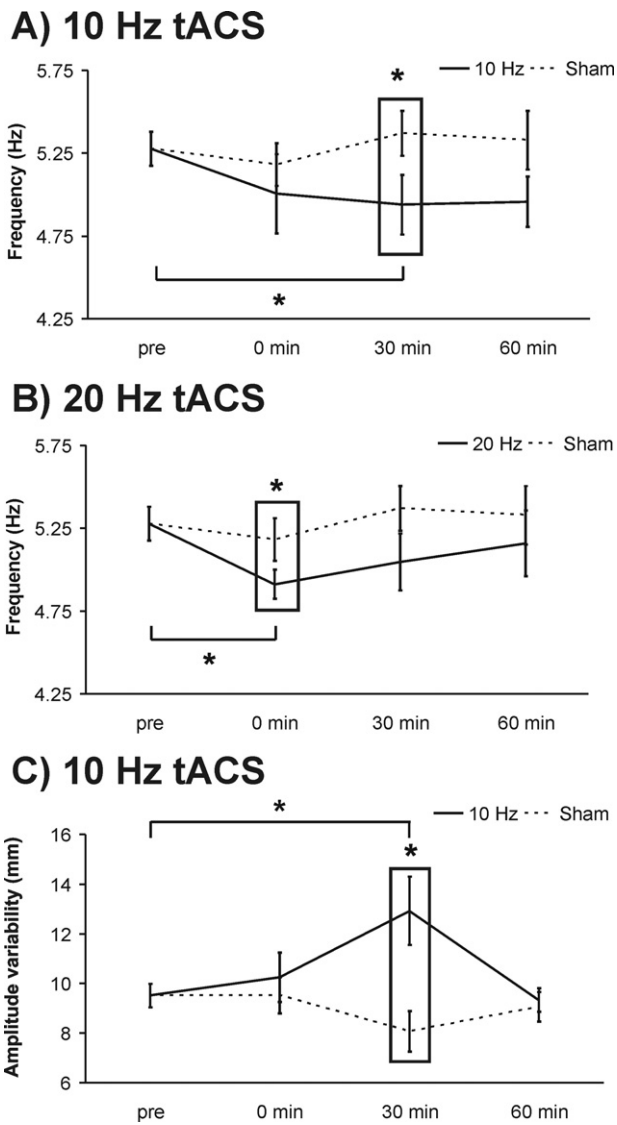


Fig. 2. Effects of tACS on fast finger tapping. (A) Tapping frequency after 10 Hz tACS vs. sham stimulation. (B) Tapping frequency after 20 Hz tACS vs. sham stimulation. (C) Amplitude variability after 10 Hz tACS vs. sham stimulation. Error bars indicate standard error of mean. Asterisk denotes significant p -values $< .05$.

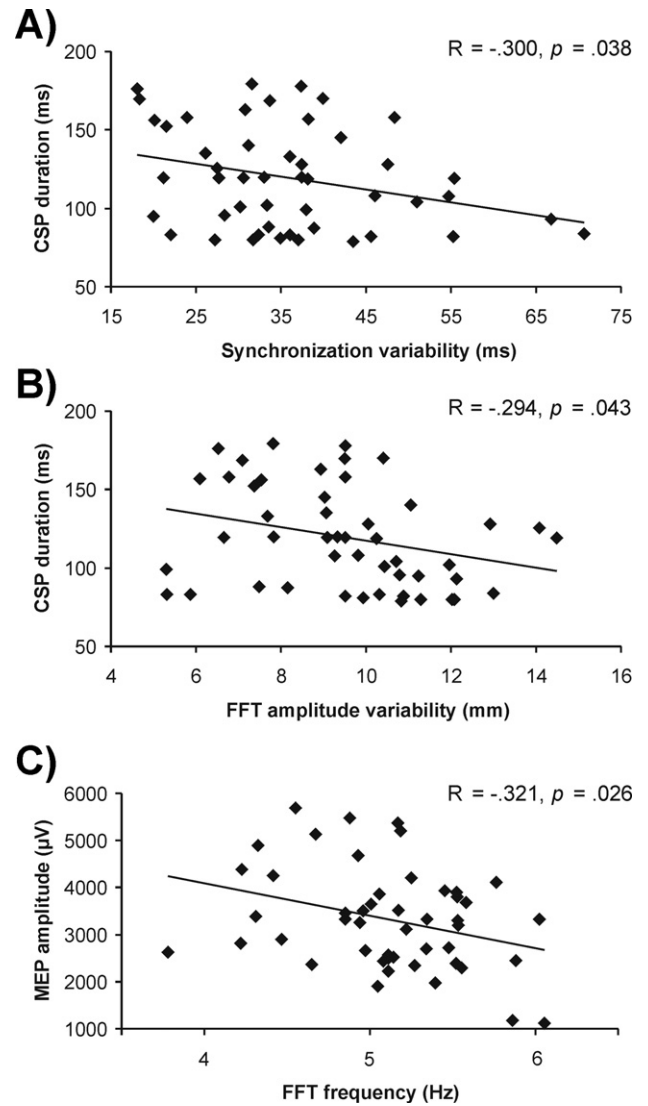


Fig. 3. Correlation between behavioural and neurophysiological parameters in the 10 Hz condition. (A) Correlation between synchronization variability and CSP duration. (B) Correlation between FFT amplitude variability and CSP duration. (C) Correlation between FFT frequency and MEP amplitude.

correlations between behavioural and neurophysiological measures were revealed in the 20 Hz or sham condition ($p > .083$).

4. Discussion

The present study aimed at elucidating the effect of 10 and 20 Hz tACS on motor control in healthy subjects. The analysis revealed differential effects depending on tACS frequency. 10 Hz tACS particularly increased behavioural variability, while 20 Hz tACS yielded movement slowing. Behavioural effects were found in distinct time windows: while 20 Hz tACS effects occurred immediately after stimulation, 10 Hz tACS yielded behavioural effects 30 min after tACS cessation, suggesting that different neurophysiological mechanisms underlie stimulation effects depending on tACS frequency. Finally, only in the 10 Hz condition CSP duration was significantly correlated with behavioural measures suggesting that tACS at this frequency interferes with intracortical inhibitory circuits.

4.1. Motor behaviour

The present data suggest effects of tACS at 10 Hz particularly on movement variability while 20 Hz tACS yielded slowing of movements. The latter result is indicated by increased IRIs during continuation and reduced tapping frequency when fastest movements were required. This result is in line with previous studies [16] demonstrating slowing of voluntary movements in a visual reaction time task during 20 Hz tACS. The present data extend these findings by showing that tACS effects at 20 Hz outlast the stimulation period and affect motor behaviour at least immediately after tACS cessation.

A key finding of the present study is the increase of movement variability after 10 Hz tACS during synchronization and fast finger tapping. Movement variability has been related to irregularities of a central timekeeper and/or to movement implementation. The cerebellum has been related to central timekeeping mechanisms particularly in tasks requiring sub-second timing [24] while the premotor cortex seems to be crucial for the origin of implementation variability [25]. Since oscillatory interaction at around 10 Hz between M1 and premotor cortex has been previously shown

[4,5,26], it is likely that tACS over M1 interferes with the functional interplay within a motor cortical network, thereby affecting motor implementation variability. This was particularly evident for fast finger tapping. Differential tACS effects were less pronounced in the synchronization task, since 10 as well as 20 Hz tACS yielded comparable effects. The data suggest that 10 Hz tACS particularly affects tasks requiring internal pacing like fast finger tapping, whereas tasks performed with respect to an external pacing signal are equally affected by 10 and 20 Hz tACS.

4.2. Timecourse of stimulation after-effects – plastic changes of the motor system?

Behavioural and neurophysiological after-effects lasting up to 90 min are well-established following transcranial direct current stimulation [tDCS; [27–29]]. So far tACS effects on motor performance were shown *during* stimulation, only [8,16,30]. In the present study effects on motor performance outlasting tACS up to 30 min have been shown. This is in line with a recent study by Moliadze et al. [12] indicating effects of high frequency tACS on motor cortex excitability outlasting the stimulation for the same time window as shown here. Yet, neurophysiological mechanisms of action still remain unclear [9]. Resonance-like effects on neuronal membrane potentials as well as on the neural network of the stimulated site are likely. Increased oscillatory activity might lead to a higher than necessary and therefore disruptive motoneuronal activity [31]. Animal studies have investigated the effect of AC fields on network dynamics and transmembrane potentials [32–34]. It was shown that sinusoidal AC fields with frequencies between 10 and 100 Hz led to sinusoidal fluctuations of the transmembrane potential at corresponding frequencies. However, these effects did not outlast the stimulation [33]. Investigating tACS effects in humans, Zaehle et al. [10] ascribed tACS-induced after-effects to changes of synaptic plasticity by means of spike-timing-dependent-plasticity [35]. They showed that in a neural network simulation repetitive stimulation with a spike train at 10 Hz selectively strengthened synapses within a neural network with a similar resonance frequency, whereas synapses in neural circuits with different resonance frequencies were weakened. These synaptic changes are assumed to persist after stimulation cessation. Applying this line of reasoning to the present findings one might infer that spontaneous oscillations at stimulation frequency are enhanced by tACS, whereas the activity in other frequencies might be attenuated.

The present data show that behavioural effects occurred in different time windows, depending on stimulation frequency. While following 10 Hz tACS behavioural effects were found at about 30 min after stimulation cessation, effects following 20 Hz stimulation were evident immediately after tACS only, pointing at differential effects depending on stimulation frequency. Behavioural effects shown here might be either due (i) to plastic changes of M1 or (ii) to alterations of functionally connected areas. A previous study nicely suggests entrainment of ongoing oscillatory activity following tACS over the visual cortex [10]. Since 20 Hz tACS effects occurred immediately after tACS cessation and no evidence for excitability changes was found, these effects are likely due to an entrainment of ongoing motor cortical oscillations. The delayed effect of 10 Hz tACS as shown here might be due to a steady increase of excitability rather than to oscillatory entrainment per se. Yet, the present analysis of MEPs argues against this hypothesis since no significant stimulation effect on MEPs was found. Along this line CSP effects were evident at timepoints different from those showing behavioural effects.

We would therefore argue in favour of alterations of functionally connected brain areas by means of 10 Hz tACS. In this context different brain areas functionally connected with M1 could be of

importance: previous studies have linked the posterior parietal cortex and the premotor cortex with sensorimotor timing accuracy [7,36]. Especially the premotor cortex has been associated with timing variability [25]. With regard to tACS effects on motor speed during internally paced movements (continuation and FFT) the supplementary motor area (SMA) could be involved as well, since SMA activity has been shown to be prominent during the initiation and execution of fast self-initiated finger movements [6,37].

However, due to the montage used here, we cannot definitely rule out the possibility that particularly frontal brain areas might have been stimulated as well. Still, previous findings [5,38] suggest that simple motor tasks – such as the ones used here – are controlled by a cerebello-thalamo-cortical network, including the supplementary motor area [6,37] and the premotor cortex [7] on the cortical level. Therefore, we assume that stimulation of these areas in particular affected motor behaviour investigated here.

4.3. Behavioural parameters and cortical excitability

The present data suggest that behavioural measures were significantly correlated with neurophysiological changes associated with tACS as determined by MEP amplitudes and CSP. The latter represents a well-established measure estimating intracortical inhibition predominantly mediated by GABA_B receptors [39–41], putatively reducing cortical output through pyramidal pathways [42,43]. Shortening of CSP suggests reduced cortical inhibition resulting in increased excitability of cortical neurons [e.g. 42,44]. Following 10 Hz tACS shortening of CSP was significantly associated with an increase of behavioural variability across tasks, suggesting that 10 Hz tACS interferes with inhibitory circuits. Additionally, FFT frequency was associated with an increase of MEP amplitude in the 10 Hz condition, indicating increased excitability. Interestingly enough, increased excitability does not affect movement variability but seems to be related to movement slowing.

The absence of significant effects of 20 Hz tACS on neurophysiological measures is at odds with recent data [11,30] which have suggested increased motor cortical excitability during 20 Hz tACS. Since in the present study stimulation after-effects were investigated, one might speculate that the effects of 20 Hz tACS on MEPs might not outlast the stimulation and therefore were not identified. Nevertheless, we would like to stress that we only assessed CSP as a measure of intracortical inhibition. Hence we cannot definitely rule out the possibility that other TMS protocols probing intracortical inhibition may have revealed a comparable effect of the 20 Hz stimulation as well.

5. Conclusions

The present findings suggest differential effects of stimulation frequency on motor function and M1 excitability, supporting the hypothesis that oscillations at alpha and beta frequency might contribute differentially to motor control. Whereas 20 Hz tACS appears to be associated with movement slowing, 10 Hz tACS seems to modulate movement variability, particularly in tasks requiring internal pacing. Significant correlations between behavioural effects and CSP duration indicate interference with inhibitory pathways following 10 Hz tACS.

Conflict of interest

All authors declare no actual or potential conflict of interest including any financial, personal or other relationships with other people or organizations within three years of beginning the submitted work that could inappropriately influence, or be perceived to influence, their work.

Role of the funding source

Vanessa Krause is grateful for two grants from Heinrich-Heine-University (9772440, 9772467). Vera Moliadze and Walter Paulus are supported by the Bernstein Centre for Computational Neuroscience Goettingen (BMBF 01GQ 0782). Alfons Schnitzler acknowledges support from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG; SCHN 592/3-1, EraNet: 01EW0903), and Helmholtz Association (HelMA, HA-215). Bettina Pollok is grateful for financial support by a grant from the DFG (PO806-3). Funding sources had no involvement in the present study.

Acknowledgements

We would like to thank Ulf Zierhut for his help in analyzing kinematic data.

References

- Schnitzler A, Gross J. Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nature Reviews Neuroscience* 2005;6:285–96.
- Thut G, Miniussi C. New insights into rhythmic brain activity from TMS-EEG studies. *Trends in Cognitive Sciences* 2009;13:182–9.
- Gross J, Timmermann L, Kujala J, Dirks M, Schmitz F, Salmelin R. The neural basis of intermittent motor control in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002;99:2299–302.
- Pollok B, Gross J, Dirks M, Timmermann L, Schnitzler A. The cerebral oscillatory network of voluntary tremor. *Journal of Physiology* 2004;554:871–8.
- Pollok B, Gross J, Müller K, Aschersleben G, Schnitzler A. The cerebral oscillatory network associated with auditorily paced finger movements. *Neuroimage* 2005;24:646–55.
- Gerloff C, Richard J, Hadley J, Schulman AE, Honda M, Hallett M. Functional coupling and regional activation of human cortical motor areas during simple, internally paced and externally paced finger movements. *Brain* 1998;121:1513–31.
- Pollok B, Krause V, Butz M, Schnitzler A. Modality specific functional interaction in sensorimotor synchronization. *Human Brain Mapping* 2009;30:1783–90.
- Antal A, Boros K, Poreisz C, Chaieb L, Terney D, Paulus W. Comparatively weak after-effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cortical excitability in humans. *Brain Stimulation* 2008;1:97–105.
- Zaghi S, Acar M, Hultgren B, Boggio PS, Fregni F. Noninvasive brain stimulation with low-intensity electrical currents: putative mechanisms of action for direct and alternating current stimulation. *Neuroscientist* 2010;16:285–307.
- Zaehle T, Rach S, Herrmann CS. Transcranial alternating current stimulation enhances individual alpha activity in human EEG. *PLoS One* 2010;5:e13766.
- Schutter D, Hortensius R. Brain oscillations and frequency-dependent modulation of cortical excitability. *Brain Stimulation* 2011;4:97–103.
- Moliadze V, Antal A, Paulus W. Boosting brain excitability by transcranial high frequency stimulation in the ripple range. *Journal of Physiology* 2010;588:4891–904.
- Chaieb L, Antal A, Paulus W. Transcranial alternating current stimulation in the low kHz range increases motor cortex excitability. *Restorative Neurology and Neuroscience* 2011;29:167–75.
- Zaghi S, Rezende L, Oliveira LM, El-Nazer R, Menning S, Tadini L, et al. Inhibition of motor cortex excitability with 15 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS). *Neuroscience Letters* 2010;479:211–4.
- Marshall L, Helgadóttir H, Mölle M, Born J. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature* 2006;444:610–3.
- Pogosyan A, Gaynor LD, Eusebio A, Brown P. Boosting cortical activity at beta-band frequencies slows movement in humans. *Current Biology* 2009;19:1–5.
- Joundi RA, Jenkinson N, Brittain J-S, Aziz TZ, Brown P. Driving oscillatory activity in the human cortex enhances motor performance. *Current Biology* 2012;22:403–7.
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97–113.
- Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurology* 2003;2:145–56.
- Moliadze V, Antal A, Paulus W. Electrode-distance dependent after-effects of transcranial direct and random noise stimulation with extracephalic reference electrodes. *Clinical Neurophysiology* 2010;121:2165–71.
- Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *Journal of Physiology* 2000;527:633–9.
- Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S, Wassermann EM. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology* 2005;64:872–5.
- Nitsche M, Liebetanz D, Antal A, Lang N, Tergau F, Paulus W. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation - technical, safety and functional aspects. *Supplements to Clinical Neurophysiology* 2003;56:255–76.
- Ivry RB, Keele SW. Timing functions of the cerebellum. *Journal of Cognitive Neuroscience* 1989;1:136–52.
- Pollok B, Rothkegel H, Schnitzler A, Paulus W, Lang N. The effect of rTMS over left and right dorsolateral premotor cortex on movement timing of either hand. *European Journal of Neuroscience* 2008;27:757–64.
- Gross J, Pollok B, Dirks M, Timmermann L, Butz M, Schnitzler A. Task-dependent oscillations during unimanual and bimanual movements in the human primary motor cortex and SMA studied with magnetoencephalography. *Neuroimage* 2005;26:91–8.
- Nitsche MA, Liebetanz D, Tergau F, Paulus W. Modulation of cortical excitability in man using transcranial direct current stimulation. *Nervenarzt* 2002;73:332–5.
- Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell JC, Paulus W. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology* 2003;114:600–4.
- Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, Liebetanz D, Exner C, Paulus W, et al. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2003;15:619–26.
- Feurra M, Paulus W, Walsh V, Kanai R. Frequency specific modulation of human somatosensory cortex. *Frontiers in Psychology* 2011;2:1–6.
- Feurra M, Bianco G, Santarnecchi E, Del Testa M, Rossi A, Rossi S. Frequency-dependent tuning of the human motor system induced by transcranial oscillatory potentials. *Journal of Neuroscience* 2011;31:12165–70.
- Reato D, Rahman A, Bikson M, Parra L. Low-intensity electrical stimulation affects network dynamics by modulating population rate and spike timing. *Journal of Neuroscience* 2010;30:15067–79.
- Deans J, Powell A, Jefferys J. Sensitivity of coherent oscillations in rat hippocampus to AC electric fields. *Journal of Physiology* 2007;583:555–65.
- Fröhlich F, McCormick D. Endogenous electric fields may guide neocortical network activity. *Neuron* 2010;67:129–43.
- Markram H, Lübke J, Frotscher M, Sakmann B. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science* 1997;275:213–5.
- Krause V, Schnitzler A, Pollok B. Functional network interactions during sensorimotor synchronization in musicians and non-musicians. *Neuroimage* 2010;52:245–51.
- Deiber M, Honda M, Ibanez V, Sadato N, Hallett M. Mesial motor areas in self-initiated versus externally triggered movements examined with fMRI: effect of movement type and rate. *Journal of Neurophysiology* 1999;81:3065–77.
- Jäncke L, Loose R, Lutz K, Specht K, Shah N. Cortical activations during paced finger-tapping applying visual and auditory pacing stimuli. *Brain Research Cognitive Brain Research* 2000;10:51–66.
- Werhahn K, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *Journal of Physiology* 1999;517:591–7.
- Sanger T, Garg R, Chen R. Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *Journal of Physiology* 2001;530:307–17.
- Siebner H, Dressnandt J, Auer C, Conrad B. Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle and Nerve* 1998;21:1209–12.
- Davey N, Romaguere P, Maskill D, Ellaway P. Suppression of voluntary motor activity revealed using transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in man. *Journal of Physiology (London)* 1994;477:223–35.
- Schnitzler A, Benecke R. The silent period after transcranial magnetic stimulation is of exclusive cortical origin: evidence from isolated cortical ischemic lesions in man. *Neuroscience Letters* 1994;180:41–5.
- Hoshiyama M, Kakigi R. Shortening of the cortical silent period following transcranial magnetic brain stimulation during an experimental paradigm for generating contingent negative variation (CNV). *Clinical Neurophysiology* 1999;110:1394–8.

