

Université de Montréal

**Caractérisation de la technique de stimulation transcrânienne par courant alternatif
pour optimiser
l'augmentation de la puissance alpha**

par Béatrice Pelletier-De Koninck

Département de psychologie, école de psychologie
Arts et sciences

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences (M. Sc.)
en psychologie

Août 2019

© Béatrice Pelletier-De Koninck, 2019

Résumé

La stimulation transcrânienne par courant alternatif (tACS) est une technique de stimulation non invasive du cerveau qui est d'un intérêt croissant, entre autres pour ses effets sur les ondes cérébrales intrinsèques. Par opposition à la stimulation transcranienne par courant direct (tDCS), la tACS permet l'administration d'un courant sinusoïdal ajusté à la fréquence endogène individuelle d'un individu. Les oscillations cérébrales constituant la bande de fréquence alpha (8-12 Hz) sont parmi les plus étudiées en raison de leurs associations variées avec les fonctions et états cérébraux. Un nombre important d'études ont montré l'efficacité de la tACS de diverses façons pour augmenter la puissance de l'activité EEG dans la bande de fréquence alpha. Cependant, l'hétérogénéité des paramètres de stimulation, particulièrement l'intensité, rend l'implémentation de nouveaux protocoles ardue. En effet, il n'y a actuellement aucun consensus sur les paramètres optimaux de stimulation pour moduler l'activité EEG dans la bande de fréquence alpha. Ce projet a pour but de documenter l'impact différentiel de contrôler les caractéristiques de stimulation tACS, soit l'intensité, la fréquence et le site (antérieur ou postérieur) de stimulation. À cette fin, 20 participants en santé ont pris part à notre étude, chacun soumis à 4 conditions de stimulation tACS, échelonnées sur 2 jours (2 blocs par jour). Pour chaque condition expérimentale, la stimulation tACS a été administrée de façon continue via 2 électrodes pendant 20 minutes. Deux conditions actives de tACS ont été réalisées aux sites PO7-PO8 (Système International EEG 10-10), l'une à Fréquence Alpha Individuelle (IAF) et l'autre à Fréquence Theta Individuelle (ITF), qui ont été prédéterminées par une session EEG, au repos et les yeux ouverts, de 5 minutes a priori. Deux conditions de stimulation ont été effectuées avec les électrodes de stimulation positionnées aux sites F3F4 (Système International EEG 10-20), à IAF ou à intensité SHAM (montée de courant 15 secondes seulement).

L'intensité de stimulation a été ajustée en respectant le degré de confort de chaque participant, selon une échelle standardisée de désagréabilité (≤ 40 sur 100), et ne pouvait excéder 6 mA. La seconde séance journalière était exécutée 180 minutes après la première séance de tACS. Afin d'évaluer les niveaux de fatigue, les participants ont eu à réaliser une tâche psychomotrice de vigilance (PVT) durant la tACS. Toutes les conditions ont été contrebalancées. Les résultats suggèrent que la tACS ajustée à IAF a été plus efficace que les conditions ITF et SHAM afin d'augmenter la puissance alpha. Pour les deux sites de stimulation IAF tACS, l'augmentation de puissance spectrale la plus importante a été obtenue en tACS antérieure; par contre cette augmentation est distale et spécifique aux générateurs alpha, en pariéto-occipital. Pour ce qui est du montage tACS postérieur, l'augmentation alpha est observée pour les deux régions cérébrales, frontale et postérieure, tout en démontrant un effet d'augmentation préférentiel sur la puissance alpha, versus les autres bandes de fréquence theta et beta. Cette étude propose une évidence préliminaire que la tACS ajustée à IAF à plus hautes intensités est bien tolérée et démontre que l'optimisation de la technique peut avoir un impact prometteur dans le domaine.

Mots-clés : onde cérébrale alpha, oscillation alpha, oscillations cérébrales, tACS, EEG, stimulation non-invasive cérébrale

Abstract

Transcranial alternating current stimulation (tACS) is a non-invasive brain stimulation technique increasingly used for its modulating effect on intrinsic brain oscillations. In comparison to transcranial direct current stimulation (tDCS), tACS allows the administration of a sinusoidal current adjusted to one's endogenous measured frequency. Oscillations within the alpha band range (8-12 Hz) are among the most studied, given their various associations with brain functions and states. A number of studies have proven to be effective in increasing alpha power using tACS through diverse methods. However, the heterogeneity of stimulation parameters, notably the intensity, makes it difficult to implement new tACS protocol. Indeed, there is currently no consensus on optimal stimulation parameters to modulate the alpha rhythm. The current project aimed to document the differential impact of controlling for key tACS stimulation characteristics, namely the stimulation intensity, the stimulation frequency and the stimulation site (anterior or posterior). To this end, we conducted a study, in which 20 healthy participants underwent four different tACS conditions conducted over two non-consecutive days (2 blocks per day). In each experimental condition, tACS stimulation was continuously delivered via two electrodes for a total duration of 20 minutes. Two active tACS conditions were administered at electrode sites PO7-PO8 (10-10 International System) at either the Individual's Alpha Frequency (IAF) or at the Individual's Theta Frequency (ITF), which were a priori determined via a 5-minute pre-stimulation EEG recording with eyes open at rest. Two stimulation conditions were performed with stimulating electrodes positioned over F3-F4 electrode sites, at IAF or sham intensity (ramp-up of 15 seconds). The stimulation intensity was set according to the participant's own rating of unpleasantness on a standardized unpleasantness scale (≤ 40 out of 100) and could not exceed 6 mA. The second tACS condition was

administered 180 minutes after the first tACS condition. To assess for fatigue levels, participants were asked to perform a psychomotor vigilance task (PVT) during tACS. All conditions were counterbalanced. Results suggest that alpha tACS stimulation adjusted to IAF was effective in increasing alpha power. Of the two stimulating sites, anterior alpha tACS stimulation induced greatest increases in alpha power, maximal when set to IAF, although specific to alpha generators' site. Posterior alpha tACS stimulation showed overall increase both over frontal and posterior brain areas. These effects persisted at the 60-minute recording for the anterior tACS only. The current pilot study provides preliminary evidence that posterior tACS stimulation adjusted to IAF at higher intensities is well tolerated and shows potential as an effective brain stimulation technique to increase posterior alpha power.

Keywords : alpha power modulation, alpha wave, tACS, EEG, brain oscillations, non-invasive brain stimulation

Table des matières

RÉSUMÉ	II
ABSTRACT.....	IV
TABLE DES MATIÈRES.....	VI
LISTE DES FIGURES	IX
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	X
REMERCIEMENTS	XII
INTRODUCTION.....	1
<i>Position du problème</i>	<i>2</i>
<i>Contexte théorique.....</i>	<i>4</i>
Oscillations cérébrales	4
L'origine cérébrale des oscillations du cerveau.....	5
Spectre d'électroencéphalographie des ondes oscillatoires	6
Les ondes oscillatoires à l'étude	7
<i>L'avènement des méthodes de stimulation non invasive du cerveau.....</i>	<i>10</i>
Stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS).....	11
Stimulation transcrânienne par courant alternatif (tACS)	12
Mécanismes de la tACS	13
La tACS et la modulation de l'onde cérébrale alpha	14
L'hétérogénéité de l'application de la tACS en recherche : principal obstacle.....	15
<i>L'applicabilité des NIBS, une standardisation brouillée.....</i>	<i>16</i>
Viser la standardisation : optimiser le potentiel de recherche et de clinique.....	17
Hypothèses de recherche.....	18
INSERTION DE L'ARTICLE	19
INTRODUCTION	21
MATERIALS AND METHODS	25
<i>Participants.....</i>	<i>25</i>

<i>EEG</i>	25
<i>tACS</i>	26
<i>Procedure</i>	28
<i>EEG Analysis</i>	28
<i>Modulation of brain oscillations via tACS</i>	29
<i>Analyses of tACS aftereffects over time</i>	29
<i>Statistical Analyses</i>	29
RESULTS	30
<i>Intensity comparison between conditions</i>	30
<i>Anterior α-tACS stimulation</i>	30
<i>Posterior α-tACS vs σ-tACS</i>	31
<i>Comparison across IAP tACS montages on alpha power increase</i>	32
<i>Power change ratios over time</i>	33
DISCUSSION	33
CONCLUSION.....	38
FIGURES.....	39
DISCUSSION	44
MÉCANISTIQUES DES MÉTHODES	44
Les effets simultanés versus les effets persistants post tACS.....	47
La combinaison des techniques : optimisation potentielle	48
LIMITES.....	49
<i>La maturation et l'évolution de l'activité alpha</i>	49
<i>Passation de deux conditions par jour</i>	49
<i>Le choix de devis intra-sujet</i>	50
APPLICATIONS CLINIQUES ET FONCTIONNELLES.....	51
<i>Conditions neuropsychiatriques</i>	51
<i>Douleur chronique</i>	52
<i>Perfectionnement des fonctions cognitives</i>	53
<i>Soins intensifs</i>	54
CONCLUSION	56

RÉFÉRENCES..... 57

Liste des figures

Figure 1. Set intensities (mA) for all 3 active tACS blocks	39
Figure 2. EEG-tACS montages	40
Figure 3. Description of tACS stimulation protocol	41
Figure 4. F3F4 : Ratio of change (%) according to Stimulation and Pool.....	42
Figure 5. PO7PO8 : Ratio of change (%) according to Stimulation and Pool	42
Figure 6. F3F4 : Ratio of change (%) according to Pool and Frequency bands	43
Figure 7. PO7PO8 : Ratio of change (%) according to Pool and Frequency bands.....	43

Liste des sigles et abréviations

tACS : Stimulation transcrânienne par courant alternatif

tDCS : Stimulation transcrânienne par courant direct

SET : Stimulation électrique transcrânienne

tES : transcranial electrical stimulation

STM : Stimulation magnétique transcrânienne

TMS : Transcranial magnetic stimulation

STM : Stimulation magnétique transcrânienne

TMS : Transcranial magnetic stimulation

rTMS : repetitive transcranial magnetic stimulation

NIBS : Stimulation non-invasive du cerveau

IAP : Sommet alpha individuel / Individual Alpha Peak

ITP : Sommet theta individuel /Individual Theta peak

EEG : Électroencéphalographie

PLT : potentialisation à long terme

LTP : Long-term potentiation

LME: linear mixed effect

TCC : traumatisme cranio-cérébral

SRTT : Serial reaction time task

PVT: Psychomotor vigilance task

M1 : Cortex moteur primaire

Research is what I'm doing when I don't know what I'm doing.

- Wernher von Braun

Remerciements

Un immanquable énorme merci à mon directeur de recherche, pour son support constant et son apport de grande qualité, son enthousiasme et sa façon de laisser la science le faire rêver de manière contagieuse !

Un merci spécial à mes collègues qui par l'entraide et l'humour ont permis de rendre ce processus et cette étape si agréables.

Enfin, un dernier remerciement à mes proches qui endurent mon intérêt embryonnaire mais exponentiellement grandissant envers la recherche.

Introduction

Position du problème

Différentes techniques de stimulation cérébrale existent à ce jour et l'émergence de méthodes non invasives est de grand intérêt en recherche, particulièrement en ce qui a trait à la modulation des ondes cérébrales. Dans une optique de transfert de l'utilisation fondamentale de ces techniques vers une application thérapeutique et clinique de celles-ci, un enjeu d'optimisation subsiste encore sur le plan méthodologique quant à la modulation des ondes cérébrales. Dans la littérature actuelle, la stimulation transcrânienne par courant alternatif (tACS), une technique de stimulation non invasive, se démarque particulièrement quant à son effet sur les ondes oscillatoires. En effet, elle offre l'avantage de pouvoir administrer un courant de fréquence d'oscillation ajustée au rythme oscillatoire endogène du cerveau ciblé (C. S. Herrmann, Struber, Helfrich et Engel, 2016; Christoph S. Herrmann, Rach, Neuling et Strüber, 2013a). Bien que certaines évidences supportent cette notion, d'importantes limites subsistent quant aux rythmes préférentiels à stimuler, à l'intensité de stimulation requise pour exercer un impact notable sur l'onde cérébrale ciblée et au site préférentiel de stimulation pour optimiser la modulation de l'activité endogène (Christoph S. Herrmann et al., 2013a; Mehta, Pogosyan, Brown et Brittain, 2015; Tavakoli et Yun, 2017). La fatigue semble également moduler l'évolution de la puissance des oscillations cérébrales, et donc sera contrôlée en conséquence dans le protocole (Craig, Tran, Wijesuriya et Nguyen, 2012; Tavakoli et Yun, 2017). Considérant ces lacunes méthodologiques importantes mitigeant l'applicabilité clinique de la tACS, cette étude aura pour but de caractériser les effets de manipulations de la fréquence, de l'intensité et du site de stimulation sur l'efficacité de la tACS à moduler l'activité oscillatoire endogène de type alpha (α) chez des sujets sains.

L'électroencéphalographie (EEG) sera utilisée afin de mesurer la différence de puissance de l'activité alpha de base (pré-stimulation) avec l'activité cérébrale enregistrée immédiatement après la stimulation tACS (post-stimulation). Cette étude s'inscrit dans un objectif ultérieur thérapeutique, visant à utiliser les meilleurs paramètres de stimulation alpha identifiés grâce à cette étude afin d'optimiser les impacts chez des patients présentant des états altérés de conscience. Le but ultime est de mettre au point un traitement médical potentiel offert aux patients comateux afin de favoriser la reprise de l'activité alpha du cerveau, prédictive du pronostic des patients (Uldry, Despland et Regli, 1991; Westmoreland, Klass, Sharbrough et

Reagan, 1975), hospitalisés aux soins intensifs ultraspécialisés en neurotraumatologie de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal.

Contexte théorique

Oscillations cérébrales

Tout système biologique est caractérisé par la présence d'oscillations qui sont endémiques. Le terme oscillation réfère à des fluctuations ou des mouvements de différentes modalités, soit mécaniques ou électriques par exemple, qui se qualifient par un changement périodique de sens selon un cycle temporel. Le cerveau en est un exemple idéal, comme il constitue un véritable foyer générateur d'oscillations variées qui diffèrent de par leurs fonctions, leurs caractéristiques, ainsi que leurs origines. L'oscillation cérébrale est une activité neurale rythmique dans le système nerveux central. Ces rythmes, au même titre que tout rythme proprement caractérisé, suivent le même principe de périodicité d'occurrence, respectant un patron similaire, et ce, à cadence constante. Ces principes de rythme s'appliquent aux oscillations cérébrales qui sont médiées dans le temps par des éléments endogènes, et ce, de façon constante. À titre d'exemple peuvent être nommés les délais de conduction, ou encore la dynamique des canaux par lesquels les oscillations « voyagent » (Thut, Miniussi et Gross, 2012; Wang, 2010).

La croyance commune est de référer aux oscillations comme étant sinusoïdales, alors que bien que ne soit pas faux, les patrons oscillatoires ne se limitent pas à être sinusoïdaux lors de plusieurs circonstances particulières. Certaines fluctuations de haute complexité de l'activité cérébrale s'avèrent être plus facilement capturées par des variations rythmiques plus fondamentales et harmonieuses permettant d'englober le signal de façon plus tendancielle. Cette description d'enveloppe rythmique plus harmonieuse se rapporte à l'oscillation de type sinusoïdal. Les formes oscillatoires varient également selon différents facteurs, soit de par la région où elles sont mesurées, le type de générateur qui leur est attribué, ainsi qu'en fonction de l'état de l'activité cérébrale à mobiliser (Erol Başar, 2012a; Cole et Voytek, 2017).

Les oscillations cérébrales sont reconnues comme jouant un rôle prévalent au niveau de la communication neuronale, ainsi que le traitement de l'information par le biais des réseaux neuronaux (Cole et Voytek, 2017). En effet, l'activité oscillatoire synchrone d'unités neuronales est reconnue comme étant liée au comportement, et serait notamment à la source de fonctions

perceptuelles, cognitives ainsi que liées à l'état de conscience (Buzsáki et Draguhn, 2004; A. K. Engel, Fries et Singer, 2001; Steriade, 2001).

L'origine cérébrale des oscillations du cerveau

À l'échelle cellulaire, les neurones agissent en tant qu'oscillateurs comme ils ont la capacité de réagir et de répondre à l'induction d'un courant par la décharge répétée de potentiels d'action à fréquence particulière (Wang, 2010). Même de façon unitaire, certains types de neurones sont dotés d'une dynamique complexe impliquant la capacité de résonner et d'osciller selon différentes fréquences (Buzsáki et Draguhn, 2004; Hutcheon et Yarom, 2000; Llinas, 1988; Lopes da Silva, 1991). Le concept de fréquence, dans ce cas, réfère au nombre d'occurrences des potentiels d'action par seconde, se rapportant à l'unité Hertz (Hz). Ces caractéristiques supportent le principe que l'activité des réseaux de neurones analysée de façon temporelle détient un grand potentiel informationnel (Buzsáki et Draguhn, 2004). De plus, les propriétés des oscillateurs neuronaux dépendent de l'architecture des réseaux de neurones, ainsi que de la vitesse de communication neuronale qui est médiée par la conduction axonale et les délais synaptiques (C. S. Herrmann et al., 2016; L. Nunez, 1995). La majorité des connexions neuronales étant locales, la période oscillatoire est limitée en fonction de la taille du bassin neuronal mobilisé à l'intérieur d'un cycle complet. De ce fait, les oscillations de hautes fréquences se contraignent à un espace réduit du cerveau, versus les oscillations de basse fréquence qui sont le reflet de l'activation de larges réseaux de neurones (Buzsáki et Draguhn, 2004; Csicsvari, Jamieson, Wise et Buzsáki, 2003; Steriade, 2001)

Lorsqu'il y a mention de générateur au niveau des oscillations, deux concepts doivent être dissociés. D'une part quand il est question de générateur de « courants », il s'agit des courants transmembranaires desquels dépend l'amplitude du champ électrique mesuré. D'autre part, les générateurs qualifiés de « rythmes », quant à eux, se rapportent aux mécanismes à l'origine de l'apparition et du contrôle de l'activité oscillatoire, soit des patrons ainsi que de la fréquence attribuée (Buzsáki, 2002). Le tissu neuronal peut générer une activité oscillatoire, soit par des interactions entre les neurones, soit par des mécanismes au niveau des unités neuronales. C'est à cette échelle qu'il y a apparition des oscillations sous forme de modèles rythmiques de

potentiels d'action. Ceux-ci produisent alors une activation oscillatoire des neurones postsynaptiques. Au niveau des interactions entre les neurones, l'activité synchronisée d'un grand nombre de neurones peut donner lieu à des oscillations macroscopiques, lesquelles peuvent être observées à l'aide d'un électroencéphalogramme (EEG). L'activité oscillatoire observée dans les groupes de neurones provient généralement des connexions « feedback » entre les neurones qui entraînent la synchronisation de leur fréquence d'activation. L'interaction entre les neurones peut donner lieu à des oscillations d'une fréquence différente de celle des neurones individuels. Les ondes alpha et bêta sont des exemples bien connus d'oscillations neuronales macroscopiques. Des événements internes ou induits de façon externe peuvent affecter la synchronie des différentes populations de neurones, ce qui peut être observé par des patrons particuliers identifiables par électroencéphalographie (Buzsáki et Draguhn, 2004; Pfurtscheller, 2003; Steriade, 2001).