**Reduced gamma band corticomuscular coherence after 10 Hz transcranial
alternating current stimulation (tACS)**

Claudia Wach^{1,2*}, Vanessa Krause^{1*}, Vera Moliadze³, Walter Paulus⁴, Alfons
Schnitzler^{1,2}, and Bettina Pollok¹

¹Institute of Clinical Neuroscience and Medical Psychology, Medical Faculty,
Heinrich-Heine-University, Universitaetsstr. 1, 40225 Duesseldorf, Germany

²Department of Neurology, Medical Faculty, Duesseldorf University Hospital,
Moorenstraße 5, 40225 Duesseldorf, Germany

³Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and
Psychotherapy, Goethe-University of Frankfurt am Main, Deutschordenstr 50, House
50, 60528 Frankfurt am Main, Germany

⁴Department of Clinical Neurophysiology, Georg-August-University, Robert-Koch-Str.
40, 37075 Goettingen, Germany

*CW and VK share equal first authorship

*Correspondence and reprint requests should be sent to Dr. Bettina Pollok, Institute of
Clinical Neuroscience and Medical Psychology, Heinrich-Heine-University,
Universitaetsstr. 1, 40225 Duesseldorf, Germany; phone: ++49-211-81-10767; fax:
++49-211-81-13015; email: bettina.pollok@uni-duesseldorf.de*

Abbreviated title: Reduced gamma band CMC after 10 Hz tACS

Abstract (221 words)

Synchronous oscillatory activity at alpha (8-12 Hz), beta (13-30 Hz) and gamma (30-90 Hz) frequencies is assumed to play a key role for motor control. Corticomuscular coherence (CMC) represents an established measure of the pyramidal system's integrity. Transcranial alternating current stimulation (tACS) offers the possibility to modulate ongoing oscillatory activity likely by entrainment. Behaviourally, 20 Hz tACS in healthy subjects has been shown to result in movement slowing. However, the neurophysiological changes underlying these effects are not entirely understood yet. The present study aimed at ascertaining the effects of tACS at 10 and 20 Hz in healthy subjects on CMC and local power. Neuromagnetic activity was recorded during isometric contraction before, immediately after and 30 min after tACS of the left primary motor cortex (M1), using a 306 channel whole head magnetoencephalography (MEG) system. Additionally, electromyography (EMG) of the right extensor digitorum communis (EDC) muscle was measured. TACS was applied at 10 and 20 Hz, respectively, for 10 min at 1 mA. For the sham condition stimulation terminated after 30 seconds. The data suggest that 10 Hz tACS significantly reduced low gamma band CMC during isometric contraction. This implies that tACS does not necessarily cause effects at stimulation frequency. Rather, the findings suggest a cross-frequency interplay between alpha and low gamma band activity, modulating functional interaction between motor cortex and muscle.

Key words: transcranial alternating current stimulation (tACS), magnetoencephalography (MEG), motor control, gamma oscillations, corticomuscular coherence (CMC)

1. Introduction

Synchronized oscillatory activity subserves functional communication within and between brain sites (Schnitzler and Gross, 2005; Thut and Miniussi, 2009). In the absence of sensory stimulation or movement execution spontaneous oscillatory activity at alpha (8-12 Hz) and beta (13-30 Hz) frequency is prominent in the sensorimotor system (Salmelin and Hari, 1994) and has originally been considered as a correlate of inactive cortical areas (Salmelin et al., 1995; Gastaut, 1952; Sauseng et al., 2009). Recent data suggest that information gating is mediated by inhibition of task-irrelevant brain regions reflected by oscillatory activity in the alpha band, whereas active processing appears to be associated with gamma band synchronization at frequencies between 30 and 100 Hz (Jensen and Mazaheri, 2010).

Dynamic functional interaction in a cerebello-thalamo-cortical network underlying motor control has been evidenced at alpha and beta frequencies (Gross et al., 2002; Pollok et al., 2004; Pollok et al., 2005). Gamma oscillations in the primary motor cortex (M1) have been observed particularly at movement onset (Crone et al., 1998; Miller et al., 2007; Pfurtscheller et al., 2003; Muthukumaraswamy, 2010) and are assumed to encode information regarding limb movement rather than muscle activity (Muthukumaraswamy, 2010).

With regard to the functional coupling between M1 and peripheral muscles corticomuscular coherence (CMC) represents an established neurophysiological marker of the pyramidal system's integrity. It is particularly evident during isometric contraction mainly at the beta range (Salenius et al., 1997; Conway et al., 1995; Riddle and Baker, 2006; Kristeva et al., 2007; Kristeva-Feige et al., 2002; Baker, 2007; Witte et al., 2007; Kilner et al., 2000; Brown, 2000; Halliday et al., 1998), but at the gamma range as well (Salenius et al., 1997; Gross et al., 2005; Brown, 2000).

While beta band CMC is associated with static movements, gamma band CMC has been related to the control of dynamic movements (Schoffelen et al., 2005; Marsden et al., 2000; Chakarov et al., 2009; Omlor et al., 2007; Brown and Marsden, 1998). High gamma band CMC (61-100 Hz) was found during the execution of phasic movements (Marsden et al., 2000), whereas an increase of low gamma band CMC (40-70 Hz) accompanied selective movement preparation in a reaction-time task (Schoffelen et al., 2011). Additionally, gamma band CMC at 30-45 Hz was shown during visuomotor isometric compensation of a periodically modulated force (Omlor et al., 2007; Patino et al., 2008; Andrykiewicz et al., 2007). The authors assumed an association of low gamma band CMC with information integration essential to generating the appropriate movement.

The functional importance of alpha, beta, and gamma oscillations is underlined by findings regarding pathological changes of oscillatory activity, e.g. in Parkinson's disease (PD) (Brown, 2003; Schnitzler et al., 2006; Weinberger et al., 2009). CMC during isometric contraction is reduced in the beta and gamma band OFF medication (Salenius et al., 2002). Akinesia and rigidity as clinical hallmarks of PD have been related to exaggerated beta band oscillations particularly within the subthalamic nucleus (STN) (Jenkinson and Brown, 2011). Besides, deep brain stimulation (DBS) of STN at 10 Hz has been shown to worsen PD symptoms (Timmermann et al., 2004).

Transcranial alternating current stimulation (tACS) provides the unique possibility of non-invasively modulating ongoing oscillatory activity in a frequency-specific way (Zaehle et al., 2010; Polanía et al., 2012). On the behavioural level, differential effects of stimulation frequency on motor functions have been shown (Wach et al., 2013): While 10 Hz tACS increased movement variability, 20 Hz tACS led to movement slowing. Accordingly, Pogosyan et al. (2009) showed an increase of beta

band CMC during 20 Hz tACS accompanied by slowing of voluntary movements in healthy subjects.

Against this background the present study aims at ascertaining the effects of 10 Hz and 20 Hz tACS on local M1 oscillatory activity and CMC during isometric contraction in healthy subjects in order to elucidate the functional relevance of these frequencies for motor control. According to the findings in PD patients it was assumed that an increase of physiological oscillatory activity might lead to an impairment of motor functions. Since 20 Hz tACS has been shown to increase beta band CMC, simultaneously decreasing motor speed during a dynamic motor task (Pogosyan et al., 2009), we hypothesized that 20 Hz tACS should result in a reduction of CMC during static motor control (i.e. isometric contraction) which is known to be promoted by beta band CMC (Kristeva et al., 2007). This hypothesis is further based on the finding of a reduced CMC especially in the beta band in PD (Salenius et al., 2002).

As after-effects are indicative of neural plasticity and particularly important in view of potential therapeutic applications of tACS, we focused on the investigation of tACS after-effects using magnetoencephalography (MEG). This method allows the non-invasive measurement of neuromagnetic brain activity with an excellent temporal resolution (Hämäläinen et al., 1993; Hari, 2005). We expected frequency-specific entrainment of local oscillatory activity in the alpha and beta band, as well as a reduction of beta band CMC after 20 Hz tACS. Finally, we hypothesized that after-effects might vary with stimulation frequency.

2. Materials & Methods

2.1. Ethics statement

The study was in accordance with the latest revision of the *Declaration of Helsinki*. Experimental procedures were approved by the local ethics committee of the Heinrich-Heine-University, Duesseldorf, Germany. Prior to the experiment subjects gave their written informed consent.

2.2. Subjects

20 healthy subjects (8 male) aged between 19 and 60 (28.6 ± 2.0 ; mean \pm standard error of mean; SEM) years were screened for showing a distinctive beta band CMC during isometric contraction. This procedure was chosen because not all subjects display a prominent CMC (Mima et al., 2000; Baker and Baker, 2003; Hashimoto et al., 2010; Mendez-Balbuena et al., 2012). Presumably, this fact is due to differences in the individual brain anatomy. CMC was assessed via visual inspection using the MEG analysis software Graph (Elekta Neuromag Oy, Helsinki, Finland), taking into account individual beta band CMC amplitude as well as topographical aspects.

12 subjects (5 male) aged between 22 and 60 (30.1 ± 3.0) years were eligible for study participation. All participants were right-handed according to the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971). All subjects completed the entire study protocol. Exclusion criteria were history or family history of epileptic seizures, history of migraine, unexplained loss of consciousness, or brain related injury, history of other neurological or psychiatric disorders, intake of central nervous system-effective medication, cardiac or brain pacemaker, or metal implants (clips, cochlear implants, piercings, dental braces) that could not be removed for the duration of the experimental sessions.

2.3. *Transcranial alternating current stimulation*

After localizing the forearm representation of left M1 by single transcranial magnetic stimulation (TMS) pulses, tACS was delivered by a DC stimulator (NeuroConn GmbH, Ilmenau, Germany) through a pair of saline-soaked rectangular sponge electrodes (5 cm × 7 cm). In accordance with a standard montage previously used (Moliadze et al., 2010; Nitsche and Paulus, 2000; Wach et al., 2013), one electrode was placed above left M1, whereas the other one was fixed over the contralateral orbit. Electrodes were held in place by rubber bands. Stimulation was applied at 10 and 20 Hz, respectively, for a duration of 10 minutes. Peak-to-peak current intensity was 1 mA. Current was ramped up and down over the first and last five seconds of stimulation. Scalp current density below the stimulation electrode was 28.6 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$. Impedance was kept below 5 kOhm. Stimulation was in compliance with established safety protocols regarding DC and AC stimulation (Iyer et al., 2005; Nitsche et al., 2003). For sham stimulation tACS was applied for 30 seconds, only. Thus, subjects experienced the typical tingling sensation under the electrodes at the beginning of stimulation. Subjects and investigator were blind to tACS frequency.

In order to mask retinal stimulation effects associated with tACS frequencies below 45 Hz and an electrode montage above the orbit (Paulus, 2010), a visual 10 Hz flicker stimulus was displayed through a projector during each stimulation session (verum and sham). After each experimental session subjects completed a short questionnaire regarding potential adverse effects such as itching, pain or skin irritation during and/or after stimulation. Moreover, they indicated whether they believed to have received verum or sham stimulation and evaluated the confidence of their decision by means of a numerical rating scale ranging from 1 (totally uncertain) to 10 (totally certain). If verum stimulation was chosen, subjects were

asked to estimate stimulation frequency (10 Hz vs. 20 Hz) and rate their estimation confidence again.

2.4. Magnetoencephalography

Neuromagnetic activity was measured with a 306 channel whole head MEG system (Elekta Neuromag Oy, Helsinki, Finland), consisting of 204 planar gradiometers and 102 magnetometers. At the same time, surface electromyography (EMG) of the right extensor forearm muscle (extensor digitorum communis, EDC) using bipolar surface electrodes was recorded. In order to control for eye blink artefacts, vertical electrooculogram (EOG) was recorded. MEG and EMG data were measured with a sampling frequency of 1000 Hz, filtered with a band-pass filter of .03 - 330 Hz, and stored digitally for offline analysis.

Neuromagnetic activity was recorded during isometric contraction of the right forearm and during rest. Isometric contraction was performed by lifting the right forearm at an angle of about 30 deg, keeping the hand outstretched and slightly abducting the fingers. The elbow remained on the armrest. Contraction was maintained at about 30% of maximum voluntary contraction for the duration of one minute, while EMG activity was monitored online. Subsequently, the arm was put down and a one minute period of rest followed. Isometric contraction and rest alternated four times, amounting to a total task duration of 8 minutes.

2.5. Experimental design and procedure

A double-blind, randomized, sham-controlled within-subject design was implemented. Order of the three stimulation conditions (10 Hz, 20 Hz, sham) was counterbalanced across subjects. Neuromagnetic activity during isometric contraction and rest of the right forearm was recorded before, immediately (post1) and 30 minutes (post2) after

tACS. In order to avoid carryover effects, an interval of at least one week lay between the three experimental sessions. Subjects were naïve with respect to the exact aim of the study.

During MEG measurements the subjects were comfortably seated in a magnetically shielded room (MSR), keeping their eyes open during the measurement. Subsequently, tACS was applied outside the MSR. Afterwards subjects returned to the MSR and neuromagnetic activity was recorded again. The last measurement started 30 minutes after stimulation cessation.

2.6. *Data analysis*

Analysis of MEG and EMG data was conducted using the Matlab (The Mathworks, Natick, Massachusetts, USA) based FieldTrip toolbox (Oostenveld et al., 2011). Data were segmented into time periods of isometric contraction and rest (4 x 1 min, respectively) according to the EMG signal. Movement artefacts were discarded by excluding the first and last three seconds of each segment from further analysis. EMG data were high pass filtered at 60 Hz and rectified. Alpha (8-12 Hz), beta (13-30 Hz), low gamma (30-45 Hz), and high gamma (45-90 Hz) band were defined as frequencies of interest. Data were transformed from time into frequency domain by fast Fourier transformation (FFT). FFT size was 1000 samples. Cross-spectral density was calculated with a frequency resolution of 1 Hz, after applying a Hanning window for the analysis of oscillatory patterns below 30 Hz and a discrete prolate spheroidal sequence (dpss) taper for gamma frequencies. Smoothing of 2 Hz was performed for the analysis of oscillatory activity between 30 and 90 Hz.

Analysis encompassed local power and coherence between MEG and EMG (i.e. CMC). Spectral power reflects synchronized oscillatory activity within local brain areas, whereas CMC represents an established measure of functional connectivity

between M1 and the contralateral peripheral muscles. It quantifies the functional interaction in the frequency domain and ranges from “0” (complete linear independence of signals) to “1” (perfect linear correlation). At each frequency of interest maximum peaks of spectral power and CMC were determined in individual data sets.

2.7. *Statistics*

All statistical comparisons were calculated using IBM SPSS Statistics 20. Data were tested for Gaussian distribution by means of Kolmogorov-Smirnov test. Outlier correction was performed by excluding values outside the 95% confidence interval (mean \pm two standard deviations) and replacing them by column means. Post tACS amplitude values were normalized to pre tACS by calculating relative changes with respect to individual pre tACS values for each of the three sessions.

Concerning CMC repeated analyses of variance (ANOVA) with factors *stimulation* (10 Hz vs. 20 Hz vs. sham) and *time* (pre tACS vs. immediately after tACS (post1) vs. 30 min after tACS (post2)) were calculated. With regard to the analysis of power the factor *hemisphere* (ipsilateral vs. contralateral) was included additionally in order to account for potential laterality effects. Data were analyzed separately for the different frequency bands. Paired *t*-tests were employed for *post hoc* analyses. In case of sphericity violation Greenhouse-Geisser-corrected *p*-values are given. *P*-values were adjusted for multiple testing.

3. Results

3.1. Stimulation questionnaire

TACS and TMS were tolerated well by all subjects. Eleven participants indicated a slight tingling sensation at the beginning of stimulation. One subject reported mild headache after stimulation. There were no further stimulation side-effects. Evaluation of the blinding procedure showed that subjects correctly identified sham stimulation in 42% of sessions with a mean subjective confidence rating of 5.5 ± 1.5 . In 42% of verum sessions 10 Hz stimulation frequency was accurately classified with a mean confidence rating of 4.9 ± 1.0 . 20 Hz stimulation was correctly assessed in 50% with a mean confidence of $4.7 \pm .6$. All in all, correct assessment of stimulation condition corresponded to chance level and overall confidence rating was low. Hence, blinding procedure was considered to be successful.

3.2. MEG data

The investigation of tACS after-effects was supposed to be restricted to frequency bands significantly modulated by isometric contraction. In order to determine frequency bands of functional relevance for the motor task investigated, mean contralateral CMC amplitudes at alpha, beta, low and high gamma band during isometric contraction of the right forearm *prior to tACS* were compared to amplitudes during rest. Merely in the beta and low gamma band a significant increase of CMC amplitude during isometric contraction compared to rest was found (beta band: $t(35) = 7.472$, $p < .001$; low gamma band: $t(35) = 5.004$, $p < .001$; figure 1). CMC amplitude in the alpha and high gamma band did not significantly differ between rest and isometric contraction ($p > .090$). Accordingly, the subsequent analysis regarding local power and CMC was limited to the beta and low gamma band.

Please insert figure 1 at about here.

3.2.1. Power

In order to elucidate whether a frequency entrainment might have occurred, power frequency was analyzed during isometric contraction and rest in the beta and low gamma band. During rest no significant main effect or interaction was evident at beta frequency ($p > .087$). In the low gamma band a significant *stimulation* \times *time* interaction ($F(4, 44) = 4.786, p = .028$) was found. During isometric contraction neither a significant main effect nor a significant interaction was found in the beta or low gamma band ($p > .108$). In a second step relative changes of power amplitude were investigated. During rest no significant main effect and no interactions were observed at beta or low gamma range ($p > .091$). During isometric contraction a significant *stimulation* \times *time* interaction ($F(2, 22) = 14.273, p < .001$) and a significant *stimulation* \times *time* \times *hemisphere* ($F(4, 44) = 7.863, p < .001$) interaction were found in the beta band. In the low gamma band a marginally significant main effect of factor *stimulation* ($F(2, 22) = 3.383, p = .052$) was evident.

However, post hoc tests revealed that all significant effects regarding power frequency and amplitude during rest and isometric were due to fluctuations in the sham condition.

3.2.2. Corticomuscular coherence

Regarding CMC frequency during isometric contraction no significant main effect of factor *stimulation* nor a significant *stimulation* \times *time* interaction were evident at the

beta range ($p > .099$). In the low gamma band a trend towards a significant *stimulation* \times *time* interaction was revealed ($F(4, 44) = 2.413, p = .063$). However, *post hoc* no significant effects were observed ($p > .285$).

Concerning relative changes of CMC amplitude there was no significant main effect or interaction in the beta band ($p > .123$). In the low gamma band a significant main effect of factor *stimulation* was revealed ($F(2, 22) = 3.722, p = .041$; figure 2), suggesting that after 10 Hz tACS contralateral CMC amplitude was significantly reduced compared to 20 Hz tACS and sham (10 Hz tACS vs. sham: $t(35) = -3.090, p = .008$; 10 Hz tACS vs 20 Hz tACS: $t(35) = -2.848, p = .021$).

Please insert figure 2 at about here.

4. Discussion

The present study aimed at investigating the modulatory after-effects of 10 Hz and 20 Hz tACS on CMC and motor-cortical power during isometric contraction and rest in healthy subjects. Prior to stimulation a significant increase of CMC amplitude during isometric contraction compared to rest was prominent at the beta (13-30 Hz) and low gamma band (30-45 Hz), only. Hence further analysis was restricted to these frequency bands. There are two main findings to discuss: Contrary to our hypothesis we did not find an entrainment of local oscillatory activity after tACS. However, 10 Hz tACS caused a reduction of CMC amplitude in the low gamma band (30-45 Hz), whereas beta band CMC remained unaffected by stimulation.

4.1. TACS after-effects on corticomuscular coherence (CMC)

Although no effects on local oscillatory activity were discernible, after-effects on CMC were found in terms of a reduction of low gamma band CMC after 10 Hz tACS. Once more, the dissociation between power and CMC supports the assumption that CMC and motor-cortical oscillations represent independent entities (Baker and Baker, 2003; Pollok et al., 2012).

According to Pogosyan et al. (2009) who showed an increase of beta band CMC *during* 20 Hz tACS in a dynamic motor task, we expected to find a frequency-specific modulation of beta band CMC amplitude after 20 Hz stimulation. However, the present data revealed no such effect. This lack of after-effects on beta band CMC might originate from certain sample characteristics. Only subjects who displayed a particularly robust beta band CMC were included in the study. Hence, it might be possible that beta band CMC was more unsusceptible to external modulation via tACS.

By means of the 10 Hz tACS after-effect on low gamma band CMC we showed for the first time that tACS after-effects are not necessarily limited to the stimulation frequency. The interpretation of this finding has to take into account the relevance of gamma band CMC as well as the role of 10 Hz oscillatory activity in the motor system. Although the majority of studies describe gamma band CMC in the context of dynamic movement control (Schoffelen et al., 2005; Marsden et al., 2000; Chakarov et al., 2009; Omlor et al., 2007; Brown and Marsden, 1998), the fact that low gamma band CMC increased during isometric contraction compared to rest points to a functional involvement of CMC in this frequency range in the present static motor task. This finding is in line with previous studies demonstrating CMC at gamma

frequency during isometric contraction (Salenius et al., 1997; Gross et al., 2005; Brown, 2000).

Low gamma band CMC has been associated with binding of visual, proprioceptive, and cognitive (attention) information needed for movement execution (Omlor et al., 2007; Patino et al., 2008; Andrykiewicz et al., 2007; Brown, 2000). In particular, proprioceptive information seems to be essential for the occurrence of gamma band CMC. Correspondingly, gamma band CMC was absent in a deafferented patient during isometric compensation of dynamic force (Patino et al., 2008). Despite not being dynamic in nature, the isometric contraction task applied in the present study required sensory/proprioceptive reafference and – admittedly to a lesser degree – sustained attention. After all, position of the forearm and contraction strength had to be kept constant over a period of one minute. Therefore, it seems plausible that even in the present study low gamma band CMC might reflect the integration of sensory/proprioceptive information and attention processes, too.

Increased alpha activity has been associated with cortical idling (Pfurtscheller et al., 1996). Moreover, alpha activity is supposed to contribute to cortical processing via gating through inhibition, blocking the activity in cortical networks irrelevant for the task at hand (Jensen and Mazaheri, 2010). Against this background, one might speculate that 10 Hz tACS might have interfered with the integration of sensory/proprioceptive information and attention-related processes, respectively, by inhibition of information integration.

An additional line of argument arises from the comparison with findings concerning CMC in PD patients. OFF dopaminergic medication, PD patients exhibit a reduction of CMC during isometric contraction in the beta as well as in the low gamma band (Salenius et al., 2002). Thus, 10 Hz tACS appears to lead to a modulation of functional interaction between cortex and muscle resembling – at least partially –

pathological changes in PD. Clinical relevance of increased synchronized activity at 10 Hz for the development of PD symptoms has already been established (Timmermann et al., 2004), indicating that 10 Hz DBS of STN worsens motor symptoms in PD, especially akinesia. Consequently, the present finding of reduced CMC in the low gamma band after 10 Hz tACS might contribute to furthering our understanding of pathological alterations regarding CMC and local oscillatory activity in PD. Irrespective of stimulation location (M1 instead of STN) and although healthy subjects were investigated, we found changes in motor network interaction between cortex and muscle. Based on this finding one might speculate that regardless of stimulation location (cortex or basal ganglia) similar stimulation effects on motor symptoms in PD can be obtained. This assumption might pose a starting point for the future development of noninvasive stimulation alternatives to DBS.

4.2. No tACS after-effects on local power

Unexpectedly, tACS after-effects on local power amplitude or frequency in the beta or low gamma band, indicating frequency entrainment, were not detected in the present study. This finding is inconsistent with previous results, demonstrating a frequency-specific enhancement of individual alpha EEG activity after tACS (Zaehle et al., 2010). Nevertheless, it should be kept in mind that the after-effects reported by Zaehle et al. (2010) occurred in a time window of three minutes after stimulation cessation. In the present study there was a short interval of about three minutes between stimulation cessation and the beginning of the MEG measurement during which subjects entered the MSR and the measurement was prepared. Hence, it seems likely that entrainment effects had already ceased when the measurement was initiated. Besides, regardless of mere time lapse, the brief period of movement might have been detrimental to the retention of potential after-effects on motor-

cortical oscillations. All in all, we would like to stress that although the present data do not reveal frequency entrainment, we would not rule out that such an entrainment might have occurred.

5. Conclusions

The present study investigated after-effects of 10 and 20 Hz tACS on CMC and local motor cortical power in healthy subjects. Although no frequency-specific entrainment of oscillatory activity and no effect on beta band CMC were found, 10 Hz tACS led to a reduction of low gamma band CMC. Thus, tACS at a specific frequency does not necessarily cause after-effects in the corresponding frequency range. Rather, the findings suggest a cross-frequency interplay between alpha and low gamma band activity, modulating functional interaction between motor cortex and muscle.

Acknowledgements

We would like to thank Johanna Amrhein for her help in analyzing MEG data.

Disclosure Statement

All authors declare no actual or potential conflict of interest including any financial, personal or other relationships with other people or organizations within three years of beginning the submitted work that could inappropriately influence, or be perceived to influence, their work.

Role of the funding source

Vanessa Krause is grateful for two grants from Heinrich-Heine-University (9772440, 9772467). Vera Moliadze and Walter Paulus are supported by the Bernstein Centre for Computational Neuroscience Goettingen (BMBF 01GQ 0782. Alfons Schnitzler acknowledges support from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG; SCHN 592/3-1, EraNet: 01EW0903) and Helmholtz Association (HeIMA, HA-215). Bettina Pollok is grateful for financial support by a grant from the DFG (PO806-3).

Funding sources had no involvement in the present study.

References

- Andrykiewicz A, Patino L, Naranjo J, Witte M, Hepp-Reymond M, and Kristeva R. Corticomuscular synchronization with small and large dynamic force output. *BMC Neuroscience*, 8: 101, 2007.
- Baker M and Baker S. The effect of diazepam on motor cortical oscillations and corticomuscular coherence studied in man. *Journal of Physiology*, 546(3): 931-942, 2003.
- Baker SN. Oscillatory interactions between sensorimotor cortex and the periphery. *Current Opinion in Neurobiology*, 17(6): 649–655, 2007.
- Brown P. Cortical drives to human muscle: the Piper and related rhythms. *Progress in Neurobiology*, 60(1): 97-108, 2000.
- Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Movement disorders*, 18(4): 357-363, 2003.
- Brown P and Marsden C. What do the basal ganglia do? *Lancet*, 351(9118): 1801-1804, 1998.
- Chakarov V, Naranjo J, Schulte-Mönting J, Omlor W, Huethe F, and Kristeva R. Beta-range EEG-EMG coherence with isometric compensation for increasing modulated low-level forces. *Journal of Neurophysiology*, 102(2): 1115-1120, 2009.
- Conway BA, Halliday DM, Farmer SF, Shahani U, Maas P, Weir AI, and Rosenberg JR. Synchronization between motor cortex and spinal motoneuronal pool during the performance of a maintained motor task in man. *Journal of Physiology*, 489(3): 917-924, 1995.

- Crone N, Miglioretti D, Gordon B, and Lesser R. Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. II. Event-related synchronization in the gamma band. *Brain*, 121(12): 2301-2315, 1998.
- Gastaut H. Étude électrographique de la réactivité des rythmes rolandiques. *Revue Neurologique*, 87(2): 176-182, 1952.
- Gross J, Pollok B, Dirks M, Timmermann L, Butz M, and Schnitzler A. Task-dependent oscillations during unimanual and bimanual movements in the human primary motor cortex and SMA studied with magnetoencephalography. *Neuroimage*, 26(1): 91-98, 2005.
- Gross J, Timmermann L, Kujala J, Dirks M, Schmitz F, and Salmelin R. The neural basis of intermittent motor control in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(4): 2299-2302, 2002.
- Halliday D, Conway B, Farmer S, and Rosenberg J. Using electroencephalography to study functional coupling between cortical activity and electromyograms during voluntary contractions in humans. *Neuroscience Letters*, 241(1): 5-8, 1998.
- Hämäläinen M, Hari R, Ilmoniemi R, Knuutila J, and Lounasmaa O. Magnetoencephalography - Theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics*, 65(2): 1-93, 1993.
- Hari R. Magnetoencephalography in clinical neurophysiological assessment of human cortical functions. In Niedermeyer E and Lopes da Silva F (Eds.), *Electroencephalography: Basic principles, clinical applications, and related fields*. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp. 1165-1197.

- Hashimoto Y, Ushiba J, Kimura A, Liu M, and Tomita Y. Correlation between EEG-EMG coherence during isometric contraction and its imaginary execution. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 70(1): 76-85, 2010.
- Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S, and Wassermann EM. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*, 64(5): 872-875, 2005.
- Jenkinson N and Brown P. New insights into the relationship between dopamine, beta oscillations and motor function. *Trends in Neuroscience*, 34(12): 611-618, 2011.
- Jensen O and Mazaheri A. Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: Gating by inhibition. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4: 186, 2010.
- Kilner J, Baker S, Salenius S, Hari R, and Lemon R. Human cortical muscle coherence is directly related to specific motor parameters. *Journal of Neuroscience*, 20(23): 8838-8845, 2000.
- Kristeva R, Patino L, and Omlor W. Beta-range cortical motor spectral power and corticomuscular coherence as a mechanism for effective corticospinal interaction during steady-state motor output. *Neuroimage*, 36(3): 785-792, 2007.
- Kristeva-Feige R, Fritsch C, Timmer J, and Lücking C-H. Effects of attention and precision of exerted force on beta range EEG-EMG synchronization during a maintained motor contraction task. *Clinical Neurophysiology*, 113(1): 124-131, 2002.
- Marsden J, Werhahn K, Ashby P, Rothwell J, Noachtar S, and Brown P. Organization of cortical activities related to movement in humans. *Journal of Neuroscience*, 20(6): 2307-2314, 2000.

- Mendez-Balbuena I, Huethe F, Schulte-Mönting J, Leonhart R, Manjarrez E, and Kristeva R. Corticomuscular coherence reflects interindividual differences in the state of the corticomuscular network during low-level static and dynamic forces. *Cerebral Cortex*, 22(3): 628-638, 2012.
- Miller K, Leuthardt E, Schalk G, Rao R, Anderson N, Moran D, Miller J, and Ojemann J. Spectral changes in cortical surface potentials during motor movement. *Journal of Neuroscience*, 27(9): 2424-2432, 2007.
- Mima T, Steger J, Schulman A, Gerloff C, and Hallett M. Electroencephalographic measurement of motor cortex control of muscle activity in humans. *Clinical Neurophysiology*, 111(2): 326-337, 2000.
- Moliadze V, Antal A, and Paulus W. Electrode-distance dependent after-effects of transcranial direct and random noise stimulation with extracephalic reference electrodes. *Clinical Neurophysiology*, 121(12): 2165-2171, 2010.
- Muthukumaraswamy S. Functional properties of human primary motor cortex gamma oscillations. *Journal of Neurophysiology*, 104(5): 2873-2885, 2010.
- Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Tergau F, and Paulus W. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clinical Neurophysiology*, 114(1): 2220-2222, 2003.
- Nitsche MA and Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *Journal of Physiology*, 527(3): 633-639, 2000.
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1): 97-113, 1971.
- Omlor W, Patino L, Hepp-Reymond M, and Kristeva R. Gamma-range corticomuscular coherence during dynamic force output. *Neuroimage*, 34(3): 1191-1198, 2007.

- Oostenveld R, Fries P, Maris E, and Schoffelen J. FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Computational Intelligence and Neuroscience*: 156869, 2011.
- Patino L, Omlor W, Chakarov V, Hepp-Reymond M, and Kristeva R. Absence of gamma-range corticomuscular coherence during dynamic force in a deafferented patient. *Journal of Neurophysiology*, 99(4): 1906-1916, 2008.
- Paulus W. On the difficulties of separating retinal from cortical origins of phosphenes when using transcranial alternating current stimulation (tACS). *Clinical Neurophysiology*, 121(7): 987-991, 2010.
- Pfurtscheller G, Graitmann B, Huggins J, Levine S, and Schuh L. Spatiotemporal patterns of beta desynchronization and gamma synchronization in corticographic data during self-paced movement. *Clinical Neurophysiology*, 114(7): 1226-1236, 2003.
- Pfurtscheller G, Stancak A, and Neuper C. Event-related synchronization (ERS) in the alpha band - An electrophysiological correlate of cortical idling: a review. *International Journal of Psychophysiology*, 24(1-2): 39-46, 1996.
- Pogosyan A, Gaynor LD, Eusebio A, and Brown P. Boosting cortical activity at beta-band frequencies slows movement in humans. *Current Biology*, 19(19): 1-5, 2009.
- Polanía R, Nitsche M, Korman C, Batsikadze G, and Paulus W. The importance of timing in segregated theta phase-coupling for cognitive performance. *Current Biology*, 22(14): 1314-18, 2012.
- Pollok B, Gross J, Dirks M, Timmermann L, and Schnitzler A. The cerebral oscillatory network of voluntary tremor. *Journal of Physiology*, 554(3): 871-878, 2004.

- Pollok B, Gross J, Müller K, Aschersleben G, and Schnitzler A. The cerebral oscillatory network associated with auditorily paced finger movements. *Neuroimage*, 24(3): 646-655, 2005.
- Pollok B, Krause V, Martsch W, Wach C, Schnitzler A, and Südmeyer M. Motor-cortical oscillations in early stages of Parkinson's disease. *Journal of Physiology*, 590(13): 3203-3212, 2012.
- Riddle C and Baker S. Digit displacement, not object compliance, underlies task dependent modulations in human corticomuscular coherence. *Neuroimage*, 33(2): 618-627, 2006.
- Salenius S, Avikainen S, Kaakola S, Hari R, and Brown P. Defective cortical drive to muscle in Parkinson's disease and its improvement with levodopa. *Brain*, 125(3): 491-500, 2002.
- Salenius S, Portin K, Kajola M, Salmelin R, and Hari R. Cortical control of human motoneuron firing during isometric contraction. *Journal of Neurophysiology*, 77(6): 3401-3405, 1997.
- Salmelin R, Hämäläinen M, Kajola M, and Hari R. Functional segregation of movement-related rhythmic activity in the human brain. *Neuroimage*, 2(4): 237-243, 1995.
- Salmelin R and Hari R. Characterization of spontaneous MEG rhythms in healthy adults. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91(4): 237-248, 1994.
- Sauseng P, Klimesch W, Gerloff C, and Hummel F. Spontaneous locally restricted EEG alpha activity determines cortical excitability in the motor cortex. *Neuropsychologia*, 47(1): 284-288, 2009.
- Schnitzler A and Gross J. Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(4): 285-296, 2005.

- Schnitzler A, Timmermann L, and Gross J. Physiological and pathological oscillatory networks in the human motor system. *Journal of Physiology, Paris*, 99(1): 3-7, 2006.
- Schoffelen J, Poort J, Oostenveld R, and Fries P. Selective movement preparation is subserved by selective increases in corticomuscular gamma-band coherence. *Journal of Neuroscience*, 31(18): 6750-6758, 2011.
- Schoffelen J-M, Oostenveld R, and Fries P. Neuronal coherence as a mechanism of effective corticospinal interaction. *Science*, 308(5718): 111-113, 2005.
- Thut G and Miniussi C. New insights into rhythmic brain activity from TMS-EEG studies. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(4): 182-189, 2009.
- Timmermann L, Wojtecki L, Gross J, Lehrke R, Voges J, Maarouf M, Treuer H, Sturm V, and Schnitzler A. Ten-hertz stimulation of subthalamic nucleus deteriorates motor symptoms in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 19(11): 1328-1333, 2004.
- Wach C, Krause V, Moliadze V, Paulus W, Schnitzler A, and Pollok B. Effects of 10 Hz and 20 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) on motor functions and motor cortical excitability. *Behavioural Brain Research*, 241: 1-6, 2013.
- Weinberger M, Hutchison W, and Dostrovsky J. Pathological subthalamic nucleus oscillations in PD: Can they be the cause of bradykinesia and akinesia? *Experimental Neurology*, 219(1): 58-61, 2009.
- Witte M, Patino L, Andrykiewicz A, Hepp-Reymond M-C, and Kristeva R. Modulation of human corticomuscular beta-range coherence with low-level static forces. *European Journal of Neuroscience*, 26(12): 3564-3570, 2007.

Zaehle T, Rach S, and Herrmann CS. Transcranial alternating current stimulation enhances individual alpha activity in human EEG. *PLoS One*, 5(11): e13766, 2010.

Legends

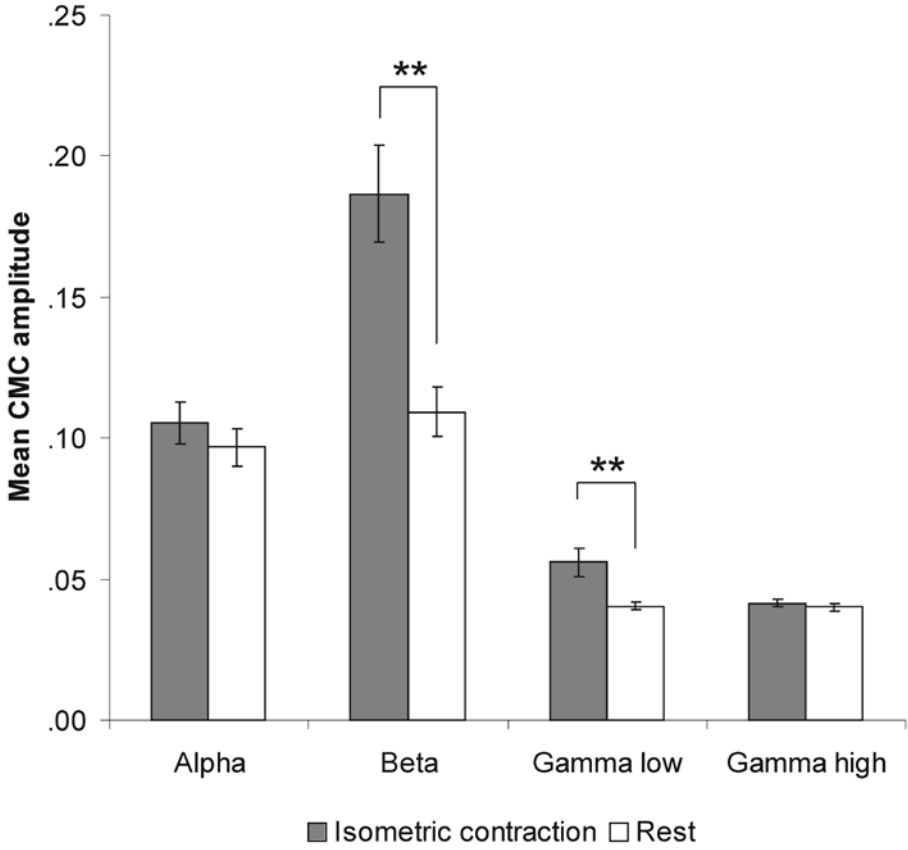
Figure 1:

Contralateral CMC amplitude during isometric contraction and rest prior to tACS. A significant increase of CMC amplitude during isometric contraction compared to rest was only found in the beta (13-30 Hz) and low gamma (30-45 Hz) band. Error bars indicate standard error of mean. Asterisks denote significant p -values $< .001$.