Une propriété commune aux oscillations est la possibilité d'être modulée par une force externe. Une stimulation externe exercée sous forme périodique sur une onde oscillatoire endogène l'amène à synchroniser son cycle au rythme de la force exogène (Buzsáki et Draguhn, 2004; Glass, 2001; C. S. Herrmann et al., 2016; Christoph S. Herrmann et al., 2013a). Ce phénomène se réfère au concept d'entraînement des rythmes cérébraux. En plus de revêtir une utilité importante pour l'étude des oscillations neuronales, ces modulations des rythmes cérébraux pratiquées de manière contrôlée s'avèrent très prometteuses comme orientation de recherche visant des applications thérapeutiques ou encore pour le traitement de diverses conditions médicales (Erol Başar, 2012a; Erol Başar, Başar-Eroğlu, Güntekin et Yener, 2013; Montez et al., 2009; Pfurtscheller, 2003; Thut, Schyns et Gross, 2011; Yavari, Nitsche et Ekhtiari, 2017).

Spectre d'électroencéphalographie des ondes oscillatoires

L'électroencéphalographie (EEG) permet d'enregistrer les signaux électriques émis par le cerveau. Plus précisément, l'activité synchrone d'une population de neurones de type pyramidaux laisse place à des courants d'activité post-synaptique générant des potentiels électriques en surface corticale. Ces potentiels électriques qui se diffusent et se distribuent à travers les tissus peuvent être captés au niveau du scalp à l'échelle microscopique de 1-100 μ V (Hari et Puce, 2017). Ces ensembles de cellules neuronales qui s'activent de concert sont

considérés comme des générateurs à la source de la production d'une activité rythmique variée, se catégorisant selon différentes bandes de fréquences. Généralement, l'activité de ces oscillateurs se caractérise comme étant aléatoire (Erol Başar, 2012a). L'activité oscillatoire cérébrale est riche en information et son potentiel analytique est vaste. De façon grossière, on regroupe en trois grands domaines d'analyse l'étude des ondes cérébrales enregistrées par électroencéphalogramme, soit d'après les caractéristiques de temps, de fréquence ou synchroniques.

L'évaluation de certaines propriétés des signaux peut être limitée si on ne se contraint qu'au domaine de temps. En effet, plusieurs propriétés du signal sont portées par les oscillations à fréquences spécifiques. Cependant, il arrive que certaines propriétés demeurent inaccessibles si l'on se restreint à des fenêtres de temps particulières. Des analyses temps-fréquences peuvent donc être effectuées afin d'y remédier, permettant de moyenniser les domaines temps-fréquences pour en extraire la puissance de l'onde étudiée (Tadel, Pantazis, Bock et Baillet, 2019). Ces analyses permettent de détecter objectivement des changements subtils dans les types et les patrons des oscillations cérébrales (Hutcheon & Yarom, 2000). Les analyses spectrales sont souvent utilisées afin d'étudier la puissance des oscillations, c'est-à-dire l'amplitude des oscillations à l'intérieur d'une fenêtre temporelle définie (Pfurtscheller, 2003). Les oscillations ou ondes cérébrales sont souvent décrites en termes de bandes de fréquence, telles que les ondes delta (0.5–4 Hz), thêta (4–7 Hz), alpha (8–12 Hz), bêta 1 (13–20 Hz), bêta 2 (20–30 Hz), et gamma (> 30 Hz), bien que les frontières entre les différentes bandes puissent varier selon les auteurs (Buzsaki & Draguhn, 2004 ; Herrmann et al., 2015; Palva & Palva, 2007; Schurmann & Basar, 2001; Steriade, 2006).

Les ondes oscillatoires à l'étude

L'activité électrique du cerveau captée sous forme de signal par l'EEG comporte l'activité parallèle de plusieurs systèmes oscillatoires qui ont pour rôle de contrôler l'intégration des fonctions cérébrales, et ce, à tous niveaux sensoriels ou cognitifs (Erol Başar, 2012b; C. S. Herrmann et al., 2016). Dans la littérature, l'association des fonctions cognitives et sensori-motrices aux ondes cérébrales a été largement établie en fonction des différentes bandes de

fréquences, bien que la complexité et la diversité des processus cognitifs, entre autres, ne puissent se limiter et s'expliquer que par ces associations (C. S. Herrmann et al., 2016).

Les ondes cérébrales classifiées « thêta ».

Les rythmes de type « thêta » (4-8 Hz) ont souvent été rapportés comme prenant origine au niveau du septum médian. Actuellement, les études se tournent plutôt vers une génération induite par le produit d'interactions locales entre les cellules neuronales pyramidales et les interneurons hippocampiques, tout en considérant l'implication du septum médian qui partage des relations réciproques avec l'hippocampe (Buzsáki, 2002; Colgin, 2013; Orsini et Pellet, 2005). De ce fait, les oscillations cérébrales thêta sont généralement rapportées comme étant associées aux traitements relatifs aux fonctions mnésiques (C. S. Herrmann et al., 2016; Mitchell, McNaughton, Flanagan et Kirk, 2008). Les ondes thêta sont aussi majoritairement observées lors d'un sommeil léger, plus précisément en sommeil paradoxal (Colgin, 2013). Également, l'activité thêta est prépondérante lors de la réalisation de tâches mobilisant les fonctions exécutives, plus précisément l'inhibition fonctionnelle lorsqu'elle est requise (C. S. Herrmann et al., 2016; Huster, Enriquez-Geppert, Lavalée, Falkenstein et Herrmann, 2013). Cette fonction inhibitrice qui caractérise les rythmes thêta est observée par une activité mesurée au niveau du cortex frontal et permet généralement la régulation de structures cérébrales (Colgin, 2013; C. S. Herrmann et al., 2016).

L'onde de fréquence thêta entretient une relation particulière avec la bande de fréquence voisine et dominante, alpha, chez un individu conscient et sain. En effet, ces bandes de fréquence sont covariantes, mais en répondent de façon distincte et opposée dans le contexte d'exécution de tâches cognitives. L'activité alpha se désynchronise et sa puissance spectrale diminue au profit de l'augmentation de la puissance spectrale thêta (synchronisation) et vice-versa (W. Klimesch, 1999).

Les ondes cérébrales classifiées « alpha ».

Les rythmes cérébraux de type alpha ont été initialement identifiés et caractérisés par le psychiatre allemand Hans Berger (Berger, 1938). Son rôle est considéré comme opérateur

fondamental du traitement des signaux cérébraux, ainsi qu'à la source de la communication des traitements sensoriels et cognitifs du cerveau (Başar, 2011, 2012).

Les fréquences des ondes cérébrales alpha sont considérées comme délimitant l'état de conscience, étant dominantes dans l'EEG d'un cerveau humain sain, en état d'éveil, au repos et avec les yeux fermés (Klimesch, 2012; Schürmann & Başar, 2001; Zaehle, Rach, & Herrmann, 2010). Les fréquences constituant la bande alpha s'étalent environ de 8 à 12 Hz (Herrmann et al., 2015; Klimesch, 1999; Neuper & Pfurtscheller, 2001; Palva & Palva, 2007; Zaehle et al., 2010). Un sommet apparent est identifiable de façon moyenne autour de 10 Hz (Herrmann et al., 2015; Klimesch, Sauseng, & Hanslmayr, 2007). Le rythme alpha a comme foyer générateur principal la région postérieure occipito-pariétale qui implique, entre autres, le cortex visuel (E. Başar, Başar-Eroglu, Karakaş et Schürmann, 2001; Huff et Tadi, 2019; W. Klimesch, 1999; Wolfgang Klimesch, 2012; V. Romei, Gross et Thut, 2010). La bande alpha est, par le fait même, grandement impliquée dans les fonctions du système visuel, particulièrement au niveau des modalités perceptuelles et attentionnelles (Hari et Puce, 2017; Wolfgang Klimesch, 2012; Palva et Palva, 2007). L'activité EEG dans la bande de fréquence alpha est également associée à une variété de fonctions cognitives, par exemple à la mémoire de travail ou à long terme, et jouerait un rôle dans certaines facultés motrices (E. Başar et al., 2001; Erol Başar, 2012a; Bazanova et Vernon, 2014; Wolfgang Klimesch, 2012; Sauseng et al., 2009; Strüber, Rach, Neuling et Herrmann, 2015; Zaehle, Rach et Herrmann, 2010). De plus, cette onde dominante chez l'humain aurait avant tout un rôle conducteur des informations et signaux provenant des ondes de fréquences adjacentes du spectre (Bazanova et Vernon, 2014; W. Klimesch, 1999; Palva et Palva, 2007). Autrement dit, l'analogie du chef d'orchestre des rythmes cérébraux pourrait lui être attribuée. Une hypothèse récente suggère que les deux fonctions d'inhibition et de synchronisation, accordées à l'activité EEG dans la bande de fréquence alpha, sont à la base des fonctions cognitives qui mobilisent et nécessitent à la fois des traitements de suppression et de sélection (Wolfgang Klimesch, 2012).

Les ondes alpha présentent une activité oscillatoire beaucoup plus propice à la modulation par la fonction inhibitrice qui lui est propre. En effet, la fréquence attribuée à l'activité alpha répond à la stimulation par une augmentation ou encore une diminution d'amplitude, ce qui se réfère au phénomène de désynchronisation liée à un événement (event-related desynchronization,

ERD) et de synchronisation liée à un événement (event-related synchronization, ERS). L'amplitude oscillatoire augmentée dans l'ERS reflète l'inhibition des régions corticales qui ne sont pas sollicitées. Dans le cas d'une réponse de type ERD, au contraire, il y a diminution d'amplitude des ondes alpha, ce qui renverrait à une excitation ou encore une activation corticale. En effet, la diminution d'amplitude s'associe à un relâchement d'inhibition, expliquant l'activation/excitation corticale. De ce fait, l'ampleur de l'ERD dépend du degré d'activation corticale exercée (Jensen & Mazaheri, 2010; Klimesch, 2012; Klimesch et al., 2007; Palva & Palva, 2007)

Les ondes cérébrales classifiées « beta ».

La bande de fréquences de type bêta se situe dans un intervalle de 12-30 Hz et s'active principalement dans un état conscient lors de l'exécution de tâches nécessitant un effort mental soutenu. Celles-ci sont principalement observées lors de l'exécution de tâches motrices (C. S. Herrmann et al., 2016). En effet, sa puissance spectrale diminuerait lors de la préparation ainsi que de l'exécution des mouvements volontaires (C. S. Herrmann et al., 2016; Pfurtscheller et Lopes da Silva, 1999). Les ondes beta seraient aussi impliquées lors de l'exécution de certaines tâches cognitives qui nécessitent une interaction sensorimotrice (Kilavik, Zaepffel, Brovelli, MacKay et Riehle, 2013). La présence des oscillations beta ne se limite pas au cortex sensorimoteur, mais également à d'autres structures sous-corticales sujettes aux interactions, comme les ganglions de la base par exemple (Kilavik et al., 2013). En intégrant les rôles de l'onde beta à travers des fonctions à la fois motrices et cognitives, Engel et Fries (2010) ont émis l'hypothèse que cette activité oscillatoire fournirait de l'information sur la stabilité de l'état sensorimoteur chez un individu (Andreas K Engel et Fries, 2010).

L'avènement des méthodes de stimulation non invasive du cerveau

La volonté de stimuler le cerveau de façon non invasive en impliquant des forces externes, de quelconque modalité qu'elles soient, ne date pas d'hier (Guleyupoglu, Schestatsky, Edwards, Fregni et Bikson, 2013). En effet, l'étude a posteriori des lésions afin d'en tirer des liens de causalité entre structures et fonctions cognitives compte beaucoup de limites et biais (Karnath, Sperber et Rorden, 2018; Vosskuhl, Strüber et Herrmann, 2018). Bien que les méthodes plus traditionnelles issues de la neuropsychologie puissent désormais être pairées à

différentes modalités d'imagerie, cela n'est pas optimal pour l'étude des mécanismes cérébraux chez les populations humaines saines (Vosskuhl et al., 2018). L'intégration de méthodes de stimulation non invasives du cerveau (NIBS) comme outil dans la pratique courante des neurosciences est, malgré tout, assez récente (Zaghi, Acar, Hultgren, Boggio et Fregni, 2010). À ce jour, les méthodes les plus communément utilisées à des fins de caractérisation et de stimulation du cerveau sont la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) ainsi que les techniques de stimulation électrique transcrânienne (SET). La SMT permet d'activer les axones via des pulsations de courtes durées menant au déclenchement de potentiels d'action (Paulus, 2011). Les techniques SET, quant à elles, consistent à appliquer sur le scalp un faible courant électrique par le biais d'électrodes. Un certain pourcentage de ce courant n'est pas dissipé à travers les différents tissus et se propage dans le cerveau jusqu'à induire un changement au niveau du potentiel membranaire des neurones, modulant la propension de ceux-ci à générer des potentiels d'action (Andrea Antal, Alekseichuk et Paulus, 2016; Bestmann et Walsh, 2017; Moreno-Duarte et al., 2014). Contrairement à la SMT, les SET sont considérées comme agissant en deçà du seuil de déclenchement des potentiels d'action (Vosskuhl et al., 2018). Deux méthodes TES prédominent dans le domaine, soit la stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS) ou par courant alternatif (tACS). Celles-ci sont souvent priorisées dans un contexte de modulation de l'activité électrique de par leur faible coût d'utilisation, en comparaison avec la SMT, sans omettre leur facilité d'administration. La compréhension de la mécanistique des NIBS présente encore plusieurs lacunes en ce qui a trait aux effets sur l'activité cérébrale, mais cela peut s'expliquer du fait que les ondes cérébrales, elles-mêmes, forment un concept loin d'être maîtrisé et élucidé.

Stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS)

La stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS) est caractérisée par l'administration d'un faible courant direct (autour de 1 mA) qui permet de moduler le potentiel membranaire des neurones. Ce courant s'est en effet montré efficace afin de modifier l'excitabilité ainsi que l'activité spontanée des neurones. Cette technique fut la première TES instaurée au début des années 1950 et a fait l'objet d'une exploration exhaustive, notamment par le biais de modèles animaux, avant de s'implémenter chez l'humain en tant que méthode de stimulation non invasive du cerveau (Paulus, 2011; Stagg, Antal et Nitsche, 2018).

Le courant direct de la tDCS vient directement moduler les potentiels neuronaux au repos, ce qui modifie l'état d'excitabilité du neurone, soit la probabilité de générer un potentiel d'action en réponse à une activité afférente d'une certaine amplitude. En effet, le courant direct en condition anodale, soit de charge négative, peut provoquer un plus haut taux de décharges neuronales, référant à une dépolarisation de la membrane neuronale, ce qui vient réduire le niveau d'activité afférente nécessaire pour générer un potentiel d'action. La tDCS cathodale, quant à elle de charge positive, produirait une hyperpolarisation du potentiel membranaire au repos des neurones ciblés, laquelle mènerait à une réduction de l'excitabilité neuronale et de l'activité spontanée. Les effets secondaires à cette stimulation du potentiel membranaire dépendent de la polarité, de la durée et de l'intensité du courant administré (Stagg et al., 2018). La tDCS est reconnue pour son efficacité à provoquer des changements au niveau de l'excitabilité corticale dans plusieurs régions du cerveau, qui perdurent dans le temps, et ce, de façon réversible, indolore et sécuritaire (Andrea Antal et al., 2008). La tDCS n'est pas une méthode adaptée à l'étude des oscillations cérébrales, lesquelles constituent les principaux attributs observables de communication et de computation entre les cellules et les différentes régions du cerveau (Vosskuhl et al., 2018).

Stimulation transcrânienne par courant alternatif (tACS)

Dans un contexte d'étude des oscillations cérébrales, une technique dérivée des versions initiales de SET a été développée principalement dans une optique de modulation des ondes cérébrales. Sa particularité avantageuse s'avère qu'elle permet la manipulation et l'entraînement des oscillations endogènes de par l'introduction d'un courant de patron sinusoïdal (A. Antal et al., 2017; Paulus, 2011; Thut et al., 2011; Vosskuhl et al., 2018).

À la différence de la tDCS qui implique un courant d'une direction constante, le courant alternatif caractéristique de la tACS ne présente pas de composante directionnelle de voltage. En effet, le courant de la tACS se décrit par une alternance entre voltages positifs et négatifs, contrairement au courant de la tDCS qui est monophasique et de voltage constant (Tavakoli et Yun, 2017). L'application d'un courant alternatif manipule plutôt la fréquence de stimulation de façon non invasive sur le scalp dans le but de moduler la potentialisation synaptique et le taux de décharges des neurones. De cette façon, le courant vient interférer directement avec les

oscillations et leur décours simultané (Andrea Antal et al., 2008). En d'autres termes, un courant électrique oscillatoire externe est appliqué dans le but d'influencer l'activité corticale et son excitabilité. Plusieurs paramètres tACS de stimulation peuvent être ajustés, déterminant les effets modulateurs induits. En effet, paramétrer adéquatement la fréquence et l'amplitude de stimulation est crucial à l'atteinte de l'objectif de modulation (Antal & Paulus, 2013; Herrmann et al., 2013; Kasten, Dowsett, & Herrmann, 2016). Pour ce qui est de la durée de la stimulation, une condition de 20 minutes en continu a été favorisée, considérant les études rapportant une augmentation concluante de l'activité de la bande alpha (Kasten et al., 2016; Neuling et al., 2013; Vossen, Gross, & Thut, 2015). Enfin, le site de stimulation doit également être considéré comme un paramètre déterminant, variant en fonction des fonctions cérébrales et des réseaux neuronaux ciblés (Mehta et al., 2015; Tavakoli et Yun, 2017).

Mécanismes de la tACS

Deux mécanismes peuvent expliquer l'effet de la tACS sur les oscillations EEG : d'une part, par l'explication de l'entraînement des oscillations cérébrales et, d'autre part, par la plasticité induite, qui est fonction du temps d'occurrence des impulsions, nommée plasticité activité-dépendante (PAD) (Antal & Paulus, 2013; Herrmann et al., 2013; Thut et al., 2011).

Le principe d'entraînement

Les oscillations cérébrales sont à la source d'un traitement computationnel permettant l'acheminement des informations par le biais d'une synchronisation des éléments neuronaux (Fries, 2005; O. Jensen et Mazaheri, 2010; Salinas et Sejnowski, 2001; Thut et al., 2011). Sachant que les oscillations sont dynamiques et sujettes à être perturbées par des forces externes, en présence d'un élément périodique imposé, il est convenable de considérer la synchronisation des oscillations à ce rythme périodique (Thut et al., 2011). L'entraînement des oscillations a lieu quand il y a synchronie au niveau des phases des oscillations endogènes et exogènes, en considérant que le rythme de la pulsation appliquée correspond à celui de la population de neurones visée. Pour qu'un phénomène d'entraînement soit observé, la source oscillatoire externe doit entrer directement avec la source oscillatoire interne afin de provoquer la synchronisation des rythmes (Helfrich et al., 2014). Une caractéristique fort intéressante propre

à la tACS est sa capacité d'entraînement physiologique à une intensité de courant très faiblement perceptible (Helfrich et al., 2014; Thut et al., 2011).

La plasticité cérébrale

Lorsqu'il est question de plasticité cérébrale, le mécanisme de renforcement synaptique de potentialisation à long terme (PLT) (Y.-S. Lee et Alcino J., 2009) est considéré comme le plus saillant (Tavakoli et Yun, 2017). La PAD est plutôt un processus biologique qui émerge de l'ajustement de la force des connexions synaptiques en fonction du moment d'occurrence des potentiels d'action (Citri et Malenka, 2008). Lorsqu'un potentiel d'action présynaptique devance le potentiel d'action post-synaptique, il y a potentialisation à long terme (Christoph S. Herrmann et al., 2013a). En effet, ce phénomène correspond à une intensification de l'activation présynaptique, par laquelle la réponse post-synaptique se voit amplifiée. Par le biais de la PLT, l'excitabilité des neurones ciblés par la stimulation excède le seuil de déclenchement des potentiels d'action, ce qui renforce les connexions neuronales entre les neurones pré et post-synaptiques, améliorant du coup l'efficacité synaptique entre les neurones (Dan et Poo, 2006; Feldman, 2012). Le rythme d'occurrence des décharges neuronales est certainement déterminant aux mécanismes de plasticité invoqués, appuyant la pertinence de la tACS comme méthode modulant les rythmes endogènes des circuits neuronaux (Christoph S. Herrmann et al., 2013a; Tavakoli et Yun, 2017) Lorsque le courant sinusoïdal administré se propage au niveau des circuits neuronaux, cela renforce les synapses qui entretiennent des activités à fréquences similaires au rythme exogène imposé. Une fois la stimulation achevée, les changements synaptiques ayant eu lieu sont maintenus, engendrant une activité neuronale bonifiée et durable, conservant la fréquence de résonance de ces circuits (Zaehle et al., 2010).