Figure 2:

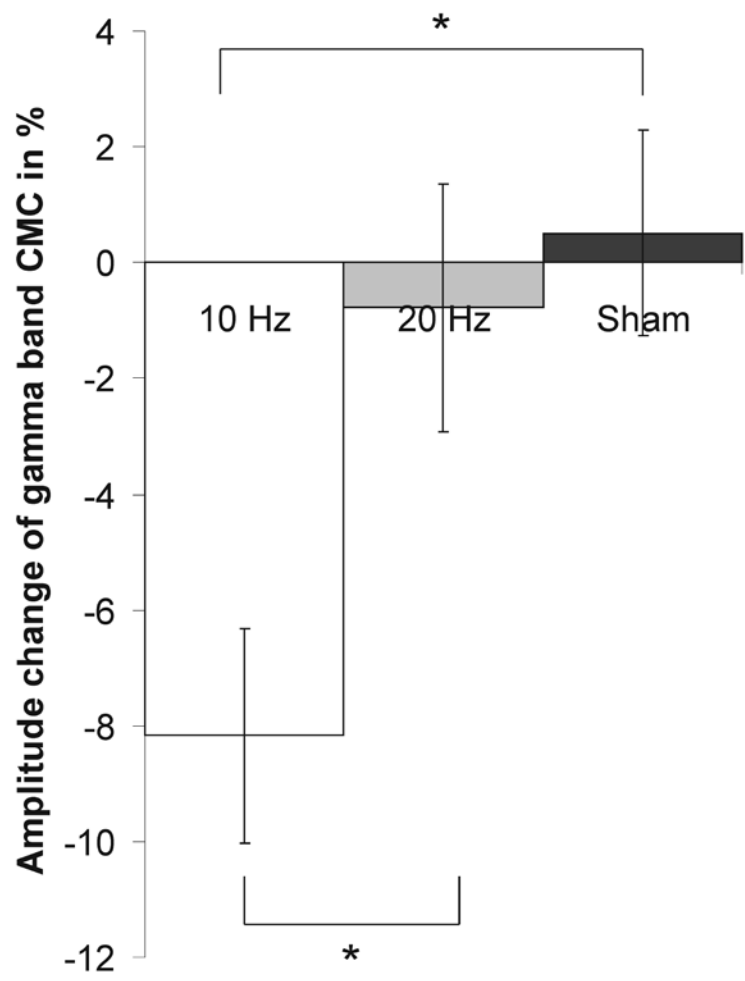
Relative changes of contralateral CMC amplitude in the low gamma band during isometric contraction after 10 Hz, 20 Hz and sham tACS. After 10 Hz tACS CMC amplitude was significantly reduced compared to 20 Hz tACS and sham stimulation. Data are normalized to the individual pre tACS CMC amplitude. Asterisk denotes significant p -values $< .05$.

Figures



Wach et al.

Figure 1



Wach et al.

Figure 2

Motor-cortical oscillations in early stages of Parkinson's disease

B. Pollok¹, V. Krause¹, W. Martsch¹, C. Wach¹, A. Schnitzler^{1,2} and M. Südmeyer^{1,2}

¹University of Düsseldorf, Medical Faculty, Institute of Clinical Neuroscience and Medical Psychology, D-40225 Düsseldorf, Germany

²University of Düsseldorf, Medical Faculty, Department of Neurology, D-40225 Düsseldorf, Germany

Key points

- Parkinson's disease (PD) is a common movement disorder due to dopaminergic denervation of the basal ganglia. It is characterized by exaggerated oscillatory activity within central motor-control loops, while cerebro-muscular coherence is reduced at frequencies below 30 Hz.
- So far, studies investigating the neurophysiological alterations of PD have focused on patients with advanced PD. It remains open to what extent changes of oscillatory activity might occur at early disease stages, representing a characteristic feature of the disease.
- Using magnetoencephalography we show that cerebro-muscular coherence is unaffected in early PD while beta band oscillations of bilateral primary sensori-motor cortices are already increased at the earliest stages of PD and, as the disease progresses, evolve a hemispheric imbalance associated with movement execution.

Abstract Pathophysiological changes in basal ganglia-thalamo-cortical circuits are well established in idiopathic Parkinson's disease (PD). However, it remains open whether such alterations already occur at early stages representing a characteristic neurophysiological marker of PD. Therefore, the present study aims at elucidating changes of synchronised oscillatory activity in early PD patients. In this study, we performed whole-head magnetoencephalography (MEG) in a resting condition and during steady state contraction of the more severely affected forearm in 10 drug-naïve, *de novo* patients, in 10 early-stage patients with chronic medication and in 10 age-matched control subjects. While cortico-muscular coherence (CMC) did not differ between groups, patients showed increased sensori-motor cortical power at beta frequency (13–30 Hz) during rest as well as during isometric contraction compared to controls. In healthy control subjects the power of the contralateral hemisphere was significantly suppressed during isometric contraction. By contrast, both hemispheres were activated equally strongly in *de novo* patients. In medicated patients, the pattern was found to be reversed. Contralateral beta power was significantly correlated with motor impairment during isometric contraction but not during rest. The present results suggest that the reduced ability of the primary motor cortex to disengage from increased beta band oscillations during the execution of movements is an early marker of PD.

(Received 27 February 2012; accepted after revision 25 April 2012; first published online 30 April 2012)

Corresponding author B. Pollok: Institute of Clinical Neuroscience and Medical Psychology, Heinrich-Heine University, Universitätsstrasse 1, 40225 Düsseldorf, Germany. Email: bettina.pollok@uni-duesseldorf.de

Abbreviations CMC, cortico-muscular coherence; DICS, dynamic imaging of coherent sources; dpss, discrete prolate spheroidal sequence; EMG, electromyography; EOG, electrooculogram; ERD, Event-related desynchronisation; ERS, event-related synchronisation; FFT, fast Fourier transformation; M1, primary motor cortex; MEG, magnetoencephalography; MRI, magnetic resonance images; PD, Parkinson's disease; S1/M1, primary sensori-motor cortex; SL, synchronization likelihood; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Introduction

PD is a common movement disorder owing to dopaminergic denervation of the striatum (reviewed in Hutchison *et al.* 2004; Schnitzler & Gross, 2005; Hammond *et al.* 2007). Exaggerated oscillatory activity at lower frequencies (4–30 Hz) is thought to represent an important pathophysiological mechanism affecting basal ganglia–thalamo-cortical, cortico-cortical and cerebro-muscular loops (Salenius *et al.* 2002; Stoffers *et al.* 2008a; Pollok *et al.* 2009; for reviews see Bergman *et al.* 1998; Brown, 2003; Hutchison *et al.* 2004; Schnitzler & Gross, 2005; Hammond *et al.* 2007; Weinberger *et al.* 2009). Synchronised oscillatory activity at beta frequency (13–30 Hz), in particular, is assumed to be anti-kinetic in nature and pathophysiological relevant for the origin of bradykinesia (Brown, 2006). Clinical improvement is associated with the decrease of beta-band oscillatory activity, evidence of the latter's relevance for clinical impairment in PD (Cassidy & Brown, 2001; Williams *et al.* 2002; Brown, 2003; Priori *et al.* 2004; Silberstein *et al.* 2005; Marceglia *et al.* 2006; Stoffers *et al.* 2008b; Kuhn *et al.* 2009). This assumption is also supported by the fact that experimentally augmented oscillations at lower frequencies have been shown to disrupt motor functions (Timmermann *et al.* 2004; Fogelson *et al.* 2005; Chen *et al.* 2007; Eusebio *et al.* 2008).

Most neurophysiological studies so far have focused on patients at advanced PD. The question remains to what extent such changes represent a characteristic neurophysiological marker of PD. Leblois and co-workers have proposed a model which accounts for the relation between motor symptoms and exaggerated oscillatory activity in PD. This model predicts that abnormally increased oscillations are not directly related to motor impairment since they do not occur at early stages of dopamine depletion (Leblois *et al.* 2006). Similarly, a recent study suggests that changes of oscillatory patterns could evolve during the course of PD affecting alpha frequency (8–12 Hz) oscillations in early stages without medication and spread to the 4–30 Hz frequency range in moderately affected patients with medication (Stoffers *et al.* 2008a).

Cortico-muscular coherence is a well-established measure of functional connectivity between the primary motor cortex (M1) and muscles, reflecting the integrity of the pyramidal motor system (Hari & Salenius, 1999). During weak to moderate isometric contraction, CMC is particularly evident at beta frequency (Conway *et al.* 1995; Salenius *et al.* 1997; Halliday *et al.* 1998; Hari & Salenius, 1999; Jabre & Salzsieder, 1999; Kilner *et al.* 1999; Gross *et al.* 2000; Mima *et al.* 2000, 2001; Ohara *et al.* 2000; Salenius & Hari, 2003; Kristeva *et al.* 2007). Its amplitude is reduced in non-medicated PD patients but can be remedied pharmacologically (Salenius *et al.* 2002)

or by deep brain stimulation (Brown *et al.* 2001; Marsden *et al.* 2001a). Additionally, an increase in CMC was shown to vary with the decrease of bradykinesia (Brown *et al.* 2001), which suggests that the impaired ability of the pyramidal system to engage in oscillatory activity at beta frequency might contribute to bradykinesia.

The present study investigates CMC and oscillatory activity of M1 in early stages of PD in order to clarify the functional relevance of altered oscillatory patterns for the origin of PD symptoms. Since cortical and basal ganglia oscillatory activity is largely coherent (Marsden *et al.* 2001b; Cassidy *et al.* 2002; Williams *et al.* 2002; Fogelson *et al.* 2005; Hammond *et al.* 2007; Hirschmann *et al.* 2011; Litvak *et al.* 2011), synchronised oscillatory activity within M1 is assumed to exemplify a feature of the entire basal ganglia–cortical loop (Hammond *et al.* 2007).

Methods

Patients

A consecutive series of 20 mildly impaired akineto-rigid PD patients (Hoehn and Yahr stage I–II) attending the Movement Disorders Center of the University Hospital Düsseldorf were recruited. Ten of them received anti-parkinsonian medication with a mean daily L-Dopa equivalent dosage (Baas, 2006) of 190 ± 27 mg and were measured ON medication. Another 10 patients were drug-naïve and had received no medication at all before the MEG recording. We labelled this group *de novo*. They were measured OFF medication. In none of the patients tremor prevailed. We measured one group ON and another group OFF medication since previous studies revealed an effect of medication on oscillatory activity within M1 (Silberstein *et al.* 2005) as well as on CMC (Salenius *et al.* 2002) in PD patients at advanced stages. Thus, this study intended to ascertain whether comparable alterations are evident in early PD.

The diagnosis of PD requires the presence of a slowly progressive asymmetric parkinsonian syndrome responsive to L-Dopa and the absence of atypical features like early dementia, supranuclear gaze palsy, apraxia or early autonomic disturbance during clinical follow-up examinations. Prior to MEG recordings, each patient underwent a detailed neurological examination including neuropsychological testing, routine laboratory tests, presynaptic striatal DAT scintigraphy with FP-CIT to confirm a neurodegenerative parkinsonian syndrome and diagnostic magnetic resonance brain imaging to exclude symptomatic Parkinsonism. L-Dopa responsiveness was assessed by oral administration of 200–250 mg L-Dopa. The test was considered positive if patients showed improvement of at least 30% over baseline. The patients' characteristics are summarized in Table 1. Additionally, 10 healthy subjects matched with respect to age, sex,

Table 1. The patients' characteristics

Patient	Age	Sex	Duration (months)	H & Y	Side	UPDRS III	MMSE	Medication	cMRI	FP-CIT	Follow-up (months)
1	52	M	30	I-II	Ri	17	30	Rasagiline, pramipexole	Normal	+	28
2	64	M	30	II	Ri	11	30	Pramipexole	Normal	+	29
3	69	M	36	I	Le	16	30	Rasagiline	Normal	+	29
4	54	M	12	I	Le	12	30	Rasagiline	Normal	+	21
5	47	F	36	I-II	Ri	16	30	Rasagiline	Normal	n.d.	27
6	59	M	24	I	Le	17	30	Pramipexole	Normal	n.d.	21
7	60	F	15	I	Ri	11	30	Rasagiline, pramipexole	Normal	+	22
8	45	F	24	I-II	Ri	10	30	Pramipexole, L-Dopa	Normal	+	31
9	52	M	42	I-II	Ri	14	30	Rasagiline	Normal	+	44
10	44	M	36	I	Le	7	30	Rasagiline, pramipexole	Normal	+	53
11	72	M	11	I	Ri	6	30	None	Normal	+	21
12	42	M	18	I	Ri	10	30	None	Normal	n.d.	21
13	56	M	6	I	Ri	5	30	None	Normal	+	18
14	62	M	5	I	Le	6	30	None	Normal	+	18
15	63	F	12	I	Ri	12	30	None	Normal	+	24
16	56	M	6	I	Le	4	30	None	Normal	+	n.d.
17	71	F	6	I	Ri	5	30	None	Normal	+	20
18	51	M	24	I-II	Le	8	30	None	Normal	+	n.d.
19	71	F	24	I-II	Le	12	30	None	Normal	+	15
20	43	M	30	I	Le	13	30	None	Normal	+	27

Le = Left; Ri = Right; cMRI = cranial magnetic resonance imaging; H&Y = Hoehn & Yahr; n.d. = not determined.

handedness and performing hand served as control group.

Motor performance in all participants was assessed by means of the motor part of the Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS III) administered by an experienced neurologist (MS) on the day of MEG recording. All participants gave their written informed consent prior to the study, which was in accordance with the *Declaration of Helsinki* and approved by the ethics committee of the University Hospital Düsseldorf.

MEG recordings

Neuromagnetic activity was recorded using a 306-channel whole-head neuromagnetometer (Elekta NeuroMag) consisting of 204 planar gradiometers and 102 magnetometers. Simultaneously, electromyography (EMG) was recorded from extensor forearm muscles using bipolar surface electrodes. Vertical electro-oculogram (EOG) was additionally recorded to control for eye-blink artifacts. During measurement, subjects were comfortably seated in a magnetically shielded room and performed an isometric contraction of the forearm of the more severely affected side at about 20% of maximal contraction strength. To this end, participants kept their forearm elevated at about 30 deg with hand outstretched and fingers slightly abducted. After 60 s of contraction, participants put down their arm on a table fixed in front of them for a 60 s resting period. Contraction strength

was controlled online with respect to the EMG signal during MEG recording. A total of 4 min of isometric contraction and rest, respectively, were collected for each participant. Control subjects performed the task with the same forearm as the matching patient. All signals were measured with a band-pass filter of 0.03 to 330 Hz, digitized at 1000 Hz, and stored digitally for off-line analysis. For MEG source localization, T1 weighted magnetic resonance images (MRI) were acquired for each participant with a 3 T Magnetom (Siemens, Germany) with a slice thickness of 1 mm. Alignment of MRI and MEG data was achieved by measuring magnetic signals from four indicator coils placed on the scalp of each individual. Anatomical landmarks – nasion and left and right preauricular points – were identified using a three-dimensional digitizer (Polhemus, Germany) and used to calculate the positioning of the coils.

Data analysis

The data were analysed with respect to time periods of isometric contraction and rest, respectively. Epochs were determined according to the EMG signal. The first 5 s of each epoch was discarded from the analysis in order to remove movement-related time periods. The EMG signal was baseline corrected and rectified. Data were transformed from the time into the frequency domain by fast Fourier transformation (FFT). FFT size was 1024 samples. For the analysis of oscillatory patterns below 30 Hz,

cross-spectral density was calculated with a frequency resolution of 0.98 Hz after applying a discrete prolate spheroidal sequence (dpss) taper. Smoothing of 4 Hz was applied for the analysis of oscillatory activity between 30 and 90 Hz frequency. MEG data were bandpass-filtered at 50 Hz. Spectral power of bilateral S1/M1 and EMG as well as coherence between MEG and EMG signals were calculated in individual datasets at alpha (8–12 Hz), beta (13–30 Hz) and gamma (30–90 Hz) frequencies. While spectral power provides information on synchronised oscillatory activity within local brain areas, coherence is an established measure of functional connectivity between spatially distributed sites and resembles the amount of linear correlation in the frequency domain. It is defined as the absolute value of the cross spectrum normalized by the square root of the auto spectra of two signals and varies between 1, indicating a perfect linear correlation, and 0 suggesting absolute linear independence. Power and CMC were localized using the dynamic imaging of coherent sources (DICS) method. To reduce inter-individual variance, power was estimated by logarithmic transformation (Halliday *et al.* 1995). All analyses were performed using the Fieldtrip toolbox (Oostenveld *et al.* 2011). In each frequency range the largest peak of power and coherence were determined without any further considerations.

Statistics

Statistics were calculated using IBM SPSS Statistics 19. Gaussian distribution of the data was ascertained by means of the Kolmogorov–Smirnov test for one sample. Analyses of variance (ANOVA) and Student's *t* test were used for group comparisons. Correlation between UPDRS III and neurophysiological measures was calculated using Pearson's correlation. *P* values were corrected for multiple testing.

Results

Participants' characteristics

Mean age was 54.6 ± 2.6 years (medicated patients), 58.7 ± 3.5 years (*de novo* patients) and 56.1 ± 3.3 years (controls; $F(2,27) = 0.42$, $P = 0.66$).

Mean disease duration as determined by the time of firm diagnosis was 28.5 ± 3.1 months in medicated and 14.2 ± 2.9 months in *de novo* patients. Statistical analysis rendered this difference to be significant ($t(18) = 3.38$, $P < 0.01$). Analysis of UPDRS III motor score revealed a main effect of factor *group* ($F(2,27) = 34.45$, $P < 0.00$; Fig. 1).

In order to confirm the diagnosis of PD, DAT scintigraphy was obtained for both patient groups. The

analysis revealed significantly reduced values ipsilateral to the more severely affected hand (2.3 ± 0.2) as compared to the contralateral hemisphere (2.6 ± 0.2 ; $t(16) = 4.7$, $P < 0.00$) suggesting unilaterally predominant neuro-degeneration. Comparison between both patient groups did not result in significant group differences ($t(15) = 0.9$, $P = 0.37$).

S1/M1 Power

During isometric contraction no significant group differences of amplitude ($F(2,27) = 2.51$, $P = 0.10$) or frequency ($F(2,27) = 0.43$, $P = 0.65$) were found at alpha frequency. At beta frequency a discernible peak was determined around 18 Hz in each subject. While groups did not differ with respect to frequency ($F(2,27) = 0.10$, $P = 0.90$), analysis of amplitude revealed a significant main effect of *group* ($F(2,27) = 21.02$, $P < 0.00$) and a significant *hemisphere* \times *group* interaction ($F(2,27) = 10.70$, $P < 0.00$; Fig. 2).

The latter result suggests that in control subjects, power contralateral to isometric contraction was significantly lower as compared to the ipsilateral side ($t(9) = 3.60$, $P = 0.01$), while this pattern appeared to be attenuated in *de novo* patients ($t(9) = 0.90$, $P = 0.39$) and reversed in medicated patients ($t(9) = -2.66$, $P = 0.03$). To test whether the lack of suppression shown in *de novo* patients differs significantly from controls, a ratio between both hemispheres was calculated (i.e. power amplitude ipsilateral/power amplitude contralateral). Values above 1 indicate higher amplitudes of S1/M1 ipsilateral to isometric contraction, while values below 1 indicate higher amplitudes of S1/M1 contralateral to isometric contraction. The analysis revealed mean ratios of 1.00 ± 0.01 (*de novo*) and 0.99 ± 0.003 (controls). Statistical analysis showed this difference to be significant ($t(18) = 2.48$, $P = 0.02$).