La tACS et la modulation de l'onde cérébrale alpha

Le potentiel modulateur propre à l'onde cérébrale alpha (Lopes da Silva, 1991) est grandement exploité dans les études impliquant les NIBS (Helfrich et al., 2014; Kanai, Paulus et Walsh, 2010; Kasten, Dowsett et Herrmann, 2016; Neuling, Rach et Herrmann, 2013a; Vossen, Gross et Thut, 2015; Zaehle et al., 2010), de par ses nombreuses associations avec les fonctions cognitives, sans omettre son rôle dominant dans la dynamique des communications neuronales (Bazanov et Vernon, 2014; W. Klimesch, 1999; Wolfgang Klimesch, 2012; Palva

et Palva, 2007). Au-delà du potentiel thérapeutique de la technique notamment à des fins de remédiation cognitive et dans une optique translationnelle, l'activité EEG dans la bande de fréquence alpha serait également corrélée à plusieurs conditions neuropsychiatriques et végétatives comme potentiel biomarqueur (Erol Başar, 2012a; Erol Başar et al., 2013).

Certaines études montrent que les effets de la tACS fluctuent en fonction de la fréquence de stimulation ainsi que de l'activité intrinsèque du cerveau. Par exemple, une étude a rapporté qu'une stimulation à fréquence alpha (8-12 Hz) était plus efficace quand l'activité intrinsèque cérébrale alpha était de faible amplitude (yeux ouverts), comparativement à une amplitude déjà élevée (yeux fermés) (Helfrich et al., 2014; Ruhnau et al., 06 02). D'autre part, les effets à long terme de la tACS démontrés par EEG seraient surtout retrouvés au sein d'études ayant préalablement déterminé la fréquence alpha individuelle (FAI) (haute : FAI +1Hz / basse : FAI + 3 Hz) afin de parer à l'importante variabilité interindividuelle observée à l'EEG (Neuling et al., 2013a; Tavakoli et Yun, 2017). Plusieurs études ont mis en lumière l'efficacité de la tACS afin d'augmenter la puissance alpha avec des montages d'électrodes placées au niveau du cortex occipital et/ou pariétal. Lorsque stimulée à 10 Hz à l'aide de la tACS, l'activité alpha occipito-pariétale s'est avérée augmentée et les fréquences des oscillations corticales ont subi un effet d'entraînement quantifiable. Certaines études ont montré que l'effet de la stimulation perdure jusqu'à 70 minutes (Kasten et al., 2016; Vossen et al., 2015; Vosskuhl, Huster, & Herrmann, 2016). Ces résultats soutiennent la pertinence de mesurer les effets de la stimulation tACS par EEG au-delà de premières 70 minutes suivant la stimulation.

L'hétérogénéité de l'application de la tACS en recherche : principal obstacle

Les études s'intéressant à la tACS et l'implémentant dans les protocoles sont nombreuses et la visibilité de la technique est sujette à un phénomène exponentiel depuis les dernières années. Malgré cela, une standardisation de méthodologie dans la pratique est toujours absente, constituant un problème majeur dans le domaine. L'intensité, la fréquence et le site de stimulation sont trois variables paramétriques majeures qui diffèrent grandement à travers les études (Tavakoli et Yun, 2017). À ce jour, aucune référence absolue n'a été établie concernant les modalités d'utilisation de la tACS, malgré quelques tentatives (Brignani, Ruzzoli, Mauri et Miniussi, 2013; Gall et al., 2016). Ce manque de rigueur au niveau des paramètres de stimulation

constitue un obstacle à l'amélioration systématique de la technique, tout en mettant en doute la fiabilité des résultats du domaine (Tavakoli et Yun, 2017).

L'applicabilité des NIBS, une standardisation brouillée

La phrase si célèbre de Socrate « je sais que je ne sais rien », qui prône la reconnaissance de son ignorance, ne fait pas de nombreux adeptes dans le domaine des NIBS. Pourtant, c'est un enjeu d'envergure considérant l'incertitude entourant le domaine. Malgré cela, des protocoles de recherche émergent constamment et sont de plus en plus différents les uns des autres, s'éloignant d'une standardisation nécessaire de la méthodologie. En pratique, un essai-erreur assez bernant semble être à la source du choix des paramètres de stimulation dans un grand nombre d'études, et ce, de façon encore plus frappante pour la tACS. Le problème fondamental des techniques de stimulation non invasive du cerveau et du scepticisme les entourant est qu'il est primordial avant de tirer toute conclusion sur leur efficacité d'établir une homogénéité d'application des techniques, laquelle se doit d'être établie par l'étude exhaustive des paramètres de stimulation et de leurs effets.

L'enjeu actuel caractérisant les protocoles d'application de la tACS chez l'humain est que le choix des paramètres de stimulation repose principalement sur des modèles animaux ou encore sur les considérations de sécurité, avec peu d'égard concernant l'efficacité chez l'humain. Les paramètres d'intensité, de sites corticaux de stimulation, de phase, et de fréquence pour la tACS sont fort variés, bien que pour la majorité, ces travaux ciblent des fonctions/objectifs similaires. Certaines études se sont penchées sur cette hétérogénéité des pratiques en tACS, rapportant le besoin éminent d'une remise en question profonde ainsi qu'une évaluation systématique de ces paramètres de stimulation (Tavakoli et Yun, 2017; Voroslakos et al., 2018). En effet, un travail d'envergure a été réalisé par Voroslakos et al. (2018) en comparant un protocole de stimulation SET appliquée sur des sujets sains, des cadavres, ainsi que des rongeurs. Les résultats rapportés démontrent que l'intensité de stimulation plutôt classique, soit de ≤ 2 mA, ne permettait pas d'induire quelconque effet sur la membrane neuronale, alors que des modulations significatives du potentiel membranaire cellulaire étaient obtenues à près de deux fois ce seuil habituel d'intensité tACS (Voroslakos et al., 2018). Les travaux de Tavakoli et Yun (2017), s'alignent avec ces résultats, démontrant par modélisation computationnelle que l'aire corticale ainsi que

la densité de courant administrée au cerveau étaient complètement dépendantes de l'intensité de stimulation, paramètre pourtant négligé dans le domaine de la tACS (C. Lee, Jung, Lee et Im, 2017; Tavakoli et Yun, 2017). Une absence de consensus persiste également concernant la fréquence de stimulation dans un contexte d'utilisation de la tACS pour moduler l'alpha. Certaines études soutiennent l'efficacité de stimulation alpha endogène à fréquence fixe à 10 Hz (Helfrich et al., 2014; Kanai et al., 2010), alors que des études ajustent selon les fréquences intrinsèques propres aux individus (Kasten et al., 2016; Ruhnu et al., 06 02; Vossen et al., 2015; Zaehle et al., 2010). De plus, un manque flagrant d'études contrôlées est notable quant à la démonstration d'une spécificité d'effet de stimulation sur la bande alpha ciblée, en comparaison à la modulation des effets sur les autres bandes de fréquences (Feurra, Paulus, Walsh et Kanai, 2011). Enfin, le montage de stimulation, impliquant le site, naturellement, varie grandement à travers les études, alors qu'il s'agit d'un paramètre primordial (Mehta et al., 2015; Tavakoli et Yun, 2017), autant afin de modifier les fonctions du cerveau ciblées que la dynamique des réseaux neuronaux sous-jacents.

Viser la standardisation : optimiser le potentiel de recherche et de clinique

L'objectif de ce projet était donc de documenter l'impact différentiel de contrôler les caractéristiques de stimulation tACS, soit l'intensité, la fréquence et le site (antérieur ou postérieur) de stimulation. À cette fin, 20 participants en santé ont pris part à notre étude, chacun soumis à 4 conditions de stimulation tACS via 2 électrodes. L'élaboration du devis expérimental avait pour but de comparer l'efficacité de ces facteurs sur la modulation de l'alpha, soit entre les sites antérieur et postérieur de stimulation, entre une fréquence ajustée selon la puissance spectrale individuelle alpha versus thêta et enfin d'établir et d'évaluer la faisabilité d'une intensité de stimulation surpassant les seuils standards. Sur une période d'une journée, deux conditions actives de tACS ont été réalisées aux sites PO7-PO8 (Système International EEG 10-10), à Fréquence Alpha Individuelle (IAF) ou à Fréquence Theta Individuelle (ITF), prédéterminées par une session EEG, au repos et les yeux ouverts, de 5 minutes a priori. L'autre journée était constituée de deux conditions de stimulation effectuées avec les électrodes de stimulation positionnées aux sites F3F4 (Système International EEG 10-20), à IAF ou à intensité SHAM (montée de courant 15 secondes seulement). L'intensité de stimulation a été ajustée en

respectant le degré de confort de chaque participant selon une échelle standardisée de désagréabilité (≤ 40 sur 100), laquelle ne pouvait excéder 6 mA.

Hypothèses de recherche

Les hypothèses se sont construites à la lumière des données antérieures sur l'onde cérébrale alpha parallèlement avec les résultats probants des études de modulation oscillatoire par tACS. Les conjectures ont été formulées en fonction des trois paramètres manipulés dans le cadre de cette étude, soit la fréquence (Hz) de stimulation, le site (antérieur, postérieur) de stimulation ainsi que l'intensité (mA) du courant administré. En se basant sur les données préalablement rapportées concernant la fréquence préférentielle de stimulation de la tACS, nous avons émis l'hypothèse que stimuler en fonction de la fréquence alpha individuelle (FAI) induirait une augmentation globale de la puissance alpha supérieure aux puissances des bandes de fréquences adjacentes, thêta et bêta. De plus, l'administration de la tACS à fréquence FAI aurait pour effet d'augmenter la puissance alpha enregistrée au site de stimulation. En se basant sur la vaste documentation concernant le foyer de l'activité alpha rapporté au niveau occipito-pariétal, nous avons émis l'hypothèse que l'administration de la tACS au niveau des sites générateurs engendrerait la plus importante majoration de la puissance alpha en comparaison avec une stimulation tACS de même fréquence, mais sur le site antérieur. Également, nous avons proposé que la tACS ajustée à FAI sur les sites générateurs induirait une augmentation préférentielle de la puissance alpha en comparaison aux conditions de fréquence thêta individuelle (ITP) et SHAM. Enfin, l'atteinte d'intensité de stimulation plus élevée ($> 2\text{mA}$) que la pratique protocolaire habituelle serait bien tolérée en fonction d'un ajustement respectant le niveau de confort des participants.

Insertion de l'article

Optimized continuous transcranial alternating current stimulation (tACS) parameters for modulation of alpha oscillation

Beatrice P. DE KONINCK^{1,2}, Samuel GUAY^{1,2}, Hélène BLAIS¹, Louis DE BEAUMONT^{1,2}

¹ Research Center, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l' le-de-Montréal

² Universit  De Montréal, Québec, Canada

Status: in preparation

Abstract: tACS, a non-invasive brain stimulation technique (NIBS) has shown effectiveness in a number of studies at increasing alpha (8-12 Hz) power, which is associated with various brain functions and states. However, heterogeneity of stimulation parameters, notably the intensity, makes it difficult to implement new tACS protocols. There is currently no consensus on optimal stimulation parameters to modulate the alpha rhythm. This project aimed to document the differential impact of controlling for key tACS parameters; the intensity, the frequency and the site (anterior or posterior). To this end, 20 healthy participants underwent four different tACS conditions conducted over two non-consecutive days (2 blocks per day). In each experimental condition, tACS stimulation was delivered via two electrodes for a total duration of 20 minutes. tACS conditions and SHAM were administered at electrode sites PO7-PO8 or F3-F4 at Individual's Alpha Frequency (IAP), or at Individual's Theta Frequency (ITP) or SHAM. The stimulation intensity was set according to a standardized unpleasantness scale (≤ 40 out of 100) and could not exceed 6 mA. All conditions were counterbalanced. Results suggest that IAP tACS was effective in increasing alpha power. Anterior IAP tACS induced greatest increases in alpha power, although specific to alpha generators' site. Posterior IAP tACS stimulation showed overall increase both over anterior and posterior brain areas. The methodological investigation of tACS stimulation current pilot study provides preliminary evidence that posterior IAP tACS at higher intensities is well tolerated and shows potential as an effective NIBS to increase posterior alpha power.

Keywords: alpha power modulation, alpha wave, tACS, EEG, brain oscillations, non-invasive brain stimulation

Introduction

The growing interest for non-invasive neuromodulation research lies in part in its ability to positively impact brain function while concomitantly allowing direct measurements of related physiological changes. Brain oscillations are considered key to analyze and conceptualize cognitive processes (Erol Başar, 2012a; Erol Başar, Gölbaşı, Tülay, Aydın et Başar-Eroğlu, 2016; Gross, 2014; Sadaghiani et Kleinschmidt, 2016)). Clinical applications of non-invasive brain stimulation (NIBS) tools capable of modulating brain oscillations have also shown promising results (Erol Başar et al., 2013, 2016). Although it is generally agreed that the use of NIBS requires the implementation of double blind and active/sham conditions (Brignani et al., 2013) the lack of methodological gold standard is in part responsible for the concerning reproducibility failures currently undermining the translational value of these technologies.

Among different NIBS technologies, transcranial alternating current stimulation (tACS) stands out for its specificity of effect on brain oscillations. The possibility to entrain endogenous brain oscillations by the administration of an external sinusoidal current fixed at analogous frequency through the scalp is identified as the main advantage of tACS over other NIBS (A. Antal et Paulus, 2013; Paulus, 2011; Tavakoli et Yun, 2017; Thut et al., 2011). This entrainment of endogenous rhythm can be achieved at current strengths of very low intensity, hardly noticeable. This has been considered a convenience as the low stimulation intensity is usually kept below photic or dermic sensory thresholds (Tavakoli et Yun, 2017), therefore preventing discomfort and allowing subject blindness to stimulation conditions. The efficacy of adjusted frequency and intensity parameters of tACS stimulation follows the assumption that the endogenous oscillatory activity interacts with oscillatory inputs originating from close to direct and/or intermediary sources (Buzsáki et Draguhn, 2004; C. S. Herrmann et al., 2016; Vincenzo Romei, Thut et Silvanto, 2016; Tavakoli et Yun, 2017; Vosskuhl, Huster et Herrmann, 2016). A theoretical alternative to the presumed entrainment effects of tACS stimulation is that the latter technique generates neuroplastic changes that can be observed on frequency bands measured by EEG, which can account for tACS' aftereffects on EEG (Vossen et al., 2015).

Although the underlying mechanisms of tACS remain the subject of ongoing debate and the characterization of optimal stimulation parameters are needed, the adjustment of tACS

frequency to one's endogenous peak alpha frequency was shown effective in modulating targeted EEG activity. This methodological approach is typically used to account for the known within and inter-individual variability in alpha activity (8-12 Hz) (E. Başar et al., 2001; Erol Başar, 2012a; Mierau, Klimesch et Lefebvre, 2017; Negahbani, Kasten, Herrmann et Frohlich, 2018). Adjustment to individual alpha peak level with resting EEG prior to tACS stimulation is a robust and common approach to determining optimal stimulation frequency. To date, modulation of endogenous alpha activity was the target of most tACS studies in part due to its known implications in various sensory functions, cognitive processes and vegetative functions (Erol Başar, 2012a; Thut, 2014; Thut et al., 2012) . It has shown great potential for cognitive improvement and unequivocally for therapeutic avenues regarding pathologies associated with altered alpha activity (Erol Başar, 2012a; Erol Başar et al., 2013; Montez et al., 2009; Thut, 2014; Zaehle et al., 2010).

In addition to adjusting for tACS stimulation frequency, intensity of stimulation is another key experimental manipulation that currently fails to be addressed scientifically. One of the main caveats in the determination of optimal tACS stimulation intensity is that typically used stimulation parameters are based on safety considerations (A. Antal et al., 2017), with little concern for their actual efficacy in humans. This is surprising considering that carefully increasing tACS stimulation intensity was identified as a potentially crucial element in optimizing tACS protocols aiming to characterize induced effects on EEG activity (A. Antal et al., 2017; Voroslakos et al., 2018). To date, most studies have been concerned with stimulating at phosphene subthreshold intensities despite phosphene generation being completely harmless for human brain health (A. Antal et al., 2017; Gundlach, Müller, Nierhaus, Villringer et Sehm, 2017; Kasten et al., 2016; Neuling, Rach et Herrmann, 2013b; Vossen et al., 2015; Zaehle et al., 2010). However, Voroslakos and al.(2018) used a particular circular electrode disposition aiming to generate intersectional short pulses (IPS) in their method. This allowed the administration of higher current intensity via the addition of multiple smaller electric fields and through short pulses of induced current (Voroslakos et al., 2018). The latter study compared the administration of transcranial electrical (TES) current in rodents and human cadaver brains demonstrated that as much as 75% of the electrical current applied on the scalp is attenuated by soft tissue and skull. The same study went on to compare effects of different TES intensities

ranging from 1.5 to 7.5 mA, showing an increase in alpha band amplitude only for current densities exceeding 4.5 mA. No detectable change in spectral power was observed for current intensities below 2 mA (Voroslakos et al., 2018). Although the methodology differs from continuous administration of current, this study raises the possibility that increasing stimulation intensity can be achieved without dramatically affecting stimulation tolerability. Moreover, recent studies have shown that phosphene induction under tACS stimulation typically occur even at very low stimulation intensities (i.e.; below 1 mA), particularly so when stimulating over frontal brain areas (Schutter et Hortensius, 2010) . Under such low intensity stimulation, however, one could question the effectiveness of tACS stimulation protocols given known soft tissue and bone attenuation of current flow.

Other than the general rule of thumb suggesting that tACS should be positioned over brain regions involved in a targeted brain function or near generators of targeted endogenous brain oscillations, very little scientific validation of the site of tACS stimulation is provided (Gundlach et al., 2017; Helfrich et al., 2014; Kanai et al., 2010; Kasten et al., 2016; Neuling et al., 2013b; Vossen et al., 2015; Zaehle et al., 2010). Moreover, the addition of a control cortical site for stimulation outside brain generator range has rarely been included in typical study designs, despite the success of the latter methodological approach as a standard validity assessment in other neuroimaging studies, notably in functional magnetic resonance imaging study designs (Forsyth et al., 2014; Saiote, Turi, Paulus et Antal, 2013; Scheeringa, Petersson, Kleinschmidt, Jensen et Bastiaansen, 2012).

Another significant methodological concern undermining a significant proportion of tACS studies is the lack of interest for potential accentuation of spectral power in frequency bands outside the targeted, exogenous tACS frequency. In a recent study by Heilfrich et al. (2014), investigators have found a specific increase in alpha power compared to theta and beta-band power following a 20-minute tACS session at 10 Hz on the occipito-parietal cortex (Helfrich et al., 2014). Whether this specificity pattern is reproducible across tACS stimulation parameters is currently unknown.

In this methodological investigation of tACS stimulation, we sought to exert control over two key confounding variables of tACS to assess its validity in inducing alpha entrainment effects. This study therefore seeks to provide a rigorous investigation toward defining optimal

stimulation parameters for alpha wave modulation using tACS. In order to systematically investigate stimulation frequency, our study design contrasts tACS stimulation effects applied over occipito-parietal brain regions under two frequency conditions: 1) alpha tACS, where endogenous alpha is known to originate (Erol Başar, 2012a; Helfrich et al., 2014; Vincenzo Romei, Brodbeck, et al., 2008; Schürmann et Başar, 2001) and for which alpha entrainment effects are most commonly reported (Gundlach et al., 2017; Helfrich et al., 2014; Kasten et al., 2016; Vossen et al., 2015; Zaehle et al., 2010); and 2) theta tACS, where theta activity is recorded but to a lesser extent than when tACS is applied over the temporal cortical areas (i.e.; closer to theta generators) (Buzsáki, 2002; Munro Krull, Sakata et Toyoizumi, 2019). The present experiment also examined the effects of stimulation sites on alpha activity generation, where alpha tACS is applied: 1) over occipito-parietal cortices, where alpha oscillations are thought to originate; and 2) over anterior cortical areas, where alpha activity is measured, but not dominant (Helfrich et al., 2014; Vincenzo Romei, Brodbeck, et al., 2008; Schürmann et Başar, 2001). To further investigate potential effects of alpha tACS stimulation outside alpha generator range, we also proposed to contrast alpha activity recorded from the same EEG electrodes when tACS is delivered over anterior brain areas relative to a sham condition.

Additionally, to test the specificity of alpha tACS entrainment effects, recorded endogenous alpha activity from anterior and posterior montages was compared to that of adjacent frequency bands (i.e.; theta and beta). Finally, we tested whether alpha tACS effects and comfort would be preserved despite increasing stimulation intensity up to 6 mA based on a visual analogue scale of unpleasantness rather than the phosphene self-reports (Boitor, Fiola et Gélinas, 2016), following a staircase procedure adjustment, up to a predetermined cutoff of 40/100 (Hawker, Mian, Kendzerska et French, 2011; M. P. Jensen, Chen et Brugger, 2003). One may argue that this approach creates bias in the sham condition, although our reasoning is that even at sub-threshold intensities set prior to stimulation, phosphenes are experienced in most cases when a continuous current is administered (Vincenzo Romei, Brodbeck, et al., 2008).

In light of the well-documented effects of tACS on alpha activity, we hypothesized: 1) that stimulating at Individual Alpha Peak (IAP) frequency would induce an overall increase in alpha power greater than that of theta and beta band power; 2) that tACS frequency set at Individual Alpha Peak (IAP) would result in an increase in alpha power specific to stimulation site; 3) that

alpha tACS delivered over occipito-parietal site would induce the greatest increase in alpha power compared to anterior tACS; 4) that tACS frequency set at Individual Alpha Peak (IAP) and delivered over generator site would be more effective to increase alpha power relative to tACS frequency set at Individual Theta Peak (ITP) delivered over alpha generator site and SHAM; 5) that Spectral power modulation effects would not outlast the 60-minute period following IAP-tACS; and 6) that stimulation at higher intensities ($> 2\text{mA}$) would be well tolerated when set according to comfort levels.

Materials and methods

Participants

Twenty healthy volunteers (10 female, mean age of 25.45 years ($SD = 3.71$)) took part in this study. Level of education varied from 11 to 23, with a mean of 16.65 years ($SD = 3.11$). This study was approved by the Research Ethics Committee of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal and all participants provided written informed consent before testing. Volunteers received financial compensation for their participation.

Participants were healthy and did not take any medication at the time of testing. Exclusion criteria included: (1) a history of neurological disorder (i.e. stroke, encephalopathy, seizure disorder, brain tumor) including a history of moderate or severe TBI; (2) a history of psychiatric illness; (3) evidence of a developmental learning disability or attention deficit hyperactivity disorder (ADHD); (4) a history of alcohol and/or substance abuse; (5) clinically relevant indices of anxiety (Beck Anxiety Inventory ≤ 9) (Beck et Steer, 1993) or depression (Beck Depression Inventory II ≤ 13) (Beck, Steer et Brown, 1996) at the time of testing (Beck et al., 1996). All volunteers had no other contraindication to tACS.

EEG

The experiment was performed in a dimly lit, sound-attenuated room (CRHSC, Montreal, Canada) for optimal electroencephalographic (EEG) recordings. Constant EEG monitoring throughout the entire experimental protocol was performed from a room adjacent to the testing cabin via a camera and a microphone installed in the cabin.

Resting EEG were recorded from 15 electrodes positioned according to the 10-10 International System of electrode placement (30). Two different recording electrode montages were set up according to the position of the tACS stimulator. On one of two testing days, the tACS stimulator was positioned over F3 and F4 electrode sites (frontal tACS). In addition to electrodes common to both tACs montages – namely Fp1, Fp2, Fpz, C3,C4, Cz, P3, P4, Pz, POz, O1, O2 and Oz – additional EEG recording electrodes were positioned over PO7 and PO8 electrode sites. On the other testing day, tACS stimulation was applied through stimulating electrodes positioned over PO7 and PO8 electrode sites (parieto-occipital stimulation) while additional recording electrodes were placed over F3 and F4 electrode sites. Reference electrodes were placed on mastoids. Acquisition of EEG signal was made using a 32-channel Grass polygraph (Rhode, Island, USA), (sensitivity, 7 μ V/mm; bandpass, 0.3–100 Hz). EEG signal was digitized at a sampling rate of 256 Hz using the Harmonie software (Harmonie, Stellate Systems, Montreal, QC, Canada). Grass Reusable 10mm Gold Cup Surface Electrodes were mounted by a certified medical electrophysiologist. Electrode impedance was kept below 5 k Ω . No filter was applied during online recordings.

EEG data pre-processing was performed off-line. High-pass filter was set at 0.1 Hz, without the application of a low-pass filter. Instead, we used a 60 Hz notch filter to filter recurring EEG data contamination. Semi-automatic artifact rejection was then performed on EEG data detecting 1-7 Hz artefacts of eye movements, blinks, movements or dental work. After automatic artifact detection was completed, we performed a manual verification to validate data preprocessing. Recordings from the eyes-open condition were finally segmented into 2-second epochs for subsequent data analysis.

tACS

All participants were administered transcranial alternating current stimulation (tACS) on their scalp via Pro Carbon IFC electrodes (5,8 cm diameter) positioned over aforementioned electrode sites with a layer of conductive saline base Signagel (Parker labs, USA) and fixed by EC2 Adhesive and conductive cream (Natus, Austria) at the circumference. The tACS device (DS4 Bi-Phasic Current Stimulator, Digitimer, United Kingdom) was controlled through a Matlab (R2014b) software on a portable computer set up for the protocol.

For each stimulation session, stimulation parameters including frequency (ISF) and intensity were individually adjusted. For the occipito-parietal tACS montage, alpha stimulation frequency (ISF) was determined according to individual alpha peak frequency (8 -12 Hz) measured from the POz electrode and extracted from the resting, eyes-open EEG condition using Fast Fourier Transforms (FFTs). Individualized theta peak frequency (4-8 Hz) was also measured from the POz electrode and extracted from the resting, eyes-open EEG condition using Fast Fourier Transforms (FFTs). For the anterior tACS montage, alpha stimulation frequency (ISF) was determined according to individual alpha peak frequency (8 -12 Hz) measured from the Fz electrode and extracted from the resting eyes-open EEG condition using Fast Fourier Transforms (FFTs). For both occipito-parietal and frontal tACS montages, stimulation intensity was set according to the level of comfort of participants with a maximal intensity of 6 mA using a visual analogue scale (VAS) of unpleasantness (27–29), following a staircase procedure adjustment, up to a predetermined cutoff of 40/100 . Intensity was first set at 0.1 mA and reach 6 mA for the majority of participants (anterior IAP tACS (M=4.03, SD =2.45), posterior IAP tACS (M=5.14, SD =1.69) and posterior ITP (M=5.14, SD=1.69)) and remained within reported comfort levels according to the VAS [(anterior IAP tACS (M=21.0, SD =12.1), posterior IAP tACS (M=19.2, SD =10.2) and posterior ITP (M=19.2, SD=10.2)]. Participants were asked to describe sensations experienced during tACS stimulation, which were reported as tingling, pulsations/pulses, pins and needles and in some cases warmth. Follow-ups on potential side effects were conducted following conditions and at the end of each day, which resulted in two participants reporting a headache at the end of day 1 (after having spent 7 hours at the laboratory), and 6 participants reporting fatigue upon completing the study protocol. Phosphene thresholds were documented but not used as a criterion to set stimulation intensity (see Figure 1 for an overview of intensities according to active conditions). Of the 3 active conditions, anterior IAP tACS elicited phosphenes in 95 % of participants. In contrast, the posterior tACS montage elicited phosphenes in 40 % of participants when administered the IAP condition relative to 25 % for the ITP tACS condition.

Our single-blind (blinding of participant) study design included three active tACS conditions and one sham condition. Participants were given instructions preceding the experiment, with explanations on the various sensations and stimulation patterns they could experience. The

duration of experimental conditions was fixed at 20 minutes. Number of cycles administered varied according to ISF (α -cycles or σ -cycles). Before initiating tACS stimulation, participants were instructed that stimulation parameters could vary across testing sessions and that this could affect their perception of the stimulation.

Procedure

Participants were administered each of the four tACS stimulation sessions, each lasting for a maximum one hour. Two sessions were planned per day with a fixed, 3-hour pause between sessions.

Before and after each tACS stimulation block, resting EEG data was collected, during which volunteers were asked to keep their eyes open for 3 minutes, then closed for 30 seconds, repeating it 3 times for a total recording of 10.5 minutes. Following each tACS stimulation block, two additional 5-minute, at-rest EEG acquisitions were performed both 60 minutes and 120 minutes following the completion of stimulation sessions (see Figure 2 for a schematic representation of the study protocol). These rest EEG data collections were acquired under similar recording conditions, with 2 minutes of eyes-open followed by 30 seconds of eyes-close, repeated twice. Order of stimulation sessions were counterbalanced within each day. PVT a psychomotor visual vigilance task (Dorrian, Rogers et Dinges, 2004) was administered during the 20-minute tACS blocks in order to control for the known state-dependent effects associated with alpha oscillations (Dinges et Powell, 1985; Dorrian et al., 2004; Lim et Dinges, 2008; Mierau et al., 2017) as well as for fatigue and vigilance (Craig et al., 2012; Tanaka, 2015). The task was identical across stimulation conditions. (see figure 3 for a complete overview of protocol).

EEG Analysis

EEG analyses were performed with Brainstorm (Tadel, Baillet, Mosher, Pantazis et Leahy, 2011), an open-for-download software under the GNU general public licence (<http://neuroimage.usc.edu/brainstorm>) and Matlab (version 2018a, MathWorks, Natick/USA). For all statistical analyses, parametric tests were used (*R Core Team*, 2019; The jamovi project, 2019) on recorded EEG signals pooled according to brain regions (i.e.; frontal, central and

posterior (occipito-parietal)). The anterior electrode pool consisted of FP1, FP2 and Fz electrodes; the central electrode pool consisted of C3, C4 and Cz electrodes; and the occipito-parietal pool consisted of POz, O1, O2 and Oz electrodes.

Modulation of brain oscillations via tACS

Spectral power analyses were performed on three frequency bands of interest (theta, alpha, beta) according to established procedures of Zaehle et al. and Vossen et al. (Vossen et al., 2015; Zaehle et al., 2010). Analysis procedure was kept constant across tACS conditions. The first 3-minute, eyes-open, at-rest recordings following tACS stimulation was segmented into 2-second epochs in order to quantify EEG activity. Mean spectral power was obtained by calculating Welch of 2-second epochs for divided band frequency theta (4-8 Hz), alpha (8-12Hz) and beta (8-32 Hz). Results were then averaged across all epochs for each frequency band.

Analyses of tACS aftereffects over time

Given previous demonstrations of tACS aftereffects lasting up to 70 minutes, we sought to measure potential tACS stimulation effects on alpha oscillations both 60 and 120 minutes post-stimulation.

The possible modulation effects of alpha at 60 and 120 minutes post-tACS stimulation were compared to those of theta and beta frequencies power change ratios. Identical signal pre-processing steps were performed with these resting 5-minute EEG data samples, using only eyes-open segments for a total of 3 minutes of recording.

Statistical Analyses

Averaged within-subject EEG activity change ratios prior to and after tACS stimulation block (i.e.; (Post-Pre) / Pre) were performed across frequency bands of interest. To this end, we used R (*R Core Team*, 2019) and jamovi (The jamovi project, 2019) softwares with GAMLj (Gallucci, M., 2019) package to perform repeated measures linear mixed effect (LME) models. Analysis of the standardized residuals extracted from the linear model were performed to verify normality of distribution. Presence of outliers was assessed by the interquartile range (IQR). A sensitivity analysis was performed prior to statistical analysis in order to assess the impact of outliers. In keeping with the interquartile outlier rejection procedure (Kokoska, Zwillinger et

Zwillinger, 2000; Upton et Cook, 1996), if outliers were found to impact analysis results, they were replaced by the 5th percentile when outside the lower limit and by the 95th percentile when outside the upper limit. In the presence of significant interactions, assessment with a least square means by lsmeans (Russell V. Lenth, 2016) was performed to fixed factors. Post-Hoc tests or contrasts were all applied with a Bonferroni adjustment for multiple comparisons.

Results

Intensity comparison between conditions

Pairwise Friedman tests were computed to determine if stimulation intensity (mA) differed across stimulation conditions for all study participants (The jamovi project, 2019). Stimulation intensity was significantly lower for anterior α -tACS ($M=4.03$) relative to both posterior α -tACS (5.14), $\chi^2(49) = 3.65$, $p < .001$ and posterior σ -tACS ($M=4.72$), $\chi^2(49) = 2.06$, $p = 0.04$, suggesting that the 40/100-unpleasantness threshold was achieved under significantly lower stimulation intensity when tACS was applied over anterior brain regions relative to posterior brain regions. No difference in intensity was observed between posterior α -tACS and posterior σ -tACS, $\chi^2(49) = 1.59$, $p = 0.118$ (see Figure 1).

Anterior α -tACS stimulation

A repeated-measures linear mixed effect (LME) model was conducted to investigate the effects of anterior tACS stimulation at individual alpha peak (IAP tACS) frequency versus SHAM stimulation on alpha band power measured via EEG electrodes pooled over anterior and posterior brain regions. There was a statistically significant interaction between Stimulation (alpha stimulation vs sham) and Pool (frontal vs posterior) on alpha power, $F(1, 257) = 4.08$, $p = .04$. In the IAP tACS stimulation condition, change ratios in α -power recorded from anterior electrode sites ($M = 25.14\%$, $SD = 48.16$) did not significantly differ from α -power recorded from posterior electrode sites ($M = 38.60\%$, $SD = 68.90$), $p = 0.48$. As expected, similar contrast analysis yielded non significant effects of electrode Pools on alpha power under SHAM stimulation condition [Anterior ($M = 23.25\%$, $SD = 33.27$); Posterior ($M = 16.74\%$, $SD = 38.47$)], $p = 1.0$. Change ratios specific to anterior α -power did not reach statistical significance under anterior IAP tACS stimulation condition ($M = 25.14\%$, $SD = 48.16$) relative to the SHAM

condition (M = 23.25 %, SD = 33.27), $p = 1.0$. In contrast, change ratios of posterior α -power elicited by the anterior IAP tACS condition was significantly greater, corresponding to a greater augmentation of alpha spectral power, than the change ratios of posterior α -power elicited by the SHAM stimulation condition, with a mean difference of 21.81 %, $p = 0.005$ between stimulation conditions (See Figure 4).

In addition, we conducted a repeated measures linear mixed effect (LME) model to investigate anterior alpha tACS stimulation effects on the three frequency bands of interest (alpha, theta, beta) recorded from both anterior and posterior brain regions. The main effect of Pool (anterior vs posterior) did not reach statistical significance (frontal (M=14.90%, SD=38.10) and posterior (M=13.2%, SD = 34.9). However, we found a highly significant main effect of frequency bands $F(2, 815) = 46.15, p < .001$. Contrast analyses showed that anterior alpha tACS stimulation effects on elicited change ratios of α activity (M=22.40 %, SD= 39.00) and σ activity (M=20.20 %, SD = 35.30) did not statistically differ, $p=1.00$. However, α -band change ratios significantly differ from elicited change ratios of β -band activity (M= -.78 %, SD = 29.5) under anterior alpha tACS stimulation, corresponding to an augmentation of α spectral power compared to a decrease of β spectral power, with a mean difference of 23.18 %, $p < .001$. Similar differences in change ratios between β -band and σ -band following anterior alpha tACS stimulation also reached statistical significance, corresponding to an augmentation of σ spectral power compared to a decrease of β spectral power, with a mean difference of 20.98 %, $p < .001$ (See Figure 6).

Posterior α -tACS vs σ -tACS

A repeated measures linear mixed effect (LME) model was conducted to investigate the effects of IAP (individual alpha peak) tACS stimulation versus ITP (individual theta peak) tACS stimulation on α -band power with EEG electrodes pooled over anterior versus posterior regions. The Stimulation * Pool interaction on elicited change ratios of alpha power did not reach statistical significance, $F(1, 257) = 0.813, p = 0.368$. However, the main effect of Stimulation (IAP vs ITP tACS) on elicited change ratios of α -power reached statistical significance $F(1, 257) = 4.36, p = .05$. Change ratios of α -power was significantly higher, corresponding to a greater increase of α -power in the IAP tACS stimulation condition (M=31.29 %, SD= 42.17)

relative to the ITP tACS stimulation condition ($M=21.39\%$, $SD=48.73$), independently of regions of recordings, with a mean difference of 9.28% (See Figure 5).

In addition, we conducted another repeated measures linear mixed effect (LME) model to investigate whether posterior alpha tACS stimulation differently impacted posterior and anterior brain regions across frequency bands of interest. We found a statistically significant Pool* Frequency bands interaction on spectral power change ratios $F(2, 395) = 4.38$, $p = .013$. None of the frequency bands showed statistically significant difference in recorded change ratios power between posterior and anterior pools; [Beta, $p = 0.28$; Alpha, $p = 1.00$; and theta, $p = 1.00$]. Furthermore, contrast analyses revealed no significant statistical difference in spectral power change ratio between frequency bands recorded from the anterior electrode pool [alpha-beta, $p = 0.075$; alpha-theta, $p = 1.00$; beta-theta, $p = 0.09$]. However, change ratios for α -band recorded over posterior electrodes were significantly greater ($M=38.20\%$, $SD=56.00$), corresponding to a greater increase of α -power compared to both change ratios for β -band [$M=-2.19$, $SD=26.56$], which showed a decrease in spectral power, for a mean difference of 40.39% , $p < .001$], and for σ -band [$M=17.7\%$, $SD=44.50$], which showed a lower increase of σ -power, for a mean difference of 20.50% , $p = .003$]. Finally, posterior change ratios for σ -band were significantly greater relative to β -band, for a mean difference of 19.89% , $p < .001$ (see Figure 7).

Comparison across IAP tACS montages on alpha power increase

A repeated measures linear mixed effect (LME) model was conducted to compare the effects of the anterior IAP tACS stimulation condition versus those elicited by the posterior IAP tACS stimulation condition on alpha power modulation with respect to anterior, central and posterior pooled electrode sites. No significant interaction between Stimulation (anterior tACS versus posterior tACS) and Pool (anterior, central, posterior) was found, although main effects of Pool reached statistical significance, $F(2, 1175) = 12.37$, $p < .001$. All three regions showed an increase in spectral power. Further contrast analyses showed that alpha power recorded from posterior electrodes ($M=37.0$, $SD=56.9$) was significantly greater than that recorded from anterior electrodes ($M=27.2$, $SD=43.8$), $p = .001$, and from central electrodes ($M=24.2$, $SD=$

37.9), $p < .001$, independently of IAP tACS montages. No statistical difference was found between anterior and central electrodes on alpha power ($p = 0.86$).