Since disease duration, UPDRS scores and treatment were confounded, we tried to determine which of these

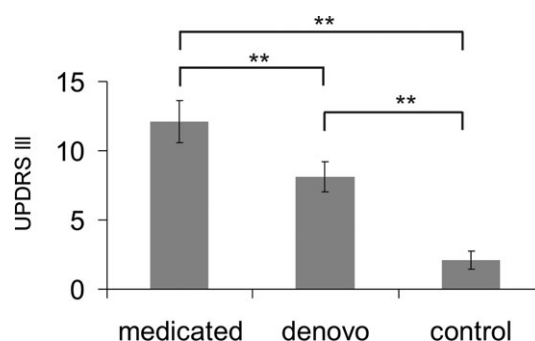


Figure 1. Mean UPDRS III scores of participating patients and control subjects as a measure of motor impairment. Error bars indicate standard error of the mean (SEM).

factors prevailed in affecting S1/M1 power amplitudes. To this end (1), all patients – independent of medication – were categorized according to disease duration (i.e. short <20 months (10.1 ± 1.5 ; range 5–18 months) and long >20 months (31.3 ± 2.0 ; range 24–42 months)) and (2) the data were analysed with respect to UPDRS III. The patients were divided into two groups with low (i.e. scores <10 (6.7 ± 0.7)) and high scores (>10 (14.0 ± 0.8)). Analysis of S1/M1 power amplitude regarding UPDRS III differences revealed a significant *hemisphere* \times *group* interaction ($F(1,18) = 5.1$; $P = 0.04$) while this was not the case for groups differing with respect to disease duration ($F(1,18) = 1.7$; $P = 0.21$).

In order to determine to what extent S1/M1 power changes are related to clinical symptoms, we conducted

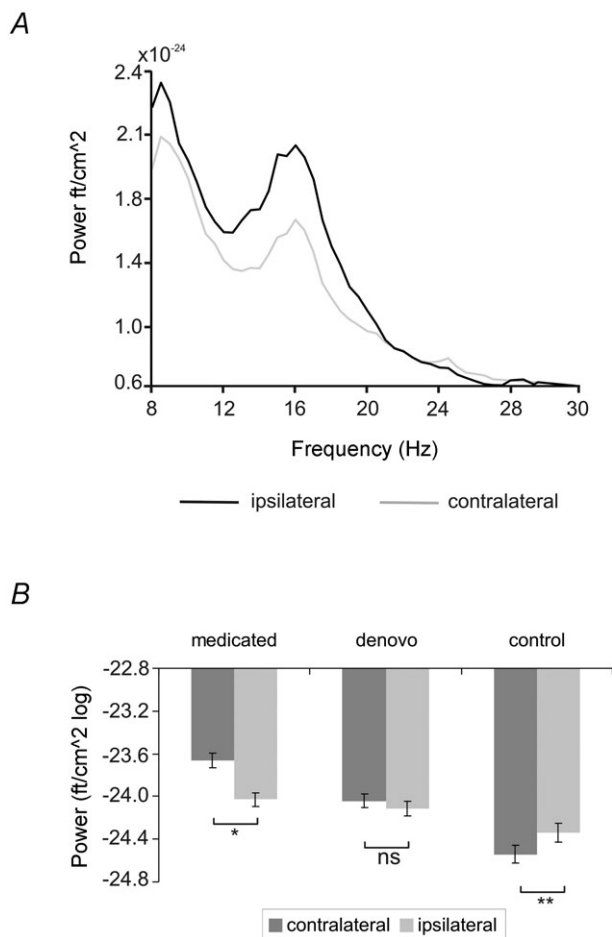


Figure 2. Analysis of MEG spectral power during isometric contraction

A, power averaged across sensors covering S1/M1 contra- and ipsilateral to isometric contraction in one control subject. Note that power of the hemisphere contralateral to isometric contraction is suppressed at frequencies below 30 Hz as compared to the ipsilateral side. B, mean power of ipsi- and contralateral S1/M1 in medicated and *de novo* patients and control subjects at beta frequency. Power was estimated by logarithmic transformation. Error bars indicate SEM.

a correlation analysis between S1/M1 power at beta frequency and UPDRS III. The analysis revealed a significant correlation between S1/M1 power contralateral to isometric contraction and UPDRS III ($R = 0.7$, $P < 0.00$; Fig. 3) whereas no significant correlation between ipsilateral S1/M1 power and clinical measures was found ($R = 0.33$, $P = 0.15$).

At gamma frequency a discernible power peak between 55 and 70 Hz was found in each individual. S1/M1 power amplitude did not differ between groups ($F(2,27) = 0.08$, $P = 0.99$).

In order to determine whether there is evidence of changes at beta frequency during rest, the same analysis was performed for the resting period. Power frequency did not differ between groups ($F(2,27) = 0.22$, $P = 0.80$). Analysis of power amplitude revealed a significant main effect of factor *group* ($F(2,27) = 5.33$, $P = 0.01$), while neither a main effect of *hemisphere* ($F(1,27) = 1.68$, $P = 0.21$) nor a *hemisphere* \times *group* interaction ($F(2,27) = 0.59$, $P = 0.56$) was found to be significant. A *post hoc* Scheffé test revealed that power was generally higher in both patient groups as compared to controls ($P < 0.04$) while there was no evidence of significant difference between patient groups (Fig. 4). Accordingly, S1/M1 power was not significantly correlated with UPDRS III ($R = 0.36$, $P = 0.15$).

Cerebro-muscular coherence

A main CMC peak was found at beta frequency in each individual. Sources were localized within the primary motor cortex corresponding to Brodmann area 4 (Fig. 5A). Main peaks were found at 16.2 ± 1.0 Hz in medicated patients, at 18.3 ± 1.7 Hz in *de novo* patients and at 19.15 ± 1.0 Hz in control subjects. ANOVA

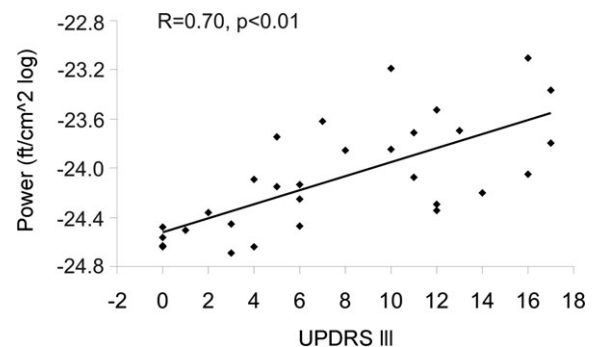


Figure 3. Correlation between S1/M1 power contralateral to isometric contraction at beta frequency and UPDRS III

During isometric contraction S1/M1 power at beta frequency is significantly correlated with UPDRS III as a measure of motor impairment. Please note that power values from two control subjects (UPDRS III = 0) show a strong overlap. The lowest data point actually represents data from two control subjects.

revealed no significant main effect regarding amplitude ($F(2,27) = 0.23$, $P = 0.79$; Fig. 5B) or of frequency ($F(2,27) = 1.27$, $P = 0.29$).

EMG power

The analysis of the EMG during isometric contraction revealed discernible peaks at alpha, beta and low gamma (30–60 Hz) frequencies. No significant frequency or amplitude differences either at the alpha (frequency: ($F(2,27) = 0.68$, $P = 0.52$); amplitude: ($F(2, 27) = 0.83$, $P = 0.45$)) or at the gamma range (frequency: ($F(2,27) = 1.48$, $P = 0.25$); amplitude: ($F(2,27) = 1.03$, $P = 0.37$)) were observed. At beta frequency discernible peaks occurred at 16.0 ± 0.6 Hz (medicated patients), at 19.0 ± 1.3 Hz (*de novo* patients) and at 18.5 ± 0.5 Hz (control subjects; $F(2,27) = 4.53$, $P = 0.02$). A *post hoc* Scheffé test suggested slowing in medicated as compared to *de novo* patients ($P = 0.03$; Fig. 6). Analysis of the EMG amplitude at beta frequency did not result in significant group effects ($F(2,27) = 0.32$, $P = 0.73$). In order to clarify the effect of treatment, disease duration and severity on EMG frequency, an additional ANOVA with disease duration and UPDRS as covariates was calculated. The analysis revealed that neither duration ($F(1,16) = 0.79$, $P = 0.38$) nor UPDRS ($F(1,16) = 1.39$, $P = 0.25$) has a significant effect on EMG frequency.

Discussion

The present study investigates synchronised oscillatory activity at early PD stages to explore whether well-established alterations at advanced stages might evolve during disease progression. To this end, we

examined CMC, EMG and sensori-motor cortical power during isometric contraction of the more severely affected forearm and during rest in PD patients at early stages ON and OFF medication. Data were compared with those from a healthy control group matched with respect to age, sex and performing hand. As a main result, the balance between left and right motor cortex activity was found to vary with clinical severity. The more patients are impaired, the less suppressed are beta band oscillations of contralateral S1/M1 as compared to the ipsilateral hemisphere during isometric contraction. In contrast to this, CMC as a measure of functional interaction between the primary motor cortex and muscles did not differ between patients and controls, which suggests that the well-established decrement of CMC during isometric contraction in advanced PD (i.e. Salenius *et al.* 2002) does not represent a characteristic feature of early PD. In addition, the results support the assumption that motor cortical oscillations and CMC are independent characteristics (Baker & Baker, 2003). Taken together, the data support the hypothesis that the pattern of synchronised oscillatory activity changes with disease severity affecting the pyramidal system at advanced but not at early stages of PD.

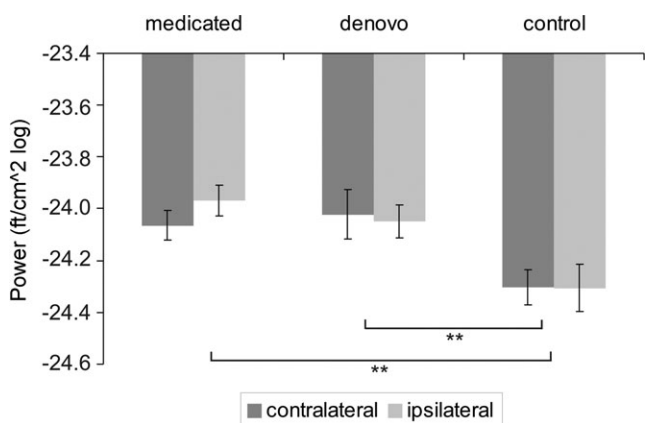


Figure 4. Mean S1/M1 power amplitudes at beta frequency during rest

Power was estimated by logarithmic transformation. Note that the terms ipsi- and contralateral refer to the more severely affected hand. Error bars indicate SEM. In contrast to isometric contraction, no significant *hemisphere* \times *group* interaction was evident.

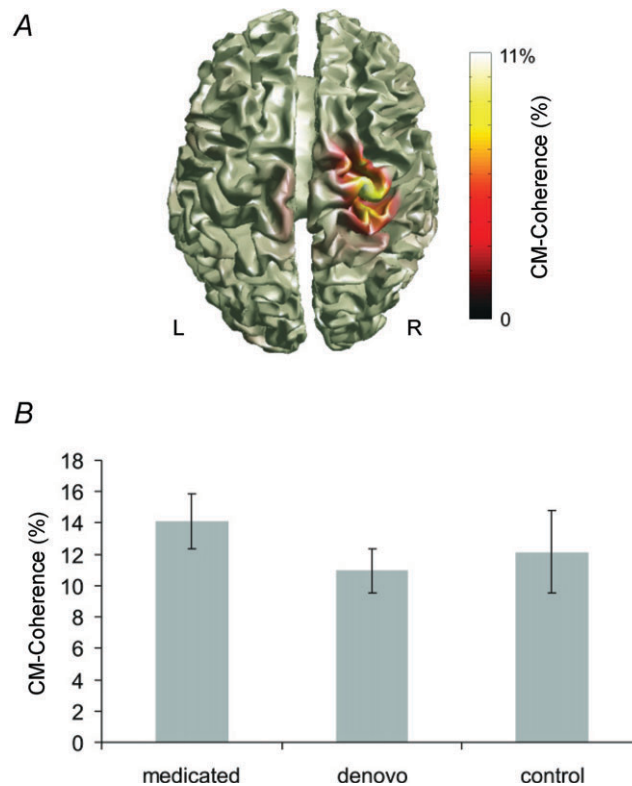


Figure 5. Cortico-muscular coherence at beta frequency

A, example of localization of CMC in one control subject during isometric contraction with the left hand in the contralateral primary motor cortex (Brodmann area 4). B, group statistics did not reveal significant differences between groups. Presented are mean values. Error bars indicate SEM.

S1/M1 Power and cerebro-muscular coherence

As the main finding, the present data suggest reduced suppression of motor cortical oscillations at beta frequency in early PD that develops a hemispheric imbalance as the disease increases in severity. In addition, the amplitude of S1/M1 power contralateral to isometric contraction was significantly correlated with UPDRS III as a measure of disease severity. This would suggest that particular movement-related modulation of S1/M1 oscillations varies with disease progression. Unfortunately, the two patient groups differed not only with respect to medication but also as regards disease duration and severity. Since UPDRS III scores and S1/M1 power amplitudes were significantly correlated and motor impairment increases with disease duration, it did not appear to be suitable to use a covariate approach to clarify the effect of each single variable on S1/M1 power amplitude. Rather, we additionally compared the effects of duration and severity on M1 power amplitude independent of medication. The

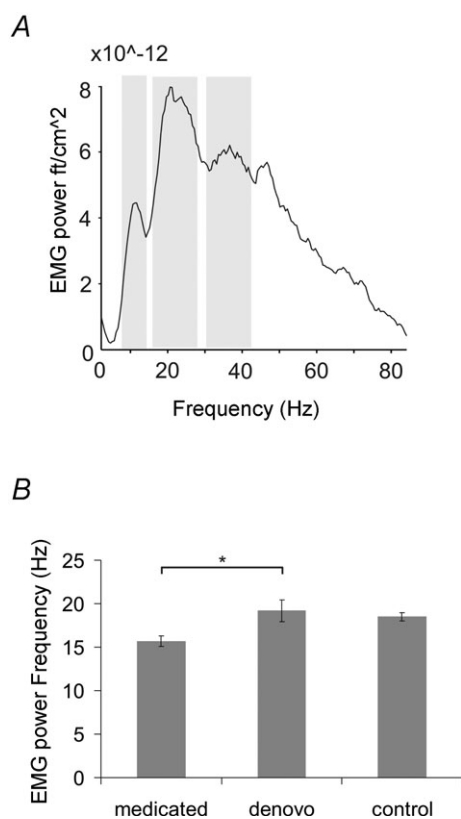


Figure 6. Analysis of EMG spectral power during isometric contraction

A, the spectrum of one characteristic control subject. Discernible peaks at alpha (8–12 Hz), beta (13–30 Hz) and low gamma (30–60 Hz) frequencies were evident. B, while power amplitude did not differ between groups at any of these frequencies, a shift towards lower frequencies was found in medicated patients in the beta range. Shown are mean frequency values. Error bars indicate SEM.

analysis revealed evidence in support of the theory that disease severity, in particular, affects changes of motor cortical beta oscillations – a result corroborated by the significant correlation between contralateral M1 power amplitude and UPDRS III scores. Nevertheless, we cannot definitely exclude the possibility that medication might also have influenced present results.

Although increased beta oscillations within the basal ganglia are well established in advanced PD (for reviews see Hutchison *et al.* 2004; Schnitzler & Gross, 2005) there is no clear evidence that the degree of increased synchronized oscillatory activity directly accounts for motor deficits in PD. Rather, changes of STN oscillations following dopamine replacement (Weinberger *et al.* 2006; Stoffers *et al.* 2008b; Kuhn *et al.* 2009) and deep brain stimulation (Ray *et al.* 2008) have been shown to be correlated with clinical improvement. Alterations of local oscillatory activity of the sensori-motor cortex have been evidenced in PD by means of event-related synchronisation (ERS) and desynchronisation (ERD) during the execution of voluntary movements. In addition to a delay of the ERD (Magnani *et al.* 2002), attenuated ERS after movement termination has been shown in PD patients at advanced stages (Pfurtscheller *et al.* 1998) as well as in early stage PD patients (Devos *et al.* 2003). Accordingly, cortical power was found to be attenuated after deep brain stimulation of the STN (Silberstein *et al.* 2005) and following medical treatment (Brown & Marsden, 1999) in humans at advanced stages and following L-Dopa substitution in rodents (Sharott *et al.* 2005), but no direct relation between clinical measures and motor cortical alterations has been shown so far. Extending these findings, the present data suggest a direct relation between disease severity and S1/M1 power amplitude in early PD stages. Particularly, in more severely affected patients, suppression of motor cortical activation associated with movements was not evident. This result suggests as an early marker of PD the disability of the primary motor cortex to disengage from synchronised beta band activity.

The present data support previous findings indicating that depending on disease stage, synchronization likelihood (SL) as a measure of functional connectivity within and between cortical areas differs during rest (Stoffers *et al.* 2008b). Interestingly enough, SL in moderately affected patients was increased within local networks but did not affect intra- or inter-hemispheric connectivity measures (Stoffers *et al.* 2008b). The latter result agrees well with the present data suggesting increased oscillatory activity within S1/M1 that did not affect CMC shown in patients with advanced PD (Salenius *et al.* 2002). In favour of the hypothesis that the pattern of oscillatory activity varies with disease stage, animal studies suggest that synchronous oscillatory firing within the internal segment of the globus pallidus (Leblois *et al.* 2007) and STN on the one hand and cerebral cortex on

the other hand (Mallet *et al.* 2008) represents a delayed consequence rather than an immediate result of acute dopamine depletion. Similarly, exaggerated oscillations occurred after the manifestation of akinesia (Leblois *et al.* 2007; Degos *et al.* 2009) which would suggest that motor cortical oscillatory patterns vary with disease severity, a hypothesis corroborated by the present findings.

A comparable effect of disease severity on oscillatory activity at the gamma range was not obtained. Although the amplitude of oscillations at frequencies above 50 Hz is generally small, a discernible peak in this frequency range was found in each individual. It has been argued that gamma band synchronization within the basal ganglia might reflect physiological motor functions since an increase was shown following L-Dopa (Androulidakis *et al.* 2007) and higher gamma synchronization is associated with improvement of motor functions (Kuhn *et al.* 2006). But, over the motor cortex gamma oscillations were not found in advanced PD even ON medication (Devos *et al.* 2006). According to these results, one might speculate that in early PD, physiological gamma band synchronization might be preserved while local beta band synchronization is already affected. But, since synchronised gamma band oscillations between basal ganglia and cortex have been specifically observed before and during voluntary movements (Cassidy *et al.* 2002), we would like to interpret this result with caution. It should be merely seen as a piece of evidence for the hypothesis that synchronised oscillatory activity at different frequencies might be differentially affected depending on disease stage.

In the present study synchronised oscillatory activity of S1/M1 was analysed since it is assumed to exemplify a feature of the entire basal ganglia–cortical loop (Hammond *et al.* 2007). Nevertheless, it should be stressed that functional connectivity between basal ganglia and the cortex is usually below 30% (Hirschmann *et al.* 2011; Litvak *et al.* 2011) indicating that most of the signal variance within S1/M1 seems to be independent of the basal ganglia.

EMG

The analysis of the EMG revealed discernible peaks at about 10, 20 and 40 Hz. The 40 Hz component – the so-called Piper-rhythm – was found in all patients while it is not detectable in advanced PD (Brown, 1997) suggesting that its loss does not represent a characteristic feature of early disease stages. The analysis of peak frequency, which was determined at the beta range, revealed a shift towards lower frequencies in medicated patients as compared to *de novo* patients. The analysis with duration and severity as covariates supports the hypothesis that this result is an effect of, in particular, chronic medication.

Conclusion

The present results support the hypothesis that reduced CMC observed in advanced stages of PD is not a characteristic initial feature of PD, but evolves during disease progression. While prominent changes of CMC and gamma band oscillations do not occur at early stages, motor cortical beta band synchronization is increased already in the earliest stages of PD and evolves a hemispheric imbalance as the disease progresses.