Power change ratios over time

A repeated measures linear mixed effect (LME) model was conducted to compare the effects of anterior IAP tACS stimulation versus posterior IAP tACS stimulation on α -band power over time (post 60 min and post 120 min). The Stimulation * Time interaction on alpha power reached statistical significance, $p = 0.004$. Post Hoc tests revealed several differences in power change ratios when comparing immediate post-tACS measurements with 60-minute 120-minutes post-tACS measurements. For the anterior IAP tACS stimulation condition, change ratios corresponding to an increase of alpha power at 60 min ($M=26.2$, $SD= 50.8$) post-tACS were not statistically different relative to immediate post-tACS change ratios ($M=32.5$, $SD= 50.0$), $p=0.17$. However, change ratios at 120 min ($M=16.5$, $SD= 55.5$) post-tACS were significantly lower (lower increase) relative to immediate post-tACS change ratios, $p < .001$. For posterior IAP tACS, the 60-min post-tACS change ratios ($M=15.7$, $SD= 36.3$) were significantly lower (lower increase) than immediate post-tACS change ratios ($M=27.9$, $SD= 46.4$), $p < .001$. Similarly, the 120-min post-tACS change ratios ($M=17.7$, $SD= 50.3$) were also significantly lower (lower increase) than immediate post-tACS change ratios, $p < .001$ (see Figure 3).

Discussion

This study sought to characterize the contribution of important tACS stimulation parameters in inducing alpha power modulation effects. More specifically, the impact of stimulation intensity, site and frequency that are highly heterogeneous in practice, was investigated via 3 active tACS conditions and one SHAM stimulation condition. This initiative stems from the recognized needs to standardize practice in neurostimulation research so as to improve replicability and optimize intervention response. While previous tACS studies contrasted current density, stimulation duration, electrode size and montage parameters, the current study tested the impact of higher stimulation intensities using wide circular tACS electrodes on modulation of alpha band activity. To this end, we first contrasted tACS response to individual alpha peak frequency over two different stimulation sites (anterior vs posterior). We also set tACS stimulation intensity according to an incremental unpleasantness score, with

a maximal value set at 6 mA, as opposed to using photic threshold cutoffs. In addition, tACS stimulation effects at IAP (alpha) frequency were contrasted with tACS set at another adjacent endogenous frequency (theta) when positioned over parieto-occipital brain areas, a cortical region where alpha oscillations, not theta oscillations, are thought to originate. Moreover, we contrasted alpha tACS stimulation over both anterior and posterior brain regions to a SHAM control condition. Finally, alpha tACS stimulation effects were not only measured on alpha oscillations, but also on adjacent theta and beta frequency bands to assess the specificity of IAP tACS effects. We also replicated previous demonstrations that 20-minute IAP tACS administration can effectively increase offline measurements of endogenous alpha activity (Helfrich et al., 2014; Kasten et al., 2016; Neuling et al., 2013b; Zaehle et al., 2010).

In this within-subject study design, we found that only the posterior IAP tACS montage allowed significant alpha power changes over both anterior and posterior cortical sites, thus suggesting superiority of IAP tACS montage applied near alpha generators. Indeed, relative to the SHAM condition, anterior IAP tACS stimulation induced alpha power change ratios over the posterior electrode pool, but not over anterior electrodes near the tACS montage. Given that alpha activity originates and dominates over occipito-parietal brain areas (Erol Başar, 2012a; Helfrich et al., 2014; Vincenzo Romei, Brodbeck, et al., 2008; Schürmann et Başar, 2001), the latter findings extend current knowledge on alpha tACS effects as it shows that: 1) significant tACS stimulation effects can be observed at a distant brain region from tACS stimulator position; and 2) whether positioned over anterior or posterior brain regions, IAP tACS stimulation induces greatest alpha power change ratios in brain regions where alpha activity dominates.

Additionally, we compared anterior and posterior IAP tACS montages on alpha power between pooled electrodes from three brain regions. Under either anterior or posterior IAP tACS montages, posterior alpha power change ratios were greater relative to both anterior and central pooled electrodes, therefore reaffirming the efficacy of alpha tACS stimulation at increasing alpha power from distance and preferably close to alpha generators.

Moreover, our results show that the posterior IAP tACS montage selectively accentuated power in the alpha band. In contrast, anterior application of tACS at stimulation frequency adjusted to one's individual alpha peak showed analogous power increase for alpha and theta bands, which both differed significantly from that of the beta band. Moreover, these anterior IAP tACS effects

were not specific to EEG recording sites as they were found over both anterior and posterior pooled electrode sites. In sharp contrast, response to posterior alpha-tACS was specific to alpha oscillations and significantly greater over posterior recording electrodes. Taken together, these findings suggest that alpha off-line measurements correspond to alpha after-effects resulting from spike-timing dependent plasticity (STDP). Optimal as well as specific IAP tACS stimulation effects were generated when stimulating near alpha generators, where alpha activity is also known to dominate. Future studies should investigate whether specific neuroplastic effects would also be found near generators when stimulating at theta or beta frequency.

Another important finding from this study is that the posterior IAP tACS montage induced significantly greater alpha activity relative to the ITP tACS montage. This finding provides evidence that when applied near alpha generators, tACS stimulation within the alpha frequency band significantly benefited plasticity within alpha rhythm relative to tACS stimulation outside alpha frequency. In non-invasive brain stimulation research, the cortical site of stimulation is a central parameter (Dmochowski, Datta, Bikson, Su et Parra, 2011; Dmochowski, Koessler, Norcia, Bikson et Parra, 2017) often selected by investigators in order to modulate underlying neuronal networks and function (Feurra et al., 2011; Mehta et al., 2015; Neuling et al., 2013b; Vosskuhl et al., 2016). Interestingly, neighbouring frequency bands each contributing to a given neuronal network can behave in two different ways. On the one hand, frequency bands can be associated with a divergent brain state and therefore compete with one another. On the other hand, frequency bands may coexist within shared or different networks leading to mutual synergy and influence (Buzsáki et Draguhn, 2004; Csicsvari et al., 2003; A. K. Engel et al., 2001; Helfrich, Herrmann, Engel et Schneider, 2016; W. Klimesch, 1999). Mutual and/or competing interaction among frequency bands from a neuronal network can help explain the intricate effects of tACS stimulation at a given frequency on brain oscillations of varying frequencies. To add to the complexity of neuronal connectivity, oscillations at a given frequency are recorded from various neuronal networks throughout the brain and contribute to distinct brain functions. In particular, posterior alpha, in awake at-rest individuals, is associated with brain functions – namely visual system functions, visual attention and perception, gating and information processing (Bazanov et Vernon, 2014; Hari et Puce, 2017; W. Klimesch, 1999; Wolfgang Klimesch, 2012; Palva et Palva, 2007)– that are distinct from those associated with

anterior alpha activity – namely top-down control regulation in perception and attention (Lange, Oostenveld et Fries, 2013; Misselhorn, Frieze et Engel, 2019; Vincenzo Romei, Brodbeck, et al., 2008; Schürmann et Başar, 2001; Thut et al., 2012). In light of these differences, it is unanticipated for anterior IAP tACS to induce greater increase of alpha power over posterior regions of the brain. These results could therefore evoke the extensive connectivity between posterior and anterior neuronal networks, especially those originating from the visual system, which is by far the dominant human sense (Parks et Madden, 2013; Thomas Yeo et al., 2011; Vossel, Geng et Fink, 2014). In this study, the known, overwhelming dominance of alpha power at parieto-occipital cortical areas relative to other frequency bands could at least in part explain why IAP tACS stimulation administered over the corresponding cortical region enhanced endogenous alpha activity significantly more than ITP tACS stimulation (Lange et al., 2013; Vincenzo Romei, Brodbeck, et al., 2008; Vincenzo Romei, Rihs, Brodbeck et Thut, 2008).

Secondary analyses show that stimulation site influences long term aftereffects of alpha tACS stimulation. Contrary to previous results from Kasten et al. (2016), posterior IAP tACS stimulation showed no sustained aftereffects on alpha power when measured either at 60 or 120 minutes post-tACS. In sharp contrast, however, anterior IAP tACS effects on alpha power were maintained at 60 minutes following tACS, an effect that was no longer observed at the 120-minute EEG recording. Adding the dimension of site localization to the study offers preliminary comparison and potential key explanation to reported tACS aftereffects (Kasten et al., 2016; Neuling et al., 2013a; Strüber et al., 2015) in addition to highlighting the importance of adequately accounting for stimulation sites in future tACS protocols.

Finally, our novel approach in setting tACS stimulation intensity, based on an established visual analogue scale of unpleasantness, (Boitor et al., 2016; Hawker et al., 2011; M. P. Jensen et al., 2003) aimed to stimulate at intensities above photic thresholds or typical maximal 2 mA. Our findings and participants' self-reports indicated that tACS stimulation was very well tolerated and successfully applied at much greater intensities for the majority of study participants. Dan and Poo (2006) conducted a stimulation study on rats showing that low alternating current stimulation intensity only modulated spike timing. At higher intensities, alternating current stimulation was found to also modulate spiking rates (Dan et Poo, 2006). Given that tissue resistivity in animal models are analogous to those of humans (Andrea Antal et Herrmann,

2016), the demonstration that low-intensity transcranial electrical stimulation is subjected to extensive dispersion through tissue and skull has cast serious doubt on the effectiveness of tACS effects in modulating cortical activity (Voroslakos et al., 2018). Accordingly, recent papers by Tavakoli and Yun (2017) and Lee et al. (2017), presented current density modelling data associated with TES. As intensity is directly correlated to current density, it is of interest to investigate the effects on neural activity when modulating at higher intensity. (Lee et al., 2017; Tavakoli et Yun, 2017). In addition, this research stems from previous studies reporting non-linear effects of tDCS intensity on brain activity (Batsikadze, Moliadze, Paulus, Kuo et Nitsche, 2013; Foerster et al., 2013). In light of these findings coupled with the high tolerability of tACS stimulation at intensities near 6 mA in most participants (maximal intensity allowed), future studies contrasting the impact of high versus low-intensity tACS are needed.

One downside of stimulating at higher stimulation intensities, particularly in a within-subject study design, is that subject's blindness to the SHAM condition was not possible. Although we fully acknowledge that this may have potentially introduced a certain bias, one can question whether a perfect sham condition, obtained with the progressive interruption of current flows, can be achieved with any TES techniques. As reported in many previous studies, dermic sensitivity thresholds to TES are attained even at very low intensities (Helfrich et al., 2014; Kasten et al., 2016; Neuling et al., 2013a; Neuling, Rach, Wagner, Wolters et Herrmann, 2012; Tino, Stefan et Christoph, 11; Vossen et al., 2015; Zaehle et al., 2010), such that participants will typically notice current interruption. Another limitation to our study regarded materials, specifically the tACS electrodes. Our electrodes dimensions covered larger as opposed to focal surfaces, which is known to reduce spatial focality of stimulated brain regions (Dmochowski et al., 2011). Another commonly reported issue with tACS neuromodulation paradigms is that the induction of phosphenes could potentially amplify alpha activity (Christoph S. Herrmann, Rach, Neuling et Strüber, 2013b; Kanai et al., 2010; Vincenzo Romei, Brodbeck, et al., 2008; Schwiedrzik, 2009). Furthermore, a recent paper by Asamoah et al. (2019) suggested that tACS administration induces transcutaneous stimulation via peripheral nerves as opposed to stimulating cortical neurons. The rhythmic modulation of peripheral nerves was in turn proposed to drive rhythmically cortical neurons. Although this represents an intriguing alternative explanation of tACS action mechanisms, further studies need to address the matter (Asamoah,

Khatoun et Laughlin, 2019). Phosphenes are more common when the tACS montage is positioned over fronto-central areas relative to occipito-parietal areas (Schutter et Hortensius, 2010). However, the retinal or cortical origins of phosphenes were unlikely to have influenced current study findings as EEG data were acquired offline, therefore greatly diminishing the potential influence of transient phosphenes on measured activity. Finally, our study design included 2 blocks of tACS stimulation within the same day, when a more conservative approach would have suggested to wait a few days between tACS stimulation conditions. However, given results from several studies reporting tACS aftereffects lasting up to a maximum of 70 minutes (Kasten et al., 2016; Neuling et al., 2013a; Strüber et al., 2015), our study design included three control steps: 1) we made sure to include a rest period of at least 3 hours between tACS sessions; 2) we monitored tACS aftereffects / return-to-baseline alpha power levels with 5-minute resting EEG recordings every hour; and 3) tACS conditions were counterbalanced across participants.

Finally, it is to note that psychomotor vigilance task performance during tACS stimulation is likely to have facilitated alpha modulation via a state-dependent effect. This notion is in keeping with previous demonstrations that attention and preparedness for external input required to perform the vigilance task is known to increase alpha band activity as a result of increasing information processing demand during tACS stimulation (Jann, Koenig, Dierks, Boesch et Federspiel, 2010) (Mierau et al., 2017).

Conclusion

Our study provide additional evidence on the contribution of key stimulation modality parameters that are subject to heterogeneous practices among tACS design studies, in order to improve tACs modulation of alpha power. The two-to-threefold increase of tACS stimulation intensity was well tolerated and validated the use of stimulation intensity above phosphene threshold or > 2 mA in alpha tACS stimulation protocols. Stimulation frequency set according to IAP was also shown to efficiently modulate alpha activity at distant brain sites, particularly those near alpha generators. Moreover, the modulating effect of posterior IAP tACS was found to selectively increase alpha power compared to adjacent frequency bands. Modulation of brain oscillations via tACS off-line synaptic plasticity mechanisms holds great therapeutic potential, especially in light of its flexibility of use from different brain sites.

Figures

Figure 1. Set intensities (mA) for all 3 active tACS blocks

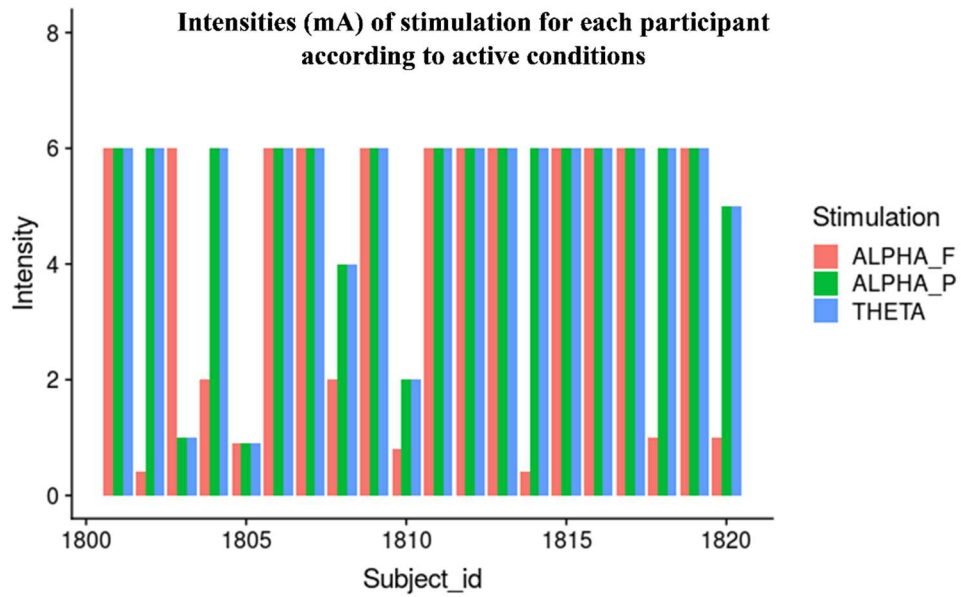


Figure.1 Each participant's intensity (mA) of stimulation, according to the 3 active conditions: anterior IAP tACS (ALPHA_F), posterior IAP tACS (ALPHA_P) and posterior ITP tACS (THETA). For the majority of participants intensities reach 6 mA.

Figure 2. EEG-tACS montages

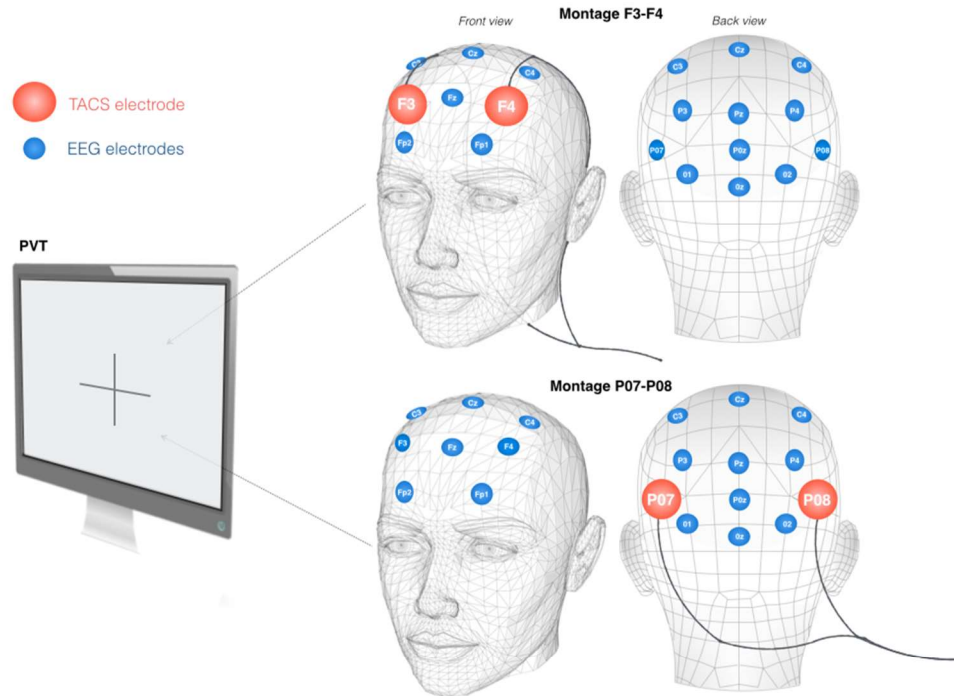


Figure 2. Two different tACS montages were used for the protocol. EEG recordings took place before and after tACS. **A.** Day one included two sessions of tACS stimulation delivered over F3F4 (EEG International System, 10-20) with either adjusted frequency to Individual Alpha Peak (IAP) or SHAM. **B.** Day two included two sessions of tACS delivered over PO7PO8 (EEG International System, 10-10) with either adjusted frequency to Individual Alpha Peak (IAP) or Individual Theta Peak (ITP). **C.** Participants underwent a psychomotor vigilance task (PVT) on a computer during the 20-minute tACS.

Figure 3. Description of tACS stimulation protocol

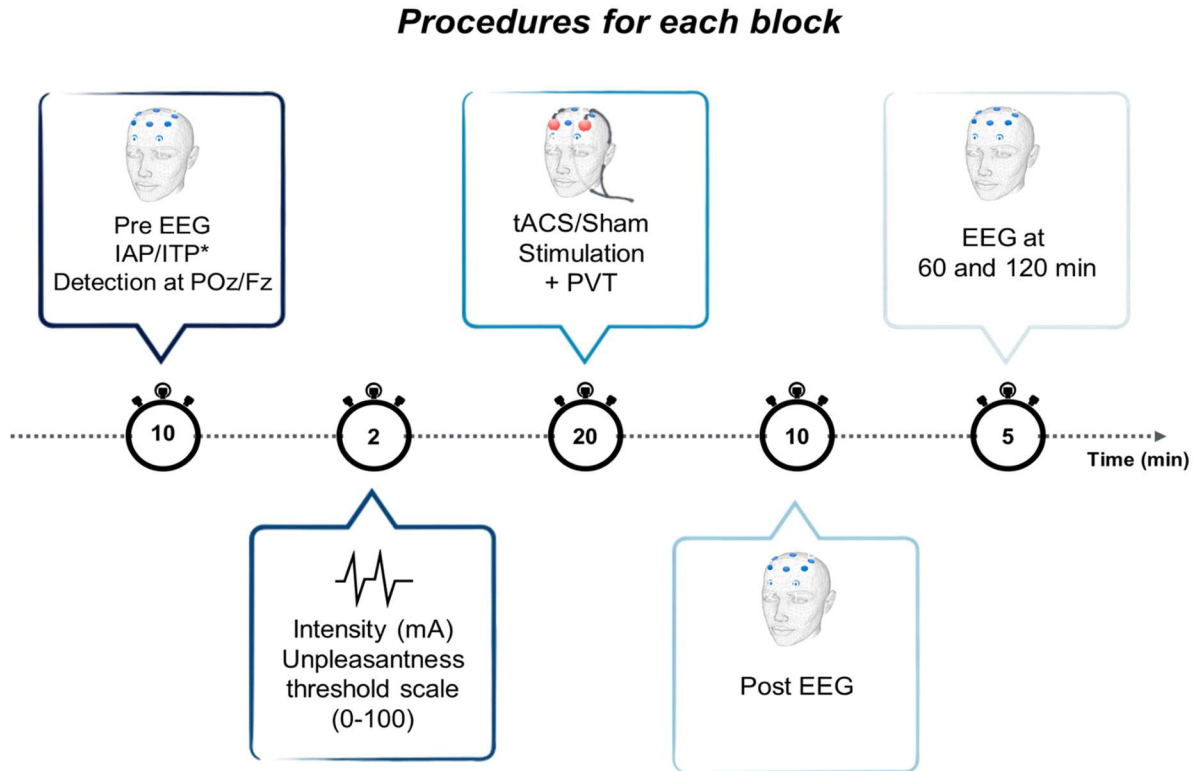


Figure 3. Overview of the protocol. Ten-minute at-rest EEG recordings were conducted before and after 20-minute tACS sessions to assess IAP or ITP induced effects on alpha activity. Intensity was set according to VAS (0-100) and remained within comfort levels. Following tACS, 5-minute at-rest EEG recordings were collected at 60 minutes and 120 post stimulation.

Figure 4. F3F4 : Ratio of change (%) according to Stimulation and Pool

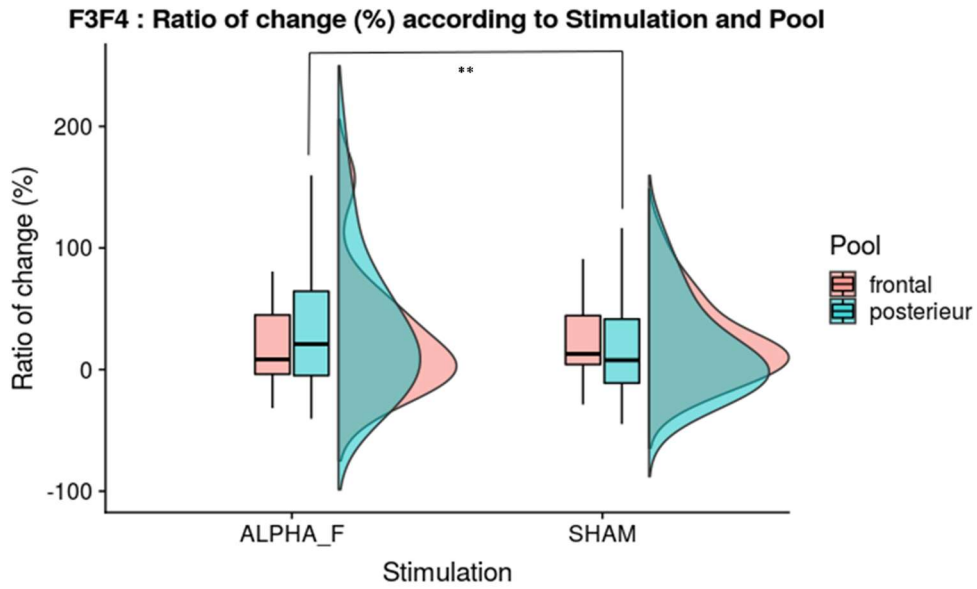


Figure 4. Significant greater change ratio in alpha power between anterior IAP tACS and SHAM, according to brain regions of EEG recording.

Figure 5. PO7PO8 : Ratio of change (%) according to Stimulation and Pool

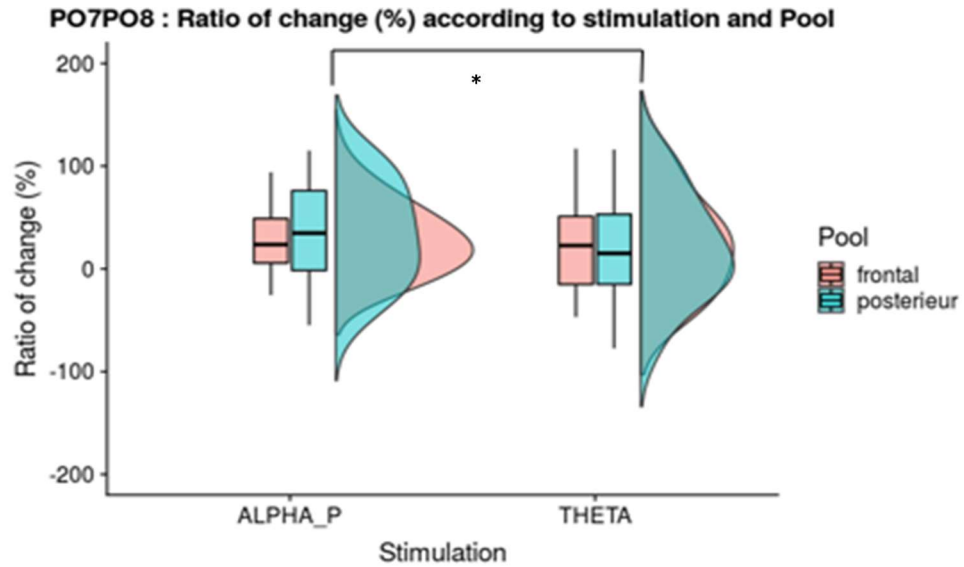


Figure 5. Significant greater change ratio in alpha power between posterior IAP tACS and posterior Theta (ITP) tACS, according to brain regions of EEG recording.

Figure 6. F3F4 : Ratio of change (%) according to Pool and Frequency bands

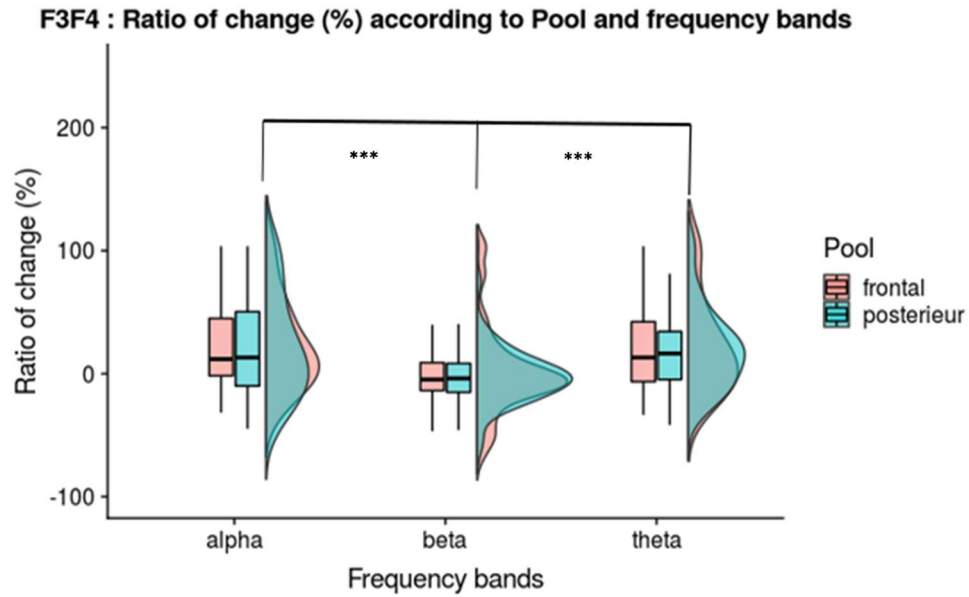


Figure 6. Significant alpha power and theta power increase compared to beta power for anterior IAP tACS. No significant difference between alpha and theta was observed.

Figure 7. PO7PO8 : Ratio of change (%) according to Pool and Frequency bands

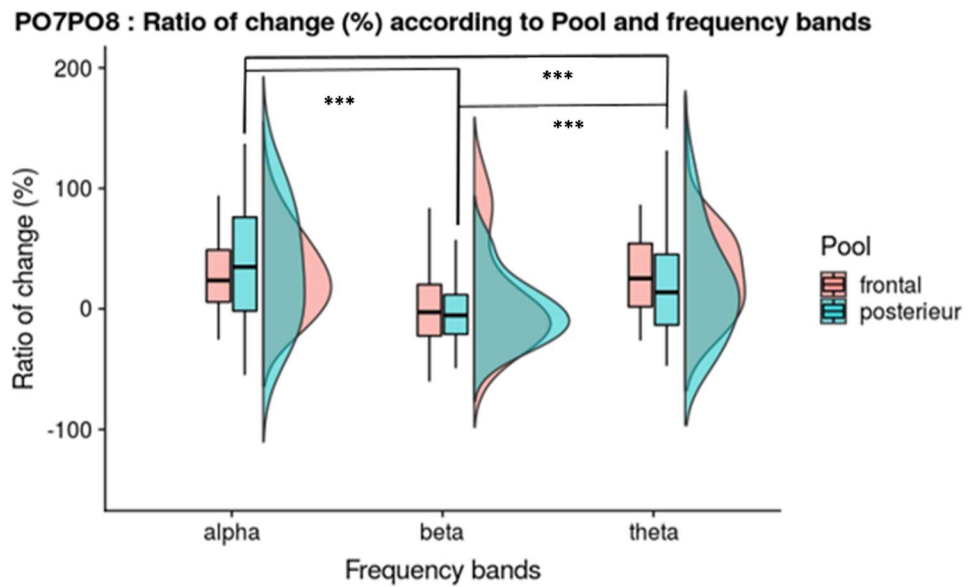


Figure 7. Over posterior electrodes, change ratios for alpha power were significantly greater than the other frequency bands. Change ratio for theta power was significantly great than beta's as well.

Discussion

Mécanismes des méthodes

Pour les deux types de stimulation électrique transcrânienne (SET), la mécanique se rapporte à une modification du potentiel de repos du voltage membranaire. Dans le cas de la tDCS, l'application de stimulation par le biais d'une anode permet d'améliorer les taux de décharges neuronales (dépoliarisation), alors que pour la cathode, une réduction de cette fréquence d'occurrence en résulte (hyperpolarisation) (Andrea Antal et Herrmann, 2016; Creutzfeldt, Fromm et Kapp, 1962). L'application standard des électrodes est de positionner l'électrode qui est active sur la région d'intérêt, alors que l'électrode de référence est généralement installée sur le côté opposé, correspondant à la région homologue. De cette façon, un circuit électrique est induit sur le scalp, voyageant de l'anode vers la cathode, soit de la charge positive à la charge négative (Nitsche et Paulus, 2000; Tremblay et al., 2014). Ces effets divergents de modulation de l'excitabilité corticale reposeraient sur un principe de régulation, à la hausse pour l'anode ou à la baisse pour la cathode, du potentiel de repos de la tension membranaire des neurones (Andrea Antal et Herrmann, 2016; Stagg et al., 2018). Ceci s'expliquerait par le principe qu'une stimulation anodale exerce un rôle inhibiteur sur le GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central chez l'Homme, alors que pour la stimulation cathodale, il s'agirait d'une inhibition du glutamate qui exerce un rôle excitateur (Jaušovec et Pahor, 2017; Stagg et al., 2009). L'influence de cette technique ne se limiterait pas uniquement à ces inhibitions respectives, mais également en des modifications prolongées d'ordre neurochimique modulant la fonction neuronale (Jaušovec et Pahor, 2017, p. 4; Nitsche et al., 2003; Rango et al., 2008).

Il est important de considérer que la polarisation diffère en fonction des sites des neurones visés par le courant, laquelle s'avère donc, en quelque sorte, compartimentée (Andrea Antal et Herrmann, 2016; Rahman et al., 2013). En effet, alors que la stimulation tDCS peut être dépoliarisante pour le corps cellulaire du neurone responsable du contrôle de la génération des potentiels d'action, cette même stimulation tDCS s'avère plutôt hyperpolarisante au niveau des dendrites. Cette polarisation du corps cellulaire serait à la source des effets simultanément observés pendant la stimulation tDCS et tACS. Là où les effets de la tACS se différencient de

ceux de la tDCS serait en ce qui a trait à la polarisation qui survient au niveau des dendrites, sachant que les oscillations cérébrales peuvent orchestrer le traitement des neurones en présence d'entrées synaptiques opposées (Andrea Antal et Herrmann, 2016).

La tDCS rayonne particulièrement parmi les méthodes NIBS en ce qui a trait à son potentiel d'applicabilité thérapeutique principalement axé sur certaines fonctions cognitives et motrices (Foerster et al., 2013; Jaušovec et Pahor, 2017, p. 4; Kadosh, 2015; Stagg et al., 2018). Cependant, plusieurs études réalisées au cours des dernières années ont remis en question les effets escomptés par la tDCS (Batsikadze et al., 2013; Jacobson, Koslowsky et Lavidor, 2012; Kadosh, 2015; Tremblay et al., 2014). La stimulation avec anode engendrerait une influence excitatrice lors de la réalisation de tâches cognitives ou perceptuelles, ainsi que pendant des tâches motrices. Cependant, l'inhibition cathodale se limiterait à des effets obtenus qu'en condition de stimulation motrice (Jacobson et al., 2012; Jaušovec et Pahor, 2017, p. 4). Il apparaît donc plutôt judicieux de demeurer prudent tant aux niveaux des effets neurobiologiques induits par la technique que pour le choix des paramètres de stimulation (Batsikadze et al., 2013; Tremblay et al., 2014). Plusieurs facteurs doivent être pris en compte et l'importante hétérogénéité des paramètres de stimulation témoigne d'un enjeu qui se transpose à l'heure actuelle à chacune des techniques NIBS. En effet, la taille des électrodes, leur nombre, les montages, les durées de stimulation ainsi que les intensités comportent un enjeu partagé avec ceux présentés pour la tACS.

Le mécanisme d'action de la tACS permettant la modulation des oscillations cérébrales diffère grandement de la tDCS de par son courant alternatif. Celui-ci prend origine par l'alternance de polarité des électrodes qui jouent chacune le rôle d'anode et de cathode. En effet, lors de la passation d'un demi-cycle d'oscillation tACS, une électrode sert d'anode alors que l'autre sert de cathode. Cela mène à des augmentations et des diminutions d'intensité de courant laissant place à une dynamique sinusoïdale, par le renversement des rôles des électrodes lors de la complétion de l'autre demi-cycle (A. Antal et al., 2017; Andrea Antal et Herrmann, 2016; Tavakoli et Yun, 2017). De cette façon, l'administration de la tACS générerait une influence à la hausse ou à la baisse sur le taux de décharge des cellules neuronales inhibitrices et excitatrices en fonction de la phase du courant alternatif. De cela en résulte un patron oscillatoire qui, cependant, n'exercerait pas de modification sur la moyenne des taux de décharges déployée sur

une longue période de temps (Christoph S. Herrmann et al., 2013b; Reato, Rahman, Bikson et Parra, 2010). Cette influence de polarités alternantes lorsque appliquées à la fréquence des oscillations endogènes visées se limiterait donc qu'à la temporalité d'occurrence des potentiels d'action (Christoph S. Herrmann et al., 2013a; Izhikevich, 2003; Reato et al., 2010). De plus, Fröhlich et McCormick (2010) ont mené des travaux permettant de démontrer que des changements de voltages transitoires abrupts engendraient de plus fortes décharges neuronales qu'une variation de voltage lente transitoire. L'obtention de ces résultats leur a permis de conclure que bien que le niveau absolu du voltage soit déterminant sur le taux de décharges neuronales, les dynamiques temporelles associées aux changements de voltages sont elles aussi cruciales (Fröhlich et McCormick, 2010; Christoph S. Herrmann et al., 2013a). L'intensité est un paramètre d'intérêt dans l'administration de la tACS. Bien que les travaux présentés dans ce mémoire impliquent des intensités bien plus élevées que celles généralement rapportées dans les études du domaine, il n'est pas sans dire que ceux-ci constituent une preuve de causalité entre l'augmentation de l'intensité et l'augmentation de la puissance spectrale alpha. Effectivement, des travaux s'intéressant à cet enjeu ont soulevé que des changements d'excitabilité corticale ne seraient pas linéairement liés à l'intensité de la tACS (Christoph S. Herrmann et al., 2013a; Moliadze, Atalay, Antal et Paulus, 2012). Bien que la région d'intérêt puisse être un facteur à considérer dans l'effet encouru par l'intensité administrée, les travaux de Moliadze et al. (2012) ont tout de même démontré des effets partiellement non rectilignes sur l'excitabilité corticale en fonction de l'augmentation de l'intensité. Cela constitue une avenue pertinente à explorer malgré le fait que la stimulation ait été réalisée sur le cortex moteur primaire. À très faible intensité de stimulation, correspondant à 0.2 mA, une inhibition corticale, se traduisant par une augmentation du seuil moteur, était obtenue. Un patron inverse a été observé à 1 mA, c'est-à-dire que la stimulation entraîna une diminution du seuil moteur, résultat d'une excitation. Cependant, ce qui dérogea d'un patron linéaire furent les résultats des intensités intermédiaires de 0.6 à 0.8 mA qui n'induisirent aucun effet sur le seuil moteur. Les auteurs présentèrent ces résultats comme une plus grande sensibilité des cellules inhibitrices à la stimulation électrique, donc qu'une faible intensité soit suffisante à les activer. En contrepartie, les cellules neuronales excitatrices témoigneraient de plus hauts seuils d'activation nécessitant de plus importantes intensités de courant afin d'induire une activation. Bien que les cellules inhibitrices soient déjà stimulées à de faibles intensités, l'excitation résultante d'une

stimulation à 1mA découlerait d'une plus grande mobilisation des cellules excitatrices comparativement aux cellules inhibitrices. Ce principe justifierait également le fait qu'à intensités intermédiaires, l'absence d'effet soit l'objet d'un équilibre dû à l'annulation mutuelle des effets excitateurs et inhibiteurs (Christoph S. Herrmann et al., 2013a; Moliadze et al., 2012). Ces résultats bien intéressants laissent tout de même place à l'hypothèse qu'au-delà d'une certaine intensité, le patron obtenu avec 1 mA persiste, ce qui s'avérerait cohérent avec les résultats présentés dans ce mémoire. Il en demeure pas moins qu'un approfondissement des connaissances s'avère essentiel. À cet effet, les travaux de Batsikadze et al. (2013), bien que testant ce principe jusqu'à des intensités de 2 mA via la tDCS, ont présenté des résultats suggérant que l'augmentation de l'intensité n'est pas nécessairement corrélée à une plus grande efficacité de stimulation, mais pourrait plutôt mener à un changement directionnel des modifications de l'excitabilité des neurones ciblés (Batsikadze et al., 2013).