References

- Androulidakis AG, Kuhn AA, Chen CC, Blomstedt P, Kempf F, Kupsch A, Schneider GH, Doyle L, Dowsey-Limousin P, Hariz MI & Brown P (2007). Dopaminergic therapy promotes lateralized motor activity in the subthalamic area in Parkinson's disease. *Brain* **130**, 457–468.
- Baas H (2006). [Pharmacotherapy and guidelines]. *Pharm Unserer Zeit* **35**, 242–248.
- Baker MR & Baker SN (2003). The effect of diazepam on motor cortical oscillations and corticomuscular coherence studied in man. *J Physiol* **546**, 931–942.
- Bergman H, Feingold A, Nini A, Raz A, Slovin H, Abeles M & Vaadia E (1998). Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends Neurosci* **21**, 32–38.
- Brown P (1997). Muscle sounds in Parkinson's disease. *Lancet* **349**, 533–535.
- Brown P (2003). Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord* **18**, 357–363.
- Brown P (2006). Bad oscillations in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*, 27–30.
- Brown P & Marsden CD (1999). Bradykinesia and impairment of EEG desynchronization in Parkinson's disease. *Mov Disord* **14**, 423–429.
- Brown P, Marsden J, Defebvre L, Cassim F, Mazzone P, Oliviero A, Altibrandi MG, Di Lazzaro V, Limousin-Dowsey P, Fraix V, Odin P & Pollak P (2001). Intermuscular coherence in Parkinson's disease: relationship to bradykinesia. *Neuroreport* **12**, 2577–2581.
- Cassidy M & Brown P (2001). Task-related EEG-EEG coherence depends on dopaminergic activity in Parkinson's disease. *Neuroreport* **12**, 703–707.
- Cassidy M, Mazzone P, Oliviero A, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V & Brown P (2002). Movement-related changes in synchronization in the human basal ganglia. *Brain* **125**, 1235–1246.
- Chen CC, Litvak V, Gilbertson T, Kuhn A, Lu CS, Lee ST, Tsai CH, Tisch S, Limousin P, Hariz M & Brown P (2007). Excessive synchronization of basal ganglia neurons at 20 Hz slows movement in Parkinson's disease. *Exp Neurol* **205**, 214–221.
- Conway B, Halliday D, Farmer S, Shahani U, Maas P, Weir A & Rosenberg J (1995). Synchronization between motor cortex and spinal motoneuronal pool during the performance of a maintained motor task in man. *J Physiol* **489**, 917–924.

- Degos B, Deniau JM, Chavez M & Maurice N (2009). Chronic but not acute dopaminergic transmission interruption promotes a progressive increase in cortical beta frequency synchronization: relationships to vigilance state and akinesia. *Cereb Cortex* **19**, 1616–1630.
- Devos D, Labyt E, Derambure P, Bourriez JL, Cassim F, Guieu JD, Destee A & Defebvre L (2003). Effect of L-Dopa on the pattern of movement-related (de)synchronization in advanced Parkinson's disease. *Neurophysiol Clin* **33**, 203–212.
- Devos D, Szurhaj W, Reyns N, Labyt E, Houdayer E, Bourriez JL, Cassim F, Krystkowiak P, Blond S, Destee A, Derambure P & Defebvre L (2006). Predominance of the contralateral movement-related activity in the subthalamo-cortical loop. *Clin Neurophysiol* **117**, 2315–2327.
- Eusebio A, Chen CC, Lu CS, Lee ST, Tsai CH, Limousin P, Hariz M & Brown P (2008). Effects of low-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on movement in Parkinson's disease. *Exp Neurol* **209**, 125–130.
- Fogelson N, Kuhn AA, Silberstein P, Limousin PD, Hariz M, Trottenberg T, Kupsch A & Brown P (2005). Frequency dependent effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* **382**, 5–9.
- Gross J, Tass P, Salenius S, Hari R, Freund HJ & Schnitzler A (2000). Cortico-muscular synchronization during isometric muscle contraction in humans as revealed by magnetoencephalography. *J Physiol* **527**, 623–631.
- Halliday DM, Conway BA, Farmer SF & Rosenberg JR (1998). Using electroencephalography to study functional coupling between cortical activity and electromyograms during voluntary contractions in humans. *Neurosci Lett* **241**, 5–8.
- Halliday DM, Rosenberg JR, Amjad AM, Breeze P, Conway BA & Farmer SF (1995). A framework for the analysis of mixed time series/point process data-theory and application to the study of physiological tremor, single motor unit discharges and electromyograms. *Prog Biophys Molec Biol* **64**, 237–278.
- Hammond C, Bergman H & Brown P (2007). Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci* **30**, 357–364.
- Hari R & Salenius S (1999). Rhythmical corticomotor communication. *Neuroreport* **10**, R1–10.
- Hirschmann J, Ozkurt TE, Butz M, Homburger M, Elben S, Hartmann CJ, Vesper J, Wojtecki L & Schnitzler A (2011). Distinct oscillatory STN-cortical loops revealed by simultaneous MEG and local field potential recordings in patients with Parkinson's disease. *Neuroimage* **55**, 1159–1168.
- Hutchison WD, Dostrovsky JO, Walters JR, Courtemanche R, Boraud T, Goldberg J & Brown P (2004). Neuronal oscillations in the basal ganglia and movement disorders: evidence from whole animal and human recordings. *J Neurosci* **24**, 9240–9243.
- Jabre JF & Salzsieder BT (1999). An EMG study of functional cortico-motoneuronal connections in humans. *J Physiol Paris* **93**, 147–154.
- Kilner JM, Baker SN, Salenius S, Jousmaki V, Hari R & Lemon RN (1999). Task-dependent modulation of 15–30 Hz coherence between rectified EMGs from human hand and forearm muscles. *J Physiol* **516**, 559–570.
- Kristeva R, Patino L & Omlor W (2007). Beta-range cortical motor spectral power and corticomuscular coherence as a mechanism for effective corticospinal interaction during steady-state motor output. *Neuroimage* **36**, 785–792.
- Kuhn AA, Kupsch A, Schneider GH & Brown P (2006). Reduction in subthalamic 8–35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* **23**, 1956–1960.
- Kuhn AA, Tsui A, Aziz T, Ray N, Brucke C, Kupsch A, Schneider GH & Brown P (2009). Pathological synchronization in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity. *Exp Neurol* **215**, 380–387.
- Leblois A, Boraud T, Meissner W, Bergman H & Hansel D (2006). Competition between feedback loops underlies normal and pathological dynamics in the basal ganglia. *J Neurosci* **26**, 3567–3583.
- Leblois A, Meissner W, Bioulac B, Gross CE, Hansel D & Boraud T (2007). Late emergence of synchronized oscillatory activity in the pallidum during progressive Parkinsonism. *Eur J Neurosci* **26**, 1701–1713.
- Litvak V, Jha A, Eusebio A, Oostenveld R, Foltynie T, Limousin P, Zrinzo L, Hariz MI, Friston K & Brown P (2011). Resting oscillatory cortico-subthalamic connectivity in patients with Parkinson's disease. *Brain* **134**, 359–374.
- Magnani G, Cursi M, Leocani L, Volonte MA & Comi G (2002). Acute effects of L-dopa on event-related desynchronization in Parkinson's disease. *Neurol Sci* **23**, 91–97.
- Mallet N, Pogosyan A, Sharott A, Csicsvari J, Bolam JP, Brown P & Magill PJ (2008). Disrupted dopamine transmission and the emergence of exaggerated beta oscillations in subthalamic nucleus and cerebral cortex. *J Neurosci* **28**, 4795–4806.
- Marceglia S, Foffani G, Bianchi AM, Baselli G, Tamma F, Egidi M & Priori A (2006). Dopamine-dependent non-linear correlation between subthalamic rhythms in Parkinson's disease. *J Physiol* **571**, 579–591.
- Marsden J, Limousin-Dowsey P, Fraix V, Pollak P, Odin P & Brown P (2001a). Intermuscular coherence in Parkinson's disease: effects of subthalamic nucleus stimulation. *Neuroreport* **12**, 1113–1117.
- Marsden JF, Limousin-Dowsey P, Ashby P, Pollak P & Brown P (2001b). Subthalamic nucleus, sensorimotor cortex and muscle interrelationships in Parkinson's disease. *Brain* **124**, 378–388.
- Mima T, Matsuoka T & Hallett M (2001). Information flow from the sensorimotor cortex to muscle in humans. *Clin Neurophysiol* **112**, 122–126.
- Mima T, Steger J, Schulman AE, Gerloff C & Hallett M (2000). Electroencephalographic measurement of motor cortex control of muscle activity in humans. *Clin Neurophysiol* **111**, 326–337.
- Ohara S, Nagamine T, Ikeda A, Kunieda T, Matsumoto R, Taki W, Hashimoto N, Baba K, Mihara T, Salenius S & Shibasaki H (2000). Electrocorticogram-electromyogram coherence during isometric contraction of hand muscle in human. *Clin Neurophysiol* **111**, 2014–2024.

- Oostenveld R, Fries P, Maris E & Schoffelen JM (2011). FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Comput Intell Neurosci*, 156869.
- Pollok B, Makhloufi H, Butz M, Gross J, Timmermann L, Wojtecki L & Schnitzler A (2009). Levodopa affects functional brain networks in Parkinsonian resting tremor. *Mov Disord* **24**, 91–98.
- Pfurtscheller G, Pichler-Zaludek K, Ortmayr B, Diez J & Reisecker F (1998). Postmovement beta synchronization in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurophysiol* **15**, 243–250.
- Priori A, Foffani G, Pesenti A, Tamma F, Bianchi AM, Pellegrini M, Locatelli M, Moxon KA & Villani RM (2004). Rhythm-specific pharmacological modulation of subthalamic activity in Parkinson's disease. *Exp Neurol* **189**, 369–379.
- Ray NJ, Jenkinson N, Wang S, Holland P, Brittain JS, Joint C, Stein JF & Aziz T (2008). Local field potential beta activity in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease is associated with improvements in bradykinesia after dopamine and deep brain stimulation. *Exp Neurol* **213**, 108–113.
- Salenius S, Avikainen S, Kaakola S, Hari R & Brown P (2002). Defective cortical drive to muscle in Parkinson's disease and its improvement with levodopa. *Brain* **125**, 491–500.
- Salenius S & Hari R (2003). Synchronous cortical oscillatory activity during motor action. *Curr Opin Neurobiol* **13**, 678–684.
- Salenius S, Portin K, Kajola M, Salmelin R & Hari R (1997). Cortical control of human motoneuron firing during isometric contraction. *J Neurophysiol* **77**, 3401–3405.
- Schnitzler A & Gross J (2005). Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nat Neurosci Rev* **6**, 285–296.
- Sharott A, Magill PJ, Harnack D, Kupsch A, Meissner W & Brown P (2005). Dopamine depletion increases the power and coherence of beta-oscillations in the cerebral cortex and subthalamic nucleus of the awake rat. *Eur J Neurosci* **21**, 1413–1422.
- Silberstein P, Pogosyan A, Kuhn AA, Hotton G, Tisch S, Kupsch A, Dowsey-Limousin P, Hariz MI & Brown P (2005). Cortico-cortical coupling in Parkinson's disease and its modulation by therapy. *Brain* **128**, 1277–1291.
- Stoffers D, Bosboom JL, Deijen JB, Wolters E, Stam CJ & Berendse HW (2008a). Increased cortico-cortical functional connectivity in early-stage Parkinson's disease: an MEG study. *Neuroimage* **41**, 212–222.
- Stoffers D, Bosboom JL, Wolters E, Stam CJ & Berendse HW (2008b). Dopaminergic modulation of cortico-cortical functional connectivity in Parkinson's disease: an MEG study. *Exp Neurol* **213**, 191–195.
- Timmermann L, Wojtecki L, Gross J, Lehrke R, Voges J, Maarouf M, Treuer H, Sturm V & Schnitzler A (2004). Ten-Hertz stimulation of subthalamic nucleus deteriorates motor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* **19**, 1328–1333.
- Weinberger M, Hutchison WD & Dostrovsky JO (2009). Pathological subthalamic nucleus oscillations in PD: can they be the cause of bradykinesia and akinesia? *Exp Neurol* **219**, 58–61.
- Weinberger M, Mahant N, Hutchison WD, Lozano AM, Moro E, Hodaie M, Lang AE & Dostrovsky JO (2006). Beta oscillatory activity in the subthalamic nucleus and its relation to dopaminergic response in Parkinson's disease. *J Neurophysiol* **96**, 3248–3256.
- Williams D, Tijssen M, Van Bruggen G, Bosch A, Insola A, Di Lazzaro V, Mazzone P, Oliviero A, Quartarone A, Speelman H & Brown P (2002). Dopamine-dependent changes in the functional connectivity between basal ganglia and cerebral cortex in humans. *Brain* **125**, 1558–1569.

Author contributions

B.P.: conception and design of the experiment, collection, analysis and interpretation of the data, drafting the article. V.K.: collection and interpretation of the data, critical revision of the article. W.M.: collection, analysis and interpretation of the data. C.W.: interpretation of the data and critical revision of the article. A.S.: interpretation of the data and critical revision of the article. M.S.: conception and design of the experiment, collecting and interpretation of the data, critical revision of the article. All authors approved the final version for publication.

Acknowledgements

B.P. is grateful for support from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (PO 806/3-1) and from the Research Commission of the Medical Faculty of the Heinrich-Heine University (9772440). V.K. is supported by the Research Commission of the Medical Faculty of the Heinrich-Heine University (9772467, 9772440).

**20 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS)
aggravates motor symptoms in PD**

Vanessa Krause^{1*}, Claudia Wach^{1,2*}, Martin Südmeyer^{1,2}, Stefano Ferrea^{1,2},
Alfons Schnitzler^{1,2} & Bettina Pollok¹

¹ Heinrich-Heine-University Duesseldorf, Medical Faculty, Institute of Clinical Neuroscience and
Medical Psychology, Universitaetsstr. 1, 40225 Duesseldorf, Germany

² University Hospital Duesseldorf, Department of Neurology, Moorenstr. 5, 40225 Duesseldorf,
Germany

Abbreviated title: 20 Hz tACS aggravates PD motor symptoms

Number of pages: 22, **figures:** 4, **tables:** 1

Number of words in the abstract: 235, **introduction:** 493, **discussion:** 1.038

Acknowledgements

This work was supported by two grants from the Heinrich-Heine-University (9772440 and 9772467 to V.K and B.P); the German Research Foundation (Deutsche Forschungsgemeinschaft; PO806/3-1 to B.P., SCHN592/3-1 and EraNet: 01EW0903 to A.S.); and Helmholtz Association (HelMA, HA-215 to A.S.). The authors declare no competing financial interests.

Contributions: V.K. and B.P. designed research and wrote the paper; V.K. and C.W. performed research and analyzed data; M.S., S.F. and A.S. contributed clinical reagents.

* Authors share equal authorship.

Correspondence and reprint requests should be sent to Dr. V. Krause, Heinrich-Heine-University Duesseldorf, Medical Faculty, Institute of Clinical Neuroscience and Medical Psychology, Universitaetsstr. 1, 40225 Duesseldorf, Germany, phone: +49-(0)211-81-12161, fax: +49-(0)211-81-13015, email: Vanessa.Krause@uni-duesseldorf.de

Abstract

Parkinson's disease is associated with pathologically altered patterns of oscillatory activity. While synchronized oscillatory activity at 13 and 30 Hz is increased within a cortico-subcortical network, cortico-muscular coupling is decreased. Deep brain stimulation at 130 Hz improves bradykinesia and rigidity while stimulation below 30 Hz yields motor decline. The present study aims at investigating the effect of non-invasive transcranial alternating current stimulation (tACS) of the primary motor cortex on motor symptoms and underlying oscillatory patterns in Parkinson's disease. In 10 mildly impaired patients and 10 healthy control subjects static isometric contraction and dynamic fast finger tapping and diadochokinesia of the more severely affected hand were investigated prior to and immediately after stimulation of the contralateral primary motor cortex. tACS was applied at 10 Hz vs. 20 Hz vs. sham. During isometric contraction, neuromagnetic activity was recorded using magnetoencephalography. 10 Hz tACS yielded no significant after-effects. 20 Hz tACS yielded reduced beta band cortico-muscular coupling amplitude during isometric contraction and less amplitude variability during fast finger tapping suggesting worsening of bradykinesia in patients but not in healthy control subjects. Since beta band tACS yielded aggravated motor symptoms, the present data emphasize the adverse relevance of predominant motor-cortical beta band oscillations for akinetic-rigid Parkinson's disease. The present data suggest that Parkinson's disease is associated with pathophysiological alterations which abet a higher responsiveness towards frequency-specific tACS – most likely due to predominant oscillatory synchronization at frequencies below 30 Hz.

Introduction

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder expressed by bradykinesia/ akinesia, tremor and rigidity. It is characterized by a degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta and pathologically altered oscillatory synchronization within and between brain regions in the alpha (8 - 12 Hz), beta (13 - 30 Hz) and gamma (30 - 90 Hz) frequency ranges (Brown, 2003, Schnitzler et al., 2006, Weinberger et al., 2009). In more detail, pathologically increased beta band synchronization is frequently found in the basal ganglia circuit in PD patients without medication (Brown et al., 2001b, Foffani et al., 2005, Kuhn et al., 2006, Weinberger et al., 2006). Especially movement slowing such as bradykinesia and rigidity – in contrast to tremor – have been related to increased oscillatory beta band synchronization (Brown and Williams, 2005, Kuhn et al., 2006, Chen et al., 2007, Ray et al., 2008, Zaidel et al., 2009). Moreover, cortico-muscular coherence (cmc) as a neurophysiological marker of functional coupling between the primary motor cortex (M1) and peripheral muscles (Hari and Salenius, 1999) was shown to be decreased in PD (Salenius et al., 2002). In healthy subjects, cmc is prominent in the beta frequency band during weak to medium isometric muscle contraction (Kristeva et al., 2007).

Treatment with levodopa or deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) have been proven to improve motor symptoms and normalize pathologically altered oscillations in PD suggesting that oscillatory patterns are dynamic (Brown et al., 2001a, Marsden et al., 2001, Salenius et al., 2002, Fogelson et al., 2005, Silberstein et al., 2005, Kuhn et al., 2006, Pollok et al., 2009). High-frequency DBS with 130 Hz improves motor symptoms (Krack et al., 2003, Deuschl et al., 2006), whereas low-frequency DBS with 10 Hz (Timmermann et al., 2004) and 20 Hz (Eusebio et al., 2008) leads to adverse effects on motor symptoms. In sum, these

studies point towards frequency-specific effects of DBS highlighting the pathophysiological relevance of synchronized oscillatory activity for the origin of motor symptoms in PD.

M1 is highly relevant for the initiation of movements and is – due to its distinct localization via transcranial magnetic stimulation (TMS) – a proper target for non-invasive transcranial alternating current stimulation (tACS). tACS is a distinguished tool for the modulation of brain oscillations in a frequency-specific manner possibly by interaction with ongoing brain activity or even entrainment of spontaneous oscillations (Zaehle et al., 2010, Zaghi et al., 2010, Feurra et al., 2011). In healthy subjects, 20 Hz tACS temporarily caused movement slowing (Pogosyan et al., 2009). Thus, we hypothesize that predominance of motor-cortical beta oscillations induced by 20 Hz tACS might go along with augmentation of bradykinesia in PD patients. Since it is unclear to what extent this behavioural effect is frequency specific, the study aims at investigating whether stimulation effects may vary depending on stimulation frequency. In addition, we tried to figure out to what extent such behavioural changes rely on neurophysiological changes like motor-cortical oscillatory activity and cmc.

Material and Methods

Patients

Motor control of the more severely affected hand and underlying neuromagnetic activity were assessed prior to and immediately after tACS (10 Hz vs. 20 Hz vs. sham) of the contralateral M1 in three sessions separated by at least one week. The study was approved by the local ethics committee and is in accordance with the Declaration of Helsinki. It was accomplished by a sham-controlled, double-blind within-subject-design with patients' written informed consent. 10 PD patients (5 male; mean age 49.4 ± 3.1 years, mean \pm standard error of mean (*SEM*)) with mild to

medium motor symptoms were classified between Hoehn & Yahr stage I and II (Hoehn and Yahr, 1967). Mean disease duration was 23.3 ± 6.1 months and mean age at firm PD diagnosis was 47.8 ± 3.2 years. Motor symptoms were clinically rated by an experienced physician by means of the *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) III motor score. Mean UPDRS III score ON medication was 19.8 ± 3.2 (range: 6 - 30). In five patients (3 male, 2 female) the right hand was affected more severely and tACS was applied above the contralateral left M1. In five patients (2 male, 3 female) the left hand was affected more seriously and the contralateral right M1 was stimulated. All patients participated ON medication. Medical treatment comprised dopamine agonists and MAO-B-inhibitors. Mean equivalent daily L-Dopa dose was 270.9 ± 123.7 mg.