Les effets simultanés versus les effets persistants post tACS

Ces particularités propres à la tACS sont associées à deux phénomènes reconnus dans la littérature : les mécanismes d'entraînement et de plasticité. Il est de notre avis que ces mécanismes ne devraient pas être perçus comme des compétiteurs, mais plutôt chacun comme étant associé à des phénomènes singuliers. En effet, l'entraînement qui découle de l'administration du courant sinusoïdal sur le scalp, se rapportant aux effets simultanés de modulation, est à l'origine de l'augmentation des mécanismes d'efficacité synaptique, lesquels sont à la source d'augmentation durable de la puissance spectrale secondaire à la tACS (Vossen et al., 2015; Zaehle et al., 2010). Vossen et al. (2015) ont investigué les effets persistants au-delà du retrait de la stimulation tACS. En plus de comparer les protocoles bien connus de stimulation tACS en continu, ces derniers ont approfondi les travaux de Zaehle et al. (2010) et défier la théorie d'entraînement se limitant uniquement à la tACS administrée de façon synchrone. Le protocole proposé de stimulation intermittent leur a permis d'obtenir des résultats concluants selon lesquels l'hyperpolarisation ainsi que la dépolarisation périodique de la membrane neuronale induite par l'entraînement simultané de la tACS mènent à des effets plastiques synaptiques dans le temps. Cette plasticité synaptique serait à l'origine de changements subtils et spécifiques au niveau de la fréquence de l'activité oscillatoire. La théorie proposée dans cette étude suggère également qu'une stimulation des cellules neuronales ajustée

légèrement en-deçà de la fréquence IAP induirait un renforcement synaptique. Cet effet, quant à lui, pourrait se voir affaibli advenant une fréquence de stimulation légèrement supérieure à l'IAP (Vossen et al., 2015; Zaehle et al., 2010).

La combinaison des techniques : optimisation potentielle

L'enjeu principal entourant l'utilisation des techniques SET est la modulation de l'activité des neurones corticaux chez l'humain, malgré l'administration non invasive et indolore d'un faible courant de façon extra-crânienne, qui permettrait de modifier les fonctions cognitives, entre autres. Toutefois, des études ont invoqué la faible intensité du courant induit à la surface du scalp, pour expliquer la courte durée des effets escomptés (Tavakoli et Yun, 2017; Voroslakos et al., 2018) (Fröhlich et McCormick, 2010; Kasten et al., 2016; Neuling et al., 2013a). En proposant une nette augmentation de l'intensité de stimulation, laquelle s'est avérée bien tolérée par l'ensemble des sujets, ce projet justifie le développement de protocoles de stimulation chapeautés par des méthodes de modélisation computationnelles visant à mesurer l'effet de la densité du courant en fonction de l'intensité de stimulation. Cet avancement des connaissances s'avérerait un apport important au domaine considérant l'effet persistant au-delà de 60 minutes du protocole haute intensité de stimulation alpha tACS, obtenu dans la présente étude.

Bien que la tACS soit invariablement comparée à sa consœur aînée tDCS, la récente démonstration de l'effet augmenté obtenu en combinant ces deux techniques et leurs mécanismes d'action respectifs revêt un potentiel fort intéressant. En effet, l'effet d'augmentation de l'excitabilité corticale généré par la tDCS insérée immédiatement avant les séances de stimulation tACS pourrait faciliter la modulation oscillatoire subséquente. Effectivement, une étude présente une modulation de l'excitabilité du cortex visuel par la combinaison de la tDCS avec la rTMS par exemple (Lang et al., 2007), alors qu'une autre étude combine la tACS avec la TMS dans le but de moduler l'excitabilité cortico-spinale (Raco, Bauer, Tharsan et Gharabaghi, 2016).

Limites

La maturation et l'évolution de l'activité alpha

La maturation du cerveau humain de l'enfant jusqu'à l'âge adulte laisse place à une augmentation d'amplitude de l'onde cérébrale alpha. Par la suite, avec le vieillissement, l'activité alpha qui prédominait en postérieur dans le cerveau plus jeune, migre vers les aires frontales (Erol Başar, 2012a; Bullock et Basar, 1988). Il est suggéré que le développement des processus de traitement cognitif et de l'expérience sémantique qui résultent de l'avancement en âge sous-tendent l'accroissement de l'activité alpha frontale dans l'âge (Erol Başar, 2012a).

De ce fait, une certaine lacune de notre projet de recherche est qu'il a été réalisé exclusivement auprès de participants adultes dans la vingtaine. Conséquemment, nos résultats ne sont pas généralisables à l'ensemble de la population. À la lumière de nos résultats, il serait tout indiqué dans une étude ultérieure de soumettre des personnes plus âgées à notre protocole expérimental afin de tester l'effet modérateur de l'antériorisation de l'activité alpha dans l'âge. L'ajout d'une telle condition expérimentale nous permettrait d'approfondir notre compréhension des mécanismes d'action de la tACS, notamment en ce qui a trait au rôle des réseaux neuronaux sur la propagation de l'activité oscillatoire.

Passation de deux conditions par jour

Deux facteurs importants sont à considérer dans notre choix d'avoir administré deux conditions tACS au cours d'une même journée. D'une part, la fatigue est reconnue comme ayant une influence réductrice sur l'activité oscillatoire alpha (Craig, Tran, Wijesuriya, & Nguyen, 2012; Tanaka, 2015). Il n'est pas impossible que le fait d'être soumis à deux blocs expérimentaux d'environ une heure impliquant une tâche de vigilance psychomotrice, ainsi que de plusieurs périodes d'acquisition EEG, où le participant doit rester calme et statique, sans s'endormir, puisse générer un état s'apparentant à de la fatigue/somnolence. Afin de pallier l'insertion de cette variable indésirable, les quatre conditions tACS étaient contrebalancées à travers les journées et les participants. D'autre part, bien que les effets tACS s'estompent dans les quelques minutes suivant la stimulation dans la majorité des études, une étude récente montrait des effets qui persistaient jusqu'à 70 minutes post tACS (Helfrich et al., 2014; Kasten

et al., 2016; Neuling et al., 2013b; Tino et al., 11; Vossen et al., 2015; Zaehle et al., 2010). L'insertion d'une fenêtre de repos de trois heures entre les deux blocs réalisés dans la même journée surpassait ainsi largement la durabilité rapportée des effets de la tACS. De plus, une certaine incertitude persiste à ce jour quant aux réels effets des méthodes de stimulation non invasives dans le temps, que ce soit sur plusieurs jours ou encore quelques heures. Il était donc justifiable d'en faire l'essai, en ponctuant toutefois le protocole expérimental de courtes séances d'acquisition EEG, au repos, à chaque heure suivant les périodes de tACS.

Le choix de devis intra-sujet

Les études quantitatives comparant des conditions expérimentales données adhèrent généralement à l'un de deux types de devis, soit intra-sujet ou inter-sujet. Pour le devis intra-sujet, chaque participant subit chaque condition expérimentale, générant ainsi des mesures répétées. Le choix d'un devis intra-sujet comporte plusieurs avantages, incluant notamment une plus grande puissance statistique, laquelle réduit la taille de l'échantillon requise. Ceci s'explique par la différence au niveau de la proportion de la variance de chaque condition de l'erreur de variance. En effet, la variance attribuable aux différences individuelles est traitée séparément de l'erreur de variance, réduisant le bruit généralement associé aux différences entre les participants. De ce fait, les données sont plus nettes à l'analyse et les effets significatifs, clarifiés (« The Power Advantage of Within-Subject Designs », 2017). L'un des principaux désavantages du devis intra-sujet concerne toutefois les potentiels biais associés à la durée prolongée des protocoles expérimentaux, lesquels menacent la validité interne. Les participants soumis à chacune des conditions sont sujets à une potentielle habitude, à l'apprentissage ou au transfert d'une condition à l'autre, sans omettre la fatigue résultant de la passation de multiples conditions. Le devis inter-sujet, quant à lui, consiste plutôt en une comparaison entre plusieurs groupes ayant chacun une condition attribuée, résultant en la passation d'une seule condition par participant. Sur le plan méthodologique, le devis inter-sujet permet de minimiser les menaces à la validité interne, car l'échantillon n'est soumis qu'à une seule condition expérimentale. Cependant, les devis inter-sujets requièrent un grand nombre de participants en raison de la puissance statistique généralement plus restreinte que celle des devis intra-sujets. De plus, ce type de devis est plus complexe sur le plan de la sélection des participants, reflétant

une difficulté d'équivalence entre les échantillons. D'autre part, l'attrition entraîne des conséquences beaucoup plus considérables dans un devis inter-sujet.

En plus de favoriser la faisabilité du projet et réduisant nettement la taille de l'échantillon requise, il était justifiable de construire un protocole à devis intra-sujet où toutes les conditions étaient comparées à même l'individu, considérant la grande variabilité interindividuelle de l'activité oscillatoire endogène chez les individus (Erol Başar, 2012a; Mierau et al., 2017; Negahbani et al., 2018; Schürmann et Başar, 2001).

Applications cliniques et fonctionnelles

Cette étude visant à optimiser les paramètres de stimulation de la tACS pour moduler l'activité EEG dans la bande de fréquence alpha a permis de mettre de l'avant des résultats prometteurs qui revêtent un potentiel d'applicabilité dans divers domaines d'études, tant en neuropsychologie, dans une optique d'amélioration des capacités cognitives, qu'en tant qu'outil thérapeutique des soins intensifs visant à rétablir une activité cérébrale défaillante, par exemple . En effet, ce projet prend tout son sens quant au vaste potentiel thérapeutique auquel la tACS s'inscrit dans un contexte de modulation des oscillations cérébrales. Il est établi que les oscillations cérébrales alpha sont associées aux fonctions cognitives, considérées comme la fréquence d'ondes médiatrice des communications neuronales (Bazanov et Vernon, 2014; W. Klimesch, 1999; Wolfgang Klimesch, 2012; Palva et Palva, 2007), ainsi que comme étant un biomarqueur de plusieurs conditions neuropsychiatriques et végétatives (Erol Başar, 2012a, 2013; Erol Başar et al., 2013), d'où la nécessité d'en optimiser son efficacité.

Conditions neuropsychiatriques

Sur le plan des conditions neuropsychiatriques, la littérature rapporte de façon généreuse des associations claires entre des perturbations de la dynamique oscillatoire alpha et la maladie d'Alzheimer. Ces perturbations s'observent tant au niveau de la communication précédemment mentionnée entre les régions cérébrales, qu'au niveau d'une diminution de l'activité alpha lors de l'exécution de tâches requérant la rétention et la récupération de l'information en mémoire, par exemple (Erol Başar et al., 2013; Güntekin, Saatçi et Yener, 2008; Montez et al., 2009). Plus précisément, l'étude de Montez et al. (2009) suggère que la puissance de la bande oscillatoire

alpha au niveau des régions temporo-pariétales subit une importante diminution, au profit de la bande oscillatoire thêta qui augmente au niveau des régions préfrontales médiales, ce que l'auteur décrit comme étant un mécanisme compensatoire (Montez et al., 2009). Cette diminution de l'activité alpha est également associée au développement de troubles neuropsychiatriques chez les enfants d'âge scolaire, s'exprimant principalement par des déficits cognitifs (Schmid, Tirsch et Reitmeir, 1997). En effet, les études sur les effets délétères de la diminution relative de l'activité EEG dans la bande de fréquence alpha par rapport aux ondes cérébrales lentes observent un lien avec des difficultés d'apprentissage, de l'orthographe, de la lecture, et de la parole (Ackerman, Dykman, Oglesby et Newton, 1995; Byring, Salmi, Sainio et Orn, 1991; Harmony et al., 1990; León, Harmony, Marosi, Becker et Alvarez, 1988; Schmid et al., 1997).

La modulation de l'alpha par tACS afin de contrecarrer la dynamique néfaste de ralentissement oscillatoire paraît prometteuse afin d'améliorer le pronostic cognitif des patients, tout en constituant un potentiel biomarqueur pour les premiers stades pathologiques.

Douleur chronique

Dans un contexte de douleur prolongée considérée comme chronique, des individus présentant des fréquences maximales alpha plus lentes seraient plus prompts au développement de douleur chronique. La transition d'une douleur ressentie de façon aiguë vers une mauvaise adaptation qu'est la douleur chronique est toujours difficile à comprendre. Cependant, les patrons de connectivité fonctionnelle peuvent être un angle intéressant à considérer (Baliki et al., 2012). Également, la relation entre cette fréquence maximale alpha individuelle (IAP) et la sensibilité à la douleur prolongée, qui est assez similaire au modèle de douleur chronique, a été étudiée dans un article tout récent. L'hypothèse présentée se base sur le principe selon lequel une activité fréquentielle alpha diminuée serait associée à l'intensité de la douleur prolongée rapportée (Furman et al., 2018).

Cette étude bien construite méthodologiquement permet de rapporter une relation négative entre la fréquence maximale alpha individuelle (IAP) et l'expérience douloureuse subjective pendant l'induction de douleur prolongée par le modèle capsaïcine-chaud. Ce qui est particulièrement intéressant est qu'en plus de confirmer les observations antérieures qu'une fréquence sommet

alpha (IAP) lente (inférieure à 10 Hz) serait associée à une douleur prolongée, l'EEG permet d'observer un ralentissement de la fréquence de l'IAP qui coïncidait à la période de douleur prolongée induite chez les participants. Ces IAP étaient indépendamment associés à des niveaux d'intensité plus élevés de douleur, permettant pour ainsi dire de prédire la sensibilité individuelle à la douleur chronique (Llinás, Urbano, Leznik, Ramírez et van Marle, 2005). Ceci contraste à l'activité oscillatoire alpha rapportée dans un contexte de douleur aiguë chez des sujets sains qui serait plutôt associée à des IAP supérieures (Nir, Sinai, Raz, Sprecher et Yarnitsky, 2010). De plus, ce ralentissement du rythme alpha accentuerait l'intensité de la douleur ressentie sur une période prolongée (Furman et al., 2018).

À la lumière de ces résultats, il apparaît fort pertinent de considérer l'impact que pourrait avoir l'application de la tACS sur le phénomène douleur. En effet, cibler l'amplification de la puissance alpha pourrait hypothétiquement avoir un impact positif sur l'hypersensibilité à la douleur, laquelle est caractéristique de la douleur chronique (Curatolo, Arendt-Nielsen et Petersen-Felix, 2006).

Perfectionnement des fonctions cognitives

En plus de ses potentiels effets thérapeutiques, la modulation des ondes cérébrales par tACS s'est montrée efficace afin d'améliorer les capacités cognitives. Plusieurs études se sont notamment intéressées à comparer l'efficacité de la tACS de celle de la tDCS appliquée au niveau du cortex moteur primaire (M1) afin de favoriser l'acquisition et la consolidation précoce d'une séquence motrice et d'en faciliter l'apprentissage moteur (Andrea Antal et al., 2008; Krause, Meier, Dinkelbach et Pollok, 2016). L'onde cérébrale bêta prédomine en M1 lors de la réalisation de tâches de consolidation et d'apprentissage moteur, bien que l'activité alpha y soit aussi bien représentée (Pollok, Latz, Krause, Butz et Schnitzler, 2014). L'étude d'Antal et al. (2007) a appliqué la tACS sur M1 à différentes fréquences soit de 1, 10, 15, 30 et 45 Hz. L'apprentissage de la séquence a été facilité lors de l'exécution de la SRTT en condition de stimulation à 10 Hz. Cela suggère entre autres que la tACS engendre des effets spécifiques à la fréquence de stimulation. Dans la même veine, l'étude de Krause et al. (2016) proposait l'administration de stimulations tACS de fréquences alpha et bêta, lesquelles étaient comparées avec la tDCS. L'effet préférentiel de la stimulation tACS bêta sur les temps de réaction à la

tâche d'apprentissage moteur supporte nos trouvailles d'un effet augmenté de la tACS ajustée à la puissance spectrale dominante d'une région, comparativement à une activité spectrale présente mais non dominante. La tACS ajustée à 20 Hz s'était avérée de même efficacité que la tDCS, laquelle représente une méthode privilégiée pour ce genre de protocole (Krause et al., 2016). Ces protocoles visant une facilitation de l'apprentissage et de la consolidation motrice sont d'intérêt dans une problématique de réhabilitation suite à un traumatisme craniocérébral (TCC). L'implémentation de protocoles de stimulation par NIBS au niveau de M1 chez des patients ayant subi un TCC est commune (Lefebvre, Tremblay et Théoret, 2015; Nowak et al., 2017), cependant, l'appréciation des changements EEG découlant du TCC est peu considérée quant au choix des techniques.

Des changements EEG en phase aigüe post-TCC sont pourtant rapportés et bien documentés, soit, entre autres, une réduction de la puissance alpha (Arakaki et al., 2018; Tebano et al., 1988), au profit d'une augmentation des ondes lentes delta et thêta (Fenton, 1996; McClelland, Fenton et Rutherford, 1994; Watson et al., 1995). Dans un cas de chronicité des symptômes post-TCC, ce genre de changements EEG perdurent. La tACS, considérant sa versatilité d'application, pourrait être un outil intéressant favorisant la réhabilitation cognitive par l'augmentation de la puissance alpha pour rétablir des ratios d'activité spectrale plus favorables, et ce, en fonction des sites préférentiels de stimulation mis en lumière dans ce mémoire.

Soins intensifs

Les troubles de conscience impliquant entre autres le coma et ses différents sous-types s'avèrent être des domaines dans lesquels la modulation oscillatoire pourrait être fort bénéfique. La définition plus générale du coma consiste en un état caractérisé par un dérèglement au niveau du système d'éveil. L'individu atteint de coma témoigne de problèmes relatifs à l'éveil et à la conscience, ne répondant pas à quelconque tentative pour l'éveiller (Bragatti, de Moura Córdova, Rossato et Bianchin, 2007; Young, 2000). L'EEG est un outil d'information de qualité sur l'état global de l'activité cérébrale, comme il permet l'observation de dysfonctions corticales ou sous-corticales à de faibles coûts, de façon sécuritaire, et surtout qu'il est déjà un instrument de fréquent usage aux soins intensifs (Young, 2000). Certains types de comas présentent une absence d'activité électrique, alors que pour d'autres types de comas, moins sévères, il y a

présence d'activité EEG (Schnakers et Laureys, 2012). L'activité EEG dans la bande de fréquence alpha est associée à un type de coma particulier avec présence d'activité neuronale atypique, appelé « alpha-coma ». Ce terme décrit un état clinique de coma corrélé à une activité EEG de la bande alpha prédominante en frontal, ou diffuse. En effet, des changements sont observables en ce qui a trait aux réponses aux stimuli et à l'ouverture des yeux (Brenner, 2005; Schnakers et Laureys, 2012; Westmoreland et al., 1975). Contrairement à une activité alpha qualifiant un état de conscience chez l'humain en santé, l'alpha-coma est monotone, manque de réactivité et surtout prédomine dans la région antérieure du cerveau. Le pronostic est déplorable, comme la majorité des patients persistent en un état végétatif ou décèdent sans émerger vers un état de conscience (Schnakers et Laureys, 2012; Uldry et al., 1991; Westmoreland et al., 1975; Young, 2000). Il s'agit d'un syndrome rare qui peut résulter de diverses causes, soit de l'encéphalopathie hypoxique diffuse, traumatisme crânien, de lésions au niveau de tronc cérébral, de dérèglements métaboliques ou encore d'intoxication (Schnakers et Laureys, 2012; Uldry et al., 1991; Westmoreland et al., 1975). Plusieurs études se sont intéressées à l'implémentation de protocole impliquant des traitements alternatifs par le biais des NIBS. Les travaux de Thibault et al. (2014), par exemple, avaient pour but d'évaluer les effets d'un protocole de stimulation par tDCS sur le cortex dorsolatéral préfrontal (DLPFC) chez des patients présentant des atteintes cérébrales sévères (Thibaut, Bruno, Ledoux, Demertzi et Laureys, 2014).

Les résultats obtenus par notre projet soutiennent l'idée que la modulation de l'alpha en frontal par tACS est efficace et serait une avenue prometteuse considérant que la stimulation sur les sites antérieurs induit une augmentation de l'activité alpha postérieure. Cette augmentation de l'alpha postérieure se rapporte aux foyers générateurs alpha, où l'activité de cette bande de fréquence est maximale chez un humain sain, au repos. Considérant que dans le cas de l'« alpha coma », l'activité alpha migre dans les régions frontales, il est légitime de proposer comme avenue thérapeutique potentielle la modulation par la tACS. Cette proposition viserait le renversement du patron d'activité délétère alpha antérieure vers une activité oscillatoire plus « saine », soit plus sujette à un retour vers un état de conscience.