Prior to experimental inclusion, by default patients had undergone a detailed neurological examination in the Department of Neurology, Heinrich-Heine-University including neuropsychological testing and routine laboratory tests. General exclusion criteria were clinically manifest depression or dementia, increased disposition for convulsions and seizures, metal implants, cardiac or brain pacemaker, or other serious neurological, psychiatric or internal diseases.

Experimental Paradigm

Neuromagnetic recordings – Isometric contraction

Neuromagnetic activity was recorded using magnetoencephalography (MEG) during isometric contraction. To this end, subjects were seated in a magnetically shielded room (MSR) while performing the task. The arms rested on a pad fixed to the chair. Patients lifted the more severely affected forearm with an angle of 30 deg holding it at this position for one minute with fingers abducted at about 30 per cent of maximum contraction strength while the elbow remained on the pad. Then the forearm was laid

down and relaxed for another minute. The entire task duration was 8 minutes alternating four times between one minute of isometric contraction and rest, respectively. Constant isometric contraction was ensured online by means of electromyogram (EMG) recordings of the extensor digitorum communis muscle (*EDC*) and the first dorsal interosseus muscle (*FDI*) of the performing forearm serving as peripheral reference signal for the calculation of cmc. Neuromagnetic activity was measured with a 306 channel whole head MEG system (Elekta Neuromag Oy, Helsinki, Finland). Eye movements were deduced via a vertical electrooculogram (EOG). MEG and EMG were recorded with a sampling frequency of 1000 Hz and filtered with a band pass filter of 0.03 - 330 Hz. Four head position indication (HPI) coils were localized with respect to three defined anatomical points (nasion and both preauricular points) using a three-dimensional digitizer (Polhemus Isotrak® II, Polhemus Navigation Sciences, Colchester, Vermont, USA). Prior to each measurement, the head position within the MEG helmet was localized via short electromagnetic signals of the HPI coils placed on the scalp. For the alignment of MEG and MRI data, individual T1 weighted MRI scans were collected using a 3 Tesla Magnetom® (Siemens, Erlangen, Germany). In 6 patients only MRIs were available for data analysis.

Behavioural recordings – Fast finger tapping and diadochokinesia

Outside the magnetically shielded room patients performed proximal and distal movements with the more severely affected hand as measured by diadochokinesia and fast finger tapping. Both tasks were chosen since their execution is known to be impaired in PD patients. Diadochokinesia exemplifies proximal movements and requires patients to perform revolving pronation and supination of the wrist as fast as possible for 12 s. Fast finger tapping indicating distal movements was investigated by

lifting and tapping the stretched index finger towards the thumb with the largest amplitude and at the fastest rate for 12 s. Movement trajectories were analyzed in three-dimensional space using an ultra sound motion detection system (CMS 10, Zebris Medical, Isny, Germany). To this end, an ultra sound marker was attached dorsally to the index finger at the distal phalanx above the nail. Sampling rate was 200 Hz.

Design

Neuromagnetic activity was recorded using MEG during isometric contraction of the more severely affected forearm while subjects were seated in the MSR. Outside the MSR, patients performed dynamic fast finger tapping and diadochokinesia. Subsequently, patients received a 15 minute tACS of the M1 contralateral to the performing, more severely affected hand outside the MSR. Immediately after tACS termination, patients performed the same tasks while neuromagnetic activity and movement characteristics were recorded (figure 1). Order of tACS (10 Hz vs. 20 Hz vs. sham) and movement tasks were counterbalanced across patients and sessions but remained constant within one session.

Please insert figure 1 at about here.

Transcranial alternating current stimulation (tACS)

The hand region of M1 contralateral to the more severely affected side was localized by single TMS pulses. tACS was applied in the standard montage via two saline-soaked sponge electrodes (35 cm²) placed on the skull surface (DC-Stimulator Plus, Eldith, NeuroConn, Ilmenau, Germany). One electrode was attached above M1 contralateral to the more severely affected side, while the reference electrode was

placed over the ipsilateral orbita. tACS was applied with 10 Hz vs. 20 Hz vs. sham in three separate sessions for 15 minutes, respectively (intensity 1 mA, current density under the electrode 0.0286 mA/cm², sinusoidal waveform). The current was ramped up and down over the first and last five seconds of stimulation. Impedance was kept below 5 kOhm. Stimulation was carried out in accordance with current safety guidelines (Rossi et al., 2009).

For sham stimulation, active tACS was applied only within the first 30 seconds including ramping up and down for five seconds in order to elicit a short tingling sensation usually perceived at stimulation onset. Patients and investigator were blinded with respect to stimulation (10 Hz vs. 20 Hz vs. sham). Since tACS at frequencies roughly between 5 and 50 Hz elicits flicker sensations due to retinal stimulation (Paulus, 2010), a masking flicker stimulus was presented on a screen in front of the patients using E-Prime® (Psychology Software Tools Inc.) during each stimulation (verum and sham).

Data analysis

Neuromagnetic recordings – Isometric contraction

Neuromagnetic data were analyzed using the FieldTrip toolbox (Oostenveld et al., 2011). The EMG signal of the EDC muscle was segmented with respect to hold (4 x 1 minute) and rest (4 x 1 minute) periods. The first and last 3 s of each segment were cut from further analysis in order to remove movement related activation. The EMG signal was high pass filtered at 20 Hz and rectified. MEG data were notch filtered at 50 Hz. Fast Fourier transform (FFT) was applied to transform the data from the time into frequency domain. FFT sample size was 1000. After applying a Hanning taper for alpha and beta frequencies and a discrete prolate spheroidal sequence (dpss) taper for gamma frequencies, cross-spectral density was calculated with a resolution

of 1 Hz. For frequencies between 30 and 90 Hz smoothing of 2 Hz was conducted. Source analysis was performed using Dynamic Imaging of Coherent Sources (DICS) (Gross et al., 2001).

Frequencies of interest were alpha (8 - 12 Hz), beta (13 - 30 Hz), low gamma (30 - 45 Hz) and high gamma (45 - 90 Hz) bands. Local M1 power and cmc in the respective frequency ranges were determined by detection of the largest peaks in each frequency band in each individual data set. These frequencies have been closely related to motor control and have been shown to be altered in PD (for an overview see Schnitzler and Gross, 2005). Spectral power is a measure to estimate synchronization of local oscillatory activity within brain regions by means of logarithmic transformation (Halliday et al., 1995). Cmc is an established method for the quantification of functional interaction between M1 and the contralateral peripheral muscle in the frequency domain. Coherence describes linear relationships between the EMG and MEG signals normalized between 0 reflecting independence of the signals and 1 reflecting complete linear dependence.

Behavioural data – Fast finger tapping and diadochokinesia

Fast finger tapping and diadochokinesia were analyzed with respect to mean frequency, amplitude and amplitude variation using the analysis software WinData (Zebris, Isny, Germany). Parameters were calculated as Euclidean norm implementing movement information of all three spatial axes. The first and last second of each data set was excluded from the analysis leaving continuous data segments of 10 s, respectively.

Results

All statistical comparisons were calculated with IBM SPSS Statistics 20. In a first step, data were checked for Gaussian distribution by means of the Kolmogorov-Smirnov-Test. Then repeated measurements analyses of variance (ANOVA) with factors *stimulation* (10 Hz vs. 20 Hz vs. sham) and *time* (baseline vs. post) were performed. Greenhouse-Geisser corrected p-values are provided when appropriate. P-values were corrected for multiple testing (Holm, 1979).

Cortico-muscular coherence and power during hold

Cmc and power were analyzed separately for the alpha, beta, low gamma and high gamma frequency bands. Prior to stimulation the most discernible cmc peaks were found at 9.6 ± 0.2 Hz, 18.2 ± 0.7 Hz, 36.4 ± 0.7 Hz and 73.1 ± 2.1 Hz, respectively. These peaks were localized within the primary sensorimotor cortex (S1/M1) contralateral to the more severely affected forearm (figure 2A).

Following tACS, no significant frequency shifts were observed in any frequency band ($p > .058$). For comparison of cmc and power amplitudes, relative changes between baseline and post tACS were used for statistics. Relative changes were calculated with respect to individual baselines for each of the three sessions.

For cmc during hold at beta frequency, ANOVA rendered the main effect of *stimulation* ($F(2, 18) = 8.093, p = .003$) and the *stimulation x time* interaction ($F(2, 18) = 8.093, p = .003$) to be significant (figure 2B). Post-hoc tests revealed that 20 Hz tACS significantly reduced beta band cmc amplitude as compared to baseline (paired t-test: 20 Hz baseline vs. 20 Hz post: $t(9) = 2.598, p = .029$), whereas 10 Hz tACS (paired t-test: 10 Hz baseline vs. 10 Hz post: $t(9) = -.789, p = .450$) and sham stimulation (paired t-test: sham baseline vs. sham post: $t(9) = -.607, p = .559$) did not yield significant changes. Furthermore, 20 Hz tACS after-effects differed significantly

from 10 Hz tACS (paired t-test: 10 Hz post vs. 20 Hz post: $t(9) = 3.469$, $p = .021$) and sham stimulation (paired t-test: 20 Hz post vs. sham post: $t(9) = -3.286$, $p = .018$).

Please insert figure 2 at about here.

ANOVAs for cmc at alpha, low gamma and high gamma frequencies did not show any significant main effects or interactions ($p > .121$, table 1). Separate analyses of M1 power contra- and ipsilateral to the more severely affected hand within the same frequency bands revealed no significant main effects or interactions ($p > .054$, table 1).

Cortico-muscular coherence and power during rest

During rest, no significant stimulation effects on cmc and power amplitudes at any of the frequencies of interest were found ($p > .056$, table 1).

Fast finger tapping and diadochokinesia

Relative changes of movement trajectories of the more severely affected hand were analyzed with respect to frequency, amplitude and amplitude variation separately for fast finger tapping and diadochokinesia. ANOVA for amplitude variation during fast finger tapping revealed a significant main effect of *stimulation* ($F(2, 18) = 4.992$, $p = .019$) and a significant *stimulation x time* interaction ($F(2, 18) = 4.992$, $p = .019$). Post-hoc tests showed that 20 Hz tACS yielded less amplitude variation during fast finger tapping as compared to baseline (paired t-test: 20 Hz baseline vs. 20 Hz post: $t(9) = 4.379$, $p = .012$, figure 4) and as compared to sham stimulation (paired t-test: 20 Hz post vs. sham post: $t(9) = -3.910$, $p = .020$).

Finger tapping frequency and amplitude were not significantly influenced by tACS ($p > .145$, table 1). ANOVAs for diadochokinesia revealed no significant results ($p > .674$, table 1).

Control subjects

In order to elucidate whether tACS after-effects observed in patients are specific to PD, a further control experiment was conducted. To this end, 10 healthy subjects (5 male; mean age 47.8 ± 4.27 years) were included in the study as well. Control subjects were matched to the patient group with respect to age, gender and performing hand. Mean UPDRS III motor score was 3.3 ± 0.55 (range: 1 - 7) indicating significantly less motor impairment as compared to PD patients ($t(17) = -6.076$, $p < .001$). All subjects provided written informed consent prior to the study and fulfilled the above general inclusion criteria. Eight subjects completed the additional MRI scan which was used for MEG data analysis. The control group received 20 Hz tACS only administered in one single session with the same stimulation parameters as PD patients. Control subjects performed the same motor tasks as patients. tACS with the same parameters was applied contralateral to the performing hand. Order of movement tasks was counterbalanced across subjects. Data analysis was limited to beta band cmc amplitude during isometric contraction and to amplitude variation during fast finger tapping, since these parameters were found to be significantly affected by tACS in PD only.

Cortico-muscular coherence during hold

Baseline cmc amplitude at beta frequency did not differ significantly between PD patients ON regular medication ($13.9 \pm 1.7\%$) and healthy subjects ($14.9 \pm 2.5\%$; one-way ANOVA: $F(1, 19) = .114$, $p = .739$), but the most discernible beta band cmc

peaks were found at 18.3 ± 1.0 Hz in PD patients and at 23.2 ± 1.6 Hz in healthy subjects ($F(1, 19) = 6.729, p = .018$). Relative changes of cmc amplitude at beta frequency in healthy subjects were analyzed using paired t-test. 20 Hz tACS did not yield a significant cmc modulation when compared to baseline ($t(9) = -1.548, p = .156$, figure 3).

The relative changes of cmc amplitude after 20 Hz tACS led towards opposing directions comparing PD patients ($89.7 \pm 4.0\%$ post) and healthy subjects ($115.6 \pm 10.1\%$ post) and were rendered statistically significant ($F(1, 19) = 5.719, p = .028$, figure 3).

Please insert figure 3 at about here.

Fast finger tapping and diadochokinesia

Amplitude variation during finger tapping was not significantly affected by 20 Hz tACS in healthy subjects (paired t-test: $t(9) = .751, p = .472$, figure 4). Baseline amplitude variation did not differ between PD patients and healthy subjects ($F(1, 19) = .605, p = .447$). But, 20 Hz tACS yielded significantly less amplitude variation during finger tapping in PD patients ($69.2 \pm 7.0\%$ post) as compared to healthy subjects ($101.2 \pm 11.4\%$; $F(1, 19) = 5.670, p = .028$).

Please insert figure 4 at about here.

Discussion

Intention of the present study was to investigate frequency-specific effects of tACS on motor performance and the underlying neurophysiological processes in PD patients. We hypothesized that predominant motor-cortical beta oscillations induced by 20 Hz tACS may aggravate motor impairment in PD. To this end, after-effects of tACS at 10 Hz and 20 Hz over M1 were measured during isometric contraction, fast finger tapping and diadochokinesia. Neuromagnetic activity was recorded during isometric contraction of the more severely impaired forearm and dynamic movement trajectories were analyzed during fast finger tapping and diadochokinesia. Significant modulation of local oscillatory activity by means of alpha, beta or gamma band M1 power did not become evident following stimulation in PD patients. Twenty Hz tACS yielded significantly reduced cmc amplitude during isometric contraction in PD patients but not in healthy control subjects. Performance of the dynamic motor tasks furthermore revealed significantly reduced amplitude variation during fast finger tapping after 20 Hz tACS in PD patients only.

Effects of tACS on beta band cmc

Cmc is a neurophysiological marker of functional coupling between M1 and contralateral active muscles most evident in the beta frequency band between 13 and 30 Hz during static motor control such as isometric contraction (Salenius and Hari, 2003, Kristeva et al., 2007). It represents an established measure of the integrity of the pyramidal system (Mima and Hallett, 1999) and is assumed to promote effective corticospinal interaction in favour of static motor control (Kristeva et al., 2007).

In comparison to healthy subjects, a characteristic feature of PD patients *OFF* medication is decreased beta band cmc amplitude which is normalized following L-

Dopa intake (Salenius et al., 2002). Decreased cmc amplitude has been related to reduced high frequency cortically generated drives to contralateral muscles affecting ongoing motor control mechanisms contributing to PD motor symptoms (Volkman, 1998, Marsden et al., 2001). The present data show a decrease in beta band cmc amplitude in PD patients following 20 Hz tACS only – supporting the hypothesis that exaggerated beta band oscillations within motor-cortical areas affect corticospinal interaction. Thus, one may assume a selective inhibition of the cortical drive to muscles in PD patients after 20 Hz tACS either directly due to stimulation or non-directly as consequence of potential online local power changes during stimulation. The latter hypothesis is supported by the assumption of local oscillatory entrainment during frequency-specific stimulation (Zaehle et al., 2010, Herrmann et al., 2012). Although we did not observe evidence for such entrainment immediately after stimulation, we cannot definitely rule out the possibility that *during* tACS entrainment might have occurred which possibly affected cmc after stimulation cessation.

The present data suggest an augmentation of PD symptoms following 20 Hz tACS exclusively in PD patients by showing decreased beta band cmc during isometric forearm contraction. Since cmc amplitude has been shown to decrease in PD patients due to dopaminergic depletion (Salenius et al., 2002), the present results further suggest that tACS after-effects vary with the central system's responsiveness possibly depending on the given dopamine level. Along this line, the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) have been shown to be altered in combination with dopamine (Monte-Silva et al., 2009, 2010). In favour of this assumption, dopaminergic effects on cognitive functions are assumed to follow an inverted U-shaped function indicating high performance with medium dopamine levels but low performance with both high and low dopaminergic states (reviewed in Cools, 2006). Although in the present study patients attended ON regular

dopaminergic medication, patients were rated with higher UPDRS III scores than healthy control subjects indicating the presence of motor impairment and, thus, no complete dopaminergic compensation due to medication. Since 20 Hz tACS in healthy control subjects yielded a descriptive but statistically not significant trend in the opposite direction, PD may be associated with neuropathological prerequisites promoting higher responsiveness towards frequency-specific tACS.

Effects of tACS on fast finger tapping variability

Clinical assessment of PD is standardized by means of the UPDRS. Dynamic motor tasks like fast finger tapping and diadochokinesia manifest movement slowing i.e. bradykinesia in these patients. Both dynamic tasks may rely on different motor control mechanisms since finger tapping is assumed to involve distal and diadochokinesia rather proximal movements. The present results demonstrate an effect of 20 Hz tACS on motor variability in PD patients during fast finger tapping but not diadochokinesia suggesting a particular impact on distal, finely tuned motor control in PD patients.

Reduced amplitude variability during dynamic finger tapping and reduced cmc amplitude as shown here allow the conclusion that 20 Hz tACS of M1 yields an aggravation of bradykinesia and rigidity – extending evidence for movement slowing in healthy subjects during (Pogosyan et al., 2009) and after 20 Hz tACS of M1 (Wach et al., 2013). Furthermore, reduced finger tapping variability due to 20 Hz tACS of M1 corroborates the finding of more regular finger tapping due to 20 Hz DBS of the STN in PD patients (Kuhn et al., 2009). Interestingly, the degree of 20 Hz DBS effects on motor performance seems to be related to the amount of motor impairment: Effects were shown to be more pronounced on the less affected side (Eusebio et al., 2008) and, moreover, in less affected patients with best baseline performances (Chen et al.,

2007). The present patient population with Hoehn & Yahr stage I-II and mean UPDRS III score of 19.8 was mildly impaired and ON medication when tested. Assuming that only least impaired patients with minor symptoms show best baseline performances followed by the largest 20 Hz effects, early PD may be particularly susceptible for 20 Hz after-effects on both motor performance and central oscillations. Since these effects were not evident in healthy control subjects following 20 Hz tACS, we conclude that pre-existing pathologically altered beta band synchronization in PD may promote a higher responsiveness towards tACS effects. These results corroborate the assumption of a mutual relationship between motor symptoms, dopaminergic depletion and altered central beta oscillations in PD (Jenkinson and Brown, 2011).

Conclusion

The present data suggest that motor-cortical tACS at 20 Hz aggravates motor symptoms in PD patients but not in healthy controls supporting the hypothesis that enhanced beta oscillations within cortico-subcortical networks are causally related to the origin of akinesia and rigidity at least in mildly impaired patients.

References

- Brown P (2003) Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord* 18:357-363.
- Brown P, Marsden J, Defebvre L, Cassim F, Mazzone P, Oliviero A, Altibrandi MG, Di Lazzaro V, Limousin-Dowsey P, Fraix V, Odin P, Pollak P (2001a) Intermuscular coherence in Parkinson's disease: relationship to bradykinesia. *Neuroreport* 12:2577-2581.
- Brown P, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V (2001b) Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *J Neurosci* 21:1033-1038.
- Brown P, Williams D (2005) Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human. *Clin Neurophysiol* 116:2510-2519.
- Chen CC, Litvak V, Gilbertson T, Kuhn A, Lu CS, Lee ST, Tsai CH, Tisch S, Limousin P, Hariz M, Brown P (2007) Excessive synchronization of basal ganglia neurons at 20 Hz slows movement in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 205:214-221.
- Cools R (2006) Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 30:1-23.
- Deuschl G et al. (2006) A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 355:896-908.
- Eusebio A, Chen CC, Lu CS, Lee ST, Tsai CH, Limousin P, Hariz M, Brown P (2008) Effects of low-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on movement in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 209:125-130.
- Feurra M, Bianco G, Santarnecchi E, Del Testa M, Rossi A, Rossi S (2011) Frequency-dependent tuning of the human motor system induced by transcranial oscillatory potentials. *J Neurosci* 31:12165-12170.

- Foffani G, Bianchi AM, Baselli G, Priori A (2005) Movement-related frequency modulation of beta oscillatory activity in the human subthalamic nucleus. *J Physiol* 568:699-711.
- Fogelson N, Kuhn AA, Silberstein P, Limousin PD, Hariz M, Trottenberg T, Kupsch A, Brown P (2005) Frequency dependent effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 382:5-9.
- Gross J, Kujala J, Hamalainen M, Timmermann L, Schnitzler A, Salmelin R (2001) Dynamic imaging of coherent sources: Studying neural interactions in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:694-699.
- Halliday DM, Rosenberg JR, Amjad AM, Breeze P, Conway BA, Farmer SF (1995) A framework for the analysis of mixed time series/point process data--theory and application to the study of physiological tremor, single motor unit discharges and electromyograms. *Prog Biophys Mol Biol* 64:237-278.
- Hari R, Salenius S (1999) Rhythmical corticomotor communication. *Neuroreport* 10:R1-10.
- Herrmann CS, Neuling T, Rach S, Struber D (2012) Modulation of EEG oscillations via transcranial alternating current stimulation. *Biomed Tech (Berl)*.
- Hoehn MM, Yahr MD (1967) Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17:427-442.
- Holm S (1979) A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand J Stat* 6:65-70.
- Jenkinson N, Brown P (2011) New insights into the relationship between dopamine, beta oscillations and motor function. *Trends Neurosci* 34:611-618.
- Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, Benazzouz A, LeBas JF, Benabid AL, Pollak P (2003) Five-year

- follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 349:1925-1934.
- Kristeva R, Patino L, Omlor W (2007) Beta-range cortical motor spectral power and corticomuscular coherence as a mechanism for effective corticospinal interaction during steady-state motor output. *Neuroimage* 36:785-792.
- Kuhn AA, Fogelson N, Limousin PD, Hariz MI, Kupsch A, Brown P (2009) Frequency-specific effects of stimulation of the subthalamic area in treated Parkinson's disease patients. *Neuroreport* 20:975-978.
- Kuhn AA, Kupsch A, Schneider GH, Brown P (2006) Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 23:1956-1960.
- Marsden J, Limousin-Dowsey P, Fraix V, Pollak P, Odin P, Brown P (2001) Intermuscular coherence in Parkinson's disease: effects of subthalamic nucleus stimulation. *Neuroreport* 12:1113-1117.
- Mima T, Hallett M (1999) Corticomuscular coherence: a review. *J Clin Neurophysiol* 16:501-511.
- Monte-Silva K, Kuo MF, Thirugnanasambandam N, Liebetanz D, Paulus W, Nitsche MA (2009) Dose-dependent inverted U-shaped effect of dopamine (D2-like) receptor activation on focal and nonfocal plasticity in humans. *J Neurosci* 29:6124-6131.
- Monte-Silva K, Liebetanz D, Grundey J, Paulus W, Nitsche MA (2010) Dosage-dependent non-linear effect of L-dopa on human motor cortex plasticity. *J Physiol* 588:3415-3424.
- Oostenveld R, Fries P, Maris E, Schoffelen JM (2011) FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Comput Intell Neurosci* 2011:156869.

- Paulus W (2010) On the difficulties of separating retinal from cortical origins of phosphenes when using transcranial alternating current stimulation (tACS). *Clin Neurophysiol* 121:987-991.
- Pogosyan A, Gaynor LD, Eusebio A, Brown P (2009) Boosting cortical activity at Beta-band frequencies slows movement in humans. *Curr Biol* 19:1637-1641.
- Pollok B, Makhouloufi H, Butz M, Gross J, Timmermann L, Wojtecki L, Schnitzler A (2009) Levodopa affects functional brain networks in Parkinsonian resting tremor. *Mov Disord* 24:91-98.
- Ray NJ, Jenkinson N, Wang S, Holland P, Brittain JS, Joint C, Stein JF, Aziz T (2008) Local field potential beta activity in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease is associated with improvements in bradykinesia after dopamine and deep brain stimulation. *Exp Neurol* 213:108-113.
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A (2009) Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 120:2008-2039.
- Salenius S, Avikainen S, Kaakkola S, Hari R, Brown P (2002) Defective cortical drive to muscle in Parkinson's disease and its improvement with levodopa. *Brain* 125:491-500.
- Salenius S, Hari R (2003) Synchronous cortical oscillatory activity during motor action. *Curr Opin Neurobiol* 13:678-684.
- Schnitzler A, Gross J (2005) Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nat Rev Neurosci* 6:285-296.
- Schnitzler A, Timmermann L, Gross J (2006) Physiological and pathological oscillatory networks in the human motor system. *J Physiol Paris* 99:3-7.

- Silberstein P, Pogosyan A, Kuhn AA, Hotton G, Tisch S, Kupsch A, Dowsey-Limousin P, Hariz MI, Brown P (2005) Cortico-cortical coupling in Parkinson's disease and its modulation by therapy. *Brain* 128:1277-1291.
- Timmermann L, Wojtecki L, Gross J, Lehrke R, Voges J, Maarouf M, Treuer H, Sturm V, Schnitzler A (2004) Ten-Hertz stimulation of subthalamic nucleus deteriorates motor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 19:1328-1333.
- Volkman J (1998) Oscillations of the human sensorimotor system as revealed by magnetoencephalography. *Mov Disord* 13 Suppl 3:73-76.
- Wach C, Krause V, Moliadze V, Paulus W, Schnitzler A, Pollok B (2013) Effects of 10 Hz and 20 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) on motor functions and motor cortical excitability. *Behav Brain Res* 241:1-6.
- Weinberger M, Hutchison WD, Dostrovsky JO (2009) Pathological subthalamic nucleus oscillations in PD: can they be the cause of bradykinesia and akinesia? *Exp Neurol* 219:58-61.
- Weinberger M, Mahant N, Hutchison WD, Lozano AM, Moro E, Hodaie M, Lang AE, Dostrovsky JO (2006) Beta oscillatory activity in the subthalamic nucleus and its relation to dopaminergic response in Parkinson's disease. *J Neurophysiol* 96:3248-3256.
- Zaehle T, Rach S, Herrmann CS (2010) Transcranial alternating current stimulation enhances individual alpha activity in human EEG. *PLoS One* 5:e13766.
- Zaghi S, Acar M, Hultgren B, Boggio PS, Fregni F (2010) Noninvasive brain stimulation with low-intensity electrical currents: putative mechanisms of action for direct and alternating current stimulation. *Neuroscientist* 16:285-307.
- Zaidel A, Arkadir D, Israel Z, Bergman H (2009) Akineto-rigid vs. tremor syndromes in Parkinsonism. *Curr Opin Neurol* 22:387-393.

Figure legend

Figure 1

Experimental design: Isometric contraction during MEG and fast finger tapping/diadochokinesia were investigated prior to and immediately after 10 Hz vs. 20 Hz vs. sham tACS in three separate sessions in PD patients.

Figure 2

Beta band cmc between the EDC muscle of the more severely affected forearm and the contralateral S1/M1 during isometric contraction. A) Example of cmc localization in Brodmann area (BA) 3/4 in two individual data sets. B) Relative changes of cmc amplitude in PD patients following 10 Hz, 20 Hz and sham tACS. Shown are mean values. Error bars indicate standard error of mean (*SEM*). Asterisks indicate $p < .05$.

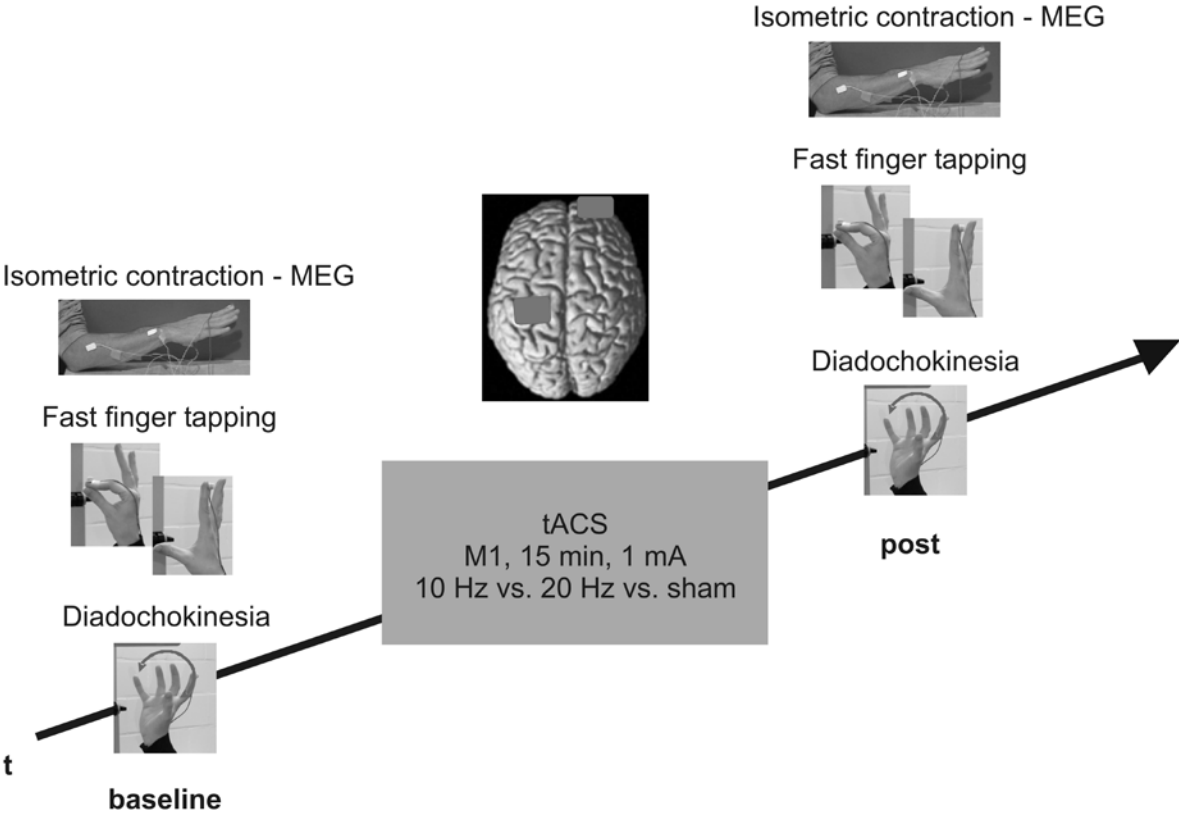
Figure 3

Relative changes of beta band cmc amplitude during isometric contraction between the EDC muscle and the contralateral M1 after 20 Hz tACS of the contralateral M1 in PD patients and healthy control subjects (mean \pm *SEM*). Patients performed the task with the more severely affected forearm, healthy subjects were matched, respectively. Asterisk indicates $p < .05$.

Figure 4

Relative changes of amplitude variability during fast finger tapping following 20 Hz tACS in PD patients and healthy control subjects (mean \pm *SEM*). Patients performed the task with the more severely affected hand, healthy subjects were matched, respectively. Asterisk indicates $p < .05$.

Figures

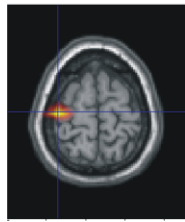


**Krause et al.
Figure 1**

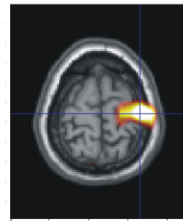
A)

Left S1/M1 - right EDC

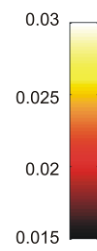
Right S1/M1 - left EDC



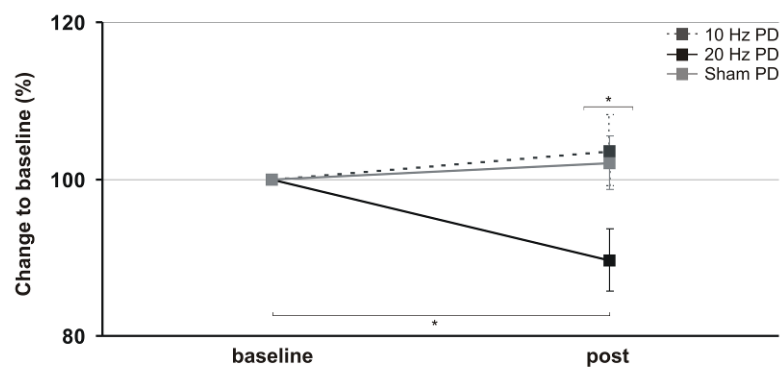
BA 4



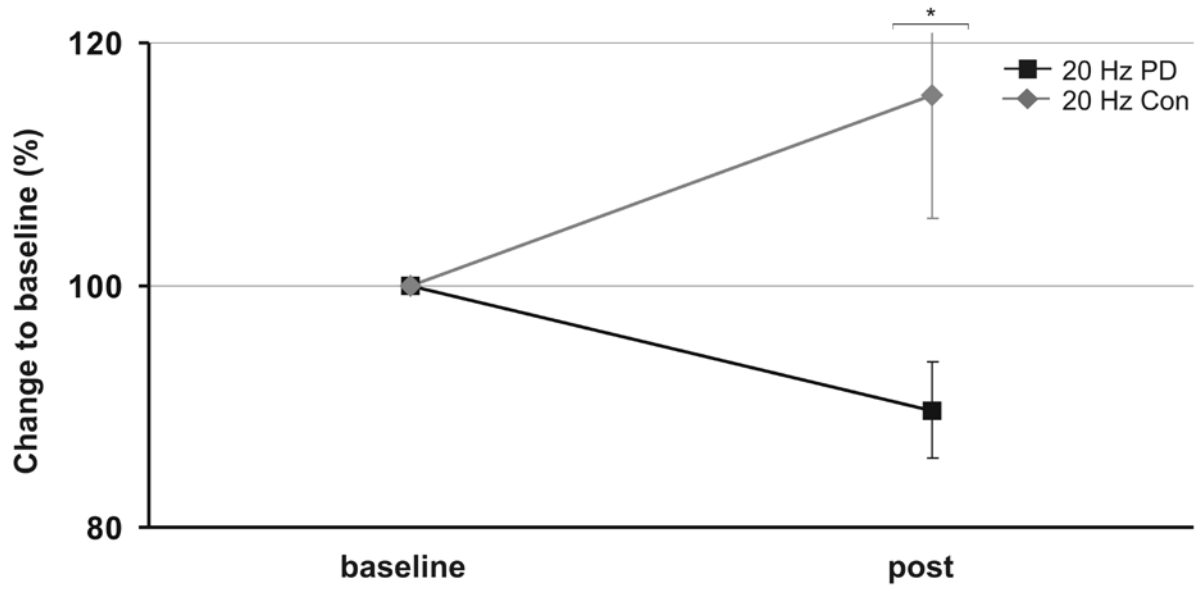
BA 3



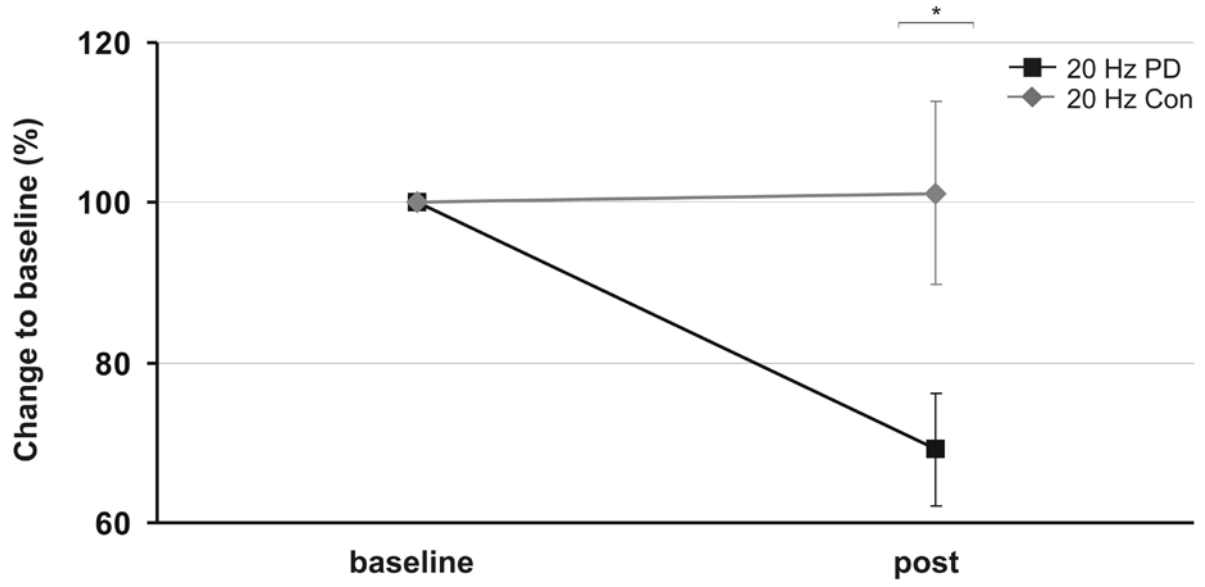
B)



Krause et al.
Figure 2



Krause et al.
Figure 3



Krause et al.
Figure 4

Table 1: Relative changes to baseline in % (mean \pm SEM) following 10 Hz vs. 20 Hz vs. sham tACS during isometric contraction (A) and during fast finger tapping and diadochokinesia (B). Significant changes are highlighted.

A)

ISOMETRIC CONTRACTION - HOLD

contralateral cmc	<i>alpha</i>	<i>beta</i>	<i>low gamma</i>	<i>high gamma</i>
10 Hz	112.10 \pm 7.15	103.60 \pm 4.56	105.81 \pm 8.98	105.44 \pm 2.86
20 Hz	102.39 \pm 9.54	89.68 \pm 3.97	100.10 \pm 3.89	96.82 \pm 3.99
Sham	100.52 \pm 6.82	102.06 \pm 3.40	96.73 \pm 5.71	105.28 \pm 3.52

contralateral power	<i>alpha</i>	<i>beta</i>	<i>low gamma</i>	<i>high gamma</i>
10 Hz	92.39 \pm 12.69	89.31 \pm 6.07	89.56 \pm 5.98	91.24 \pm 5.63
20 Hz	104.31 \pm 9.49	98.16 \pm 10.34	98.86 \pm 2.44	99.88 \pm 1.50
Sham	122.26 \pm 13.18	131.13 \pm 37.79	99.23 \pm 5.06	93.36 \pm 7.29

ipsilateral power	<i>alpha</i>	<i>beta</i>	<i>low gamma</i>	<i>high gamma</i>
10 Hz	89.43 \pm 12.13	89.43 \pm 6.82	93.63 \pm 3.77	96.20 \pm 2.51
20 Hz	112.01 \pm 10.92	95.38 \pm 13.73	102.29 \pm 6.08	100.22 \pm 3.14
Sham	109.13 \pm 12.95	119.04 \pm 15.40	100.44 \pm 8.74	97.36 \pm 5.80

B)

FAST FINGER TAPPING

	<i>Frequency</i>	<i>Amplitude</i>	<i>Amplitude variation</i>
10 Hz	106.01 ± 7.03	99.13 ± 4.95	109.06 ± 17.35
20 Hz	96.27 ± 5.46	98.43 ± 4.44	69.21 ± 7.03
Sham	113.16 ± 5.56	99.05 ± 2.09	133.27 ± 14.18

DIADOCHOKINESIA

	<i>Frequency</i>	<i>Amplitude</i>	<i>Amplitude variation</i>
10 Hz	100.36 ± 8.24	102.11 ± 10.34	92.77 ± 12.43
20 Hz	95.24 ± 6.57	96.48 ± 4.42	99.33 ± 6.96
Sham	103.74 ± 5.62	102.44 ± 5.11	107.86 ± 12.84