Conclusion

Ce mémoire avait pour ambition de mettre en saillance la problématique de l'hétérogénéité des paramètres de stimulation de la tACS dans le domaine de recherche des méthodes de stimulation non invasives (NIBS) utilisées pour moduler les ondes cérébrales. Dans le cadre de ce mémoire, un article visant la caractérisation des effets de la tACS pour optimiser l'augmentation de la puissance alpha a été présenté. Les résultats obtenus démontrent que la stimulation par tACS est efficace tant au niveau des sites postérieurs qu'antérieurs, avec une spécificité d'effet sur la bande alpha lorsque stimulée selon l'IAP, en comparaison avec les bandes de fréquences thêta et bêta. De plus, cette étude novatrice montre que stimuler selon des intensités surpassant par plus de deux fois les seuils issus d'une pratique conservatrice, tout en respectant le confort des participants, génère un effet d'entraînement de l'activité alpha qui perdure à 60 minutes suivant la stimulation en condition de stimulation IAP tACS antérieure. La pertinence de ce travail réside dans la versatilité de cette méthode de modulation des oscillations endogènes, tout en proposant des modalités de stimulation propices à la modulation de l'activité alpha. Cette étude nous informe sur les paramètres de stimulation à privilégier afin de conceptualiser un projet de recherche visant la mise au point d'une intervention médicale auprès des patients hospitalisés aux soins intensifs souffrant d'alpha-coma, une condition associée à un fort mauvais pronostic en raison de l'antériorisation accrue de l'activité alpha.

Références

- Ackerman, P. T., Dykman, R. A., Oglesby, D. M. et Newton, J. E. O. (1995). EEG Power Spectra of Dysphonetic and Nondysphonetic Poor Readers. *Brain and Language*, 49(2), 140-152. doi:10.1006/brln.1995.1025
- Antal, A., Alekseichuk, I., Bikson, M., Brockmüller, J., Brunoni, A. R., Chen, R., ... Paulus, W. (2017). Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 128(9), 1774-1809. doi:10.1016/j.clinph.2017.06.001
- Antal, A. et Paulus, W. (2013). Transcranial alternating current stimulation (tACS). *Frontiers in Human Neuroscience.*, 10. doi:10.3389/fnhum.2013.00317
- Antal, Andrea, Alekseichuk, I. et Paulus, W. (2016). The new modalities of transcranial electric stimulation: tACS, tRNS, and other approaches. Dans *Transcranial direct current stimulation in neuropsychiatric disorders: Clinical principles and management*. (p. 21-28). Cham, Switzerland : Springer International Publishing. doi:10.1007/978-3-319-33967-2_2
- Antal, Andrea, Boros, K., Poreisz, C., Chaieb, L., Terney, D. et Paulus, W. (2008). Comparatively weak after-effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cortical excitability in humans. *Brain Stimulation*, 1(2), 97-105. doi:10.1016/j.brs.2007.10.001
- Antal, Andrea et Herrmann, C. S. (2016). Transcranial Alternating Current and Random Noise Stimulation: Possible Mechanisms. *Neural Plasticity*, 2016, 3616807. doi:10.1155/2016/3616807

- Arakaki, X., Shoga, M., Li, L., Zouridakis, G., Tran, T., Fonteh, A. N., ... Harrington, M. G. (2018). Alpha desynchronization/synchronization during working memory testing is compromised in acute mild traumatic brain injury (mTBI). *PLOS ONE*, *13*(2), e0188101. doi:10.1371/journal.pone.0188101
- Asamoah, B., Khatoun, A. et Laughlin, M. M. (2019). tACS motor system effects can be caused by transcutaneous stimulation of peripheral nerves. *Nature Communications*, *10*(1), 1-16. doi:10.1038/s41467-018-08183-w
- Başar, E., Başar-Eroglu, C., Karakaş, S. et Schürmann, M. (2001). Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, *39*(2-3), 241-248.
- Başar, Erol. (2012a). A review of alpha activity in integrative brain function: Fundamental physiology, sensory coding, cognition and pathology. *International Journal of Psychophysiology*, *86*(1), 1-24. doi:10.1016/j.ijpsycho.2012.07.002
- Başar, Erol. (2012b). *Brain Function and Oscillations: Volume II: Integrative Brain Function. Neurophysiology and Cognitive Processes*. Springer Science & Business Media.
- Başar, Erol. (2013). Brain oscillations in neuropsychiatric disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *15*(3), 291-300.
- Başar, Erol, Başar-Eroğlu, C., Güntekin, B. et Yener, G. G. (2013). Brain's alpha, beta, gamma, delta, and theta oscillations in neuropsychiatric diseases: proposal for biomarker strategies. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, *62*, 19-54.
- Başar, Erol, Gölbaşı, B. T., Tülay, E., Aydın, S. et Başar-Eroğlu, C. (2016). Best method for analysis of brain oscillations in healthy subjects and neuropsychiatric diseases.

International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology, 103, 22-42. doi:10.1016/j.ijpsycho.2015.02.017

Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M.-F. et Nitsche, M. A. (2013). Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *The Journal of Physiology*, 591(Pt 7), 1987-2000. doi:10.1113/jphysiol.2012.249730

Bazanova, O. M. et Vernon, D. (2014). Interpreting EEG alpha activity. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, (44), 94-110.

Beck, A. T. et Steer, R. A. (1993). *Beck Depression Inventory Manual* (Psychological Corporation). San Antonio.

Beck, A. T., Steer, R. A. et Brown, G. K. (1996). *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio : Psychological Corporation.

Bestmann, S. et Walsh, V. (2017). Transcranial electrical stimulation. *Current biology : CB*, 27(23), R1258-R1262. doi:10.1016/j.cub.2017.11.001

Boitor, M., Fiola, J. L. et Gélinas, C. (2016). Validation of the Critical-Care Pain Observation Tool and Vital Signs in Relation to the Sensory and Affective Components of Pain During Mediastinal Tube Removal in Postoperative Cardiac Surgery Intensive Care Unit Adults. *The Journal of Cardiovascular Nursing*, 31(5), 425-432. doi:10.1097/JCN.0000000000000250

Bragatti, J. A., de Moura Córdova, N., Rossato, R. et Bianchin, M. M. (2007). Alpha Coma and Locked-in Syndrome. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 24(3), 308. doi:10.1097/WNP.0b013e31803bb72c

- Brenner, R. P. (2005). The interpretation of the EEG in stupor and coma. *The Neurologist*, 11(5), 271-284.
- Brignani, D., Ruzzoli, M., Mauri, P. et Miniussi, C. (2013). Is Transcranial Alternating Current Stimulation Effective in Modulating Brain Oscillations? *PLOS ONE*, 8(2), e56589. doi:10.1371/journal.pone.0056589
- Bullock, T. H. et Basar, E. (1988). Comparison of ongoing compound field potentials in the brains of invertebrates and vertebrates. *Brain Research*, 472(1), 57-75. doi:10.1016/0165-0173(88)90005-7
- Buzsáki, G. (2002). Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron*, 33(3), 325-340.
- Buzsáki, G. et Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science (New York, N.Y.)*, 304(5679), 1926-1929. doi:10.1126/science.1099745
- Byring, R. F., Salmi, T. K., Sainio, K. O. et Orn, H. P. (1991). EEG in children with spelling disabilities. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 79(4), 247-255. doi:10.1016/0013-4694(91)90119-o
- Citri, A. et Malenka, R. C. (2008). Synaptic Plasticity: Multiple Forms, Functions, and Mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 18-41. doi:10.1038/sj.npp.1301559
- Cole, S. R. et Voytek, B. (2017). Brain Oscillations and the Importance of Waveform Shape. *Trends in Cognitive Sciences*, 21(2), 137-149. doi:10.1016/j.tics.2016.12.008
- Colgin, L. L. (2013). Mechanisms and Functions of Theta Rhythms. *Annual Review of Neuroscience*, 36(1), 295-312. doi:10.1146/annurev-neuro-062012-170330
- Craig, A., Tran, Y., Wijesuriya, N. et Nguyen, H. (2012). Regional brain wave activity changes associated with fatigue. *Psychophysiology*, 49(4), 574-582. doi:10.1111/j.1469-8986.2011.01329.x

- Creutzfeldt, O. D., Fromm, G. H. et Kapp, H. (1962). Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Experimental Neurology*, 5(6), 436-452. doi:10.1016/0014-4886(62)90056-0
- Csicsvari, J., Jamieson, B., Wise, K. D. et Buzsáki, G. (2003). Mechanisms of Gamma Oscillations in the Hippocampus of the Behaving Rat. *Neuron*, 37(2), 311-322. doi:10.1016/S0896-6273(02)01169-8
- Curatolo, M., Arendt-Nielsen, L. et Petersen-Felix, S. (2006). Central Hypersensitivity in Chronic Pain: Mechanisms and Clinical Implications. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 17(2), 287-302. doi:10.1016/j.pmr.2005.12.010
- Dan, Y. et Poo, M.-M. (2006). Spike timing-dependent plasticity: from synapse to perception. *Physiological Reviews*, 86(3), 1033-1048. doi:10.1152/physrev.00030.2005
- Dinges, D. F. et Powell, J. W. (1985). Microcomputer analyses of performance on a portable, simple visual RT task during sustained operations. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 17(6), 652-655. doi:10.3758/BF03200977
- Dmochowski, J. P., Datta, A., Bikson, M., Su, Y. et Parra, L. C. (2011). Optimized multi-electrode stimulation increases intensity and focality at target. *Journal of Neural Engineering*.
- Dmochowski, J. P., Koessler, L., Norcia, A. M., Bikson, M. et Parra, L. C. (2017). Optimal use of EEG recordings to target active brain areas with transcranial electrical stimulation. *NeuroImage*, 157(cpp, 9215515), 69-80. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.05.059
- Dorrian, J., Rogers, N. L. et Dinges, D. F. (2004). *Psychomotor Vigilance Performance: Neurocognitive Assay Sensitive to Sleep Loss*. doi:10.3109/9780203998007-10

- Engel, A. K., Fries, P. et Singer, W. (2001). Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nature Reviews. Neuroscience*, 2(10), 704-716. doi:10.1038/35094565
- Engel, Andreas K et Fries, P. (2010). Beta-band oscillations—signalling the status quo? *Current Opinion in Neurobiology*, 20(2), 156-165. doi:10.1016/j.conb.2010.02.015
- Feldman, D. E. (2012). The spike-timing dependence of plasticity. *Neuron*, 75(4), 556-571. doi:10.1016/j.neuron.2012.08.001
- Fenton, G. W. (1996). The postconcussional syndrome reappraised. *Clinical EEG (Electroencephalography)*, 27(4), 174-182.
- Feurra, M., Paulus, W., Walsh, V. et Kanai, R. (2011). Frequency Specific Modulation of Human Somatosensory Cortex. *Frontiers in Psychology*, 2. doi:10.3389/fpsyg.2011.00013
- Foerster, A., Rocha, S., Wiesiolek, C., Chagas, A. P., Machado, G., Silva, E., ... Monte-Silva, K. (2013). Site-specific effects of mental practice combined with transcranial direct current stimulation on motor learning. *The European Journal of Neuroscience*, 37(5), 786-794. doi:10.1111/ejn.12079
- Forsyth, J. K., McEwen, S. C., Gee, D. G., Bearden, C. E., Addington, J., Goodyear, B., ... Cannon, T. D. (2014). Reliability of functional magnetic resonance imaging activation during working memory in a multi-site study: Analysis from the North American Prodrome Longitudinal Study. *NeuroImage*, 0, 41-52. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.04.027

- Fries, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(10), 474-480. doi:10.1016/j.tics.2005.08.011
- Fröhlich, F. et McCormick, D. A. (2010). Endogenous Electric Fields May Guide Neocortical Network Activity. *Neuron*, 67(1), 129-143. doi:10.1016/j.neuron.2010.06.005
- Gall, C., Schmidt, S., Schittkowski, M. P., Antal, A., Ambrus, G. G., Paulus, W., ... Sabel, B. A. (2016). Alternating Current Stimulation for Vision Restoration after Optic Nerve Damage: A Randomized Clinical Trial. *PloS One*, 11(6), e0156134. doi:10.1371/journal.pone.0156134
- Gallucci, M. (2019). *GAMLj: General analyses for linear models*. Retrieved from <https://gamlj.github.io/>.
- Glass, L. (2001). Synchronization and rhythmic processes in physiology. *Nature*, 410(6825), 277-284. doi:10.1038/35065745
- Gross, J. (2014). Analytical methods and experimental approaches for electrophysiological studies of brain oscillations. *Journal of Neuroscience Methods*, 228, 57-66. doi:10.1016/j.jneumeth.2014.03.007
- Guleyupoglu, B., Schestatsky, P., Edwards, D., Fregni, F. et Bikson, M. (2013). Classification of methods in transcranial electrical stimulation (tES) and evolving strategy from historical approaches to contemporary innovations. *Journal of Neuroscience Methods*, 219(2), 297-311. doi:10.1016/j.jneumeth.2013.07.016
- Gundlach, C., Müller, M. M., Nierhaus, T., Villringer, A. et Sehm, B. (2017). Modulation of somatosensory alpha rhythm by transcranial alternating current stimulation at mu-frequency. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11. doi:10.3389/fnhum.2017.00432

- Güntekin, B., Saatçi, E. et Yener, G. (2008). Decrease of evoked delta, theta and alpha coherences in Alzheimer patients during a visual oddball paradigm. *Brain Research*, 1235, 109-116. doi:10.1016/j.brainres.2008.06.028
- Hari, R. et Puce, A. (2017). *MEG-EEG Primer*. New York, NY, USA : Oxford University Press.
- Harmony, T., Hinojosa, G., Marosi, E., Becker, J., Rodriguez, M., Reyes, A. et Rocha, C. (1990). Correlation between EEG spectral parameters and an educational evaluation. *International Journal of Neuroscience*, 54(1-2), 147-155. doi:10.3109/00207459008986630
- Hawker, G. A., Mian, S., Kendzerska, T. et French, M. (2011). Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care & Research*, 63(S11), S240-S252. doi:10.1002/acr.20543
- Helfrich, R. F., Herrmann, C. S., Engel, A. K. et Schneider, T. R. (2016). Different coupling modes mediate cortical cross-frequency interactions. *Neuroimage*, 1, 76-82. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.11.035
- Helfrich, R. F., Schneider, T. R., Rach, S., Trautmann-Lengsfeld, S. A., Engel, A. K. et Herrmann, C. S. (2014). Entrainment of brain oscillations by transcranial alternating current stimulation. *Current Biology: CB*, 24(3), 333-339. doi:10.1016/j.cub.2013.12.041

- Herrmann, C. S., Struber, D., Helfrich, R. F. et Engel, A. K. (2016). EEG oscillations: From correlation to causality. *International Journal of Psychophysiology*, 103, 12-21. doi:10.1016/j.ijpsycho.2015.02.003
- Herrmann, Christoph S., Rach, S., Neuling, T. et Strüber, D. (2013a). Transcranial alternating current stimulation: a review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 279. doi:10.3389/fnhum.2013.00279
- Herrmann, Christoph S., Rach, S., Neuling, T. et Strüber, D. (2013b). Transcranial alternating current stimulation: a review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. doi:10.3389/fnhum.2013.00279
- Huff, T. et Tadi, P. (2019). Neuroanatomy, Visual Cortex. Dans *StatPearls*. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing. Repéré à <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482504/>
- Huster, R. J., Enriquez-Geppert, S., Lavalée, C. F., Falkenstein, M. et Herrmann, C. S. (2013). Electroencephalography of response inhibition tasks: Functional networks and cognitive contributions. *International Journal of Psychophysiology*, 87(3), 217-233. doi:10.1016/j.ijpsycho.2012.08.001
- Hutcheon, B. et Yarom, Y. (2000). Resonance, oscillation and the intrinsic frequency preferences of neurons. *Trends in Neurosciences*, 23(5), 216-222. doi:10.1016/S0166-2236(00)01547-2
- Izhikevich, E. M. (2003). Simple model of spiking neurons. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 14(6), 1569-1572. doi:10.1109/TNN.2003.820440
- Jacobson, L., Koslowsky, M. et Lavidor, M. (2012). tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review. *Experimental Brain Research*, 216(1), 1-10. doi:10.1007/s00221-011-2891-9

- Jann, K., Koenig, T., Dierks, T., Boesch, C. et Federspiel, A. (2010). Association of individual resting state EEG alpha frequency and cerebral blood flow. *NeuroImage*, 51(1), 365-372. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.02.024
- Jaušovec, N. et Pahor, A. (2017). Chapter 4 - Changing Brain Activity, Increasing Intelligence: Transcranial Electrical and Magnetic Stimulation. Dans N. Jaušovec et A. Pahor (dir.), *Increasing Intelligence* (p. 175-236). San Diego : Academic Press. doi:10.1016/B978-0-12-809407-5.00004-X
- Jensen, M. P., Chen, C. et Brugger, A. M. (2003). Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, 4(7), 407-414.
- Jensen, O. et Mazaheri, A. (2010). Shaping Functional Architecture by Oscillatory Alpha Activity: Gating by Inhibition. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4. doi:10.3389/fnhum.2010.00186
- Kadosh, R. C. (2015). Modulating and enhancing cognition using brain stimulation: Science and fiction. *Journal of Cognitive Psychology*, 27(2), 141-163. doi:10.1080/20445911.2014.996569
- Kanai, R., Paulus, W. et Walsh, V. (2010). Transcranial alternating current stimulation (tACS) modulates cortical excitability as assessed by TMS-induced phosphene thresholds. *Clinical Neurophysiology*, 121(9), 1551-1554. doi:10.1016/j.clinph.2010.03.022
- Karnath, H.-O., Sperber, C. et Rorden, C. (2018). Mapping human brain lesions and their functional consequences. *NeuroImage*, 165, 180-189. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.10.028

- Kasten, F. H., Dowsett, J. et Herrmann, C. S. (2016). Sustained aftereffect of α -tACS lasts up to 70 min after stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10.
- Kilavik, B. E., Zaepffel, M., Brovelli, A., MacKay, W. A. et Riehle, A. (2013). The ups and downs of beta oscillations in sensorimotor cortex. *Experimental Neurology*, 245, 15-26. doi:10.1016/j.expneurol.2012.09.014
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 29(2-3), 169-195.
- Klimesch, Wolfgang. (2012). Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(12). Repéré à <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1364661312002434?token=C9219DA11292B78B77645D6F40104EFD7B1FC98E82CBFEC0C33ECB4E15BA1C2DE7D6D8DF658D51DCCD89A02C21EA6263>
- Kokoska, S., Zwillinger, D. et Zwillinger, D. (2000). *CRC Standard Probability and Statistics Tables and Formulae, Student Edition*. CRC Press. doi:10.1201/b16923
- Krause, V., Meier, A., Dinkelbach, L. et Pollok, B. (2016). Beta band transcranial alternating (tACS) and direct current stimulation (tDCS) applied after initial learning facilitate retrieval of a motor sequence. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 10. doi:10.3389/fnbeh.2016.00004
- L. Nunez, P. (1995). *Neocortical Dynamics and Human EEG Rhythms*. Repéré à <https://n.neurology.org/content/45/9/1793.2>
- Lang, N., Siebner, H. R., Chadaide, Z., Boros, K., Nitsche, M. A., Rothwell, J. C., ... Antal, A. (2007). Bidirectional Modulation of Primary Visual Cortex Excitability: A Combined

- tDCS and rTMS Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(12), 5782-5787. doi:10.1167/iovs.07-0706
- Lange, J., Oostenveld, R. et Fries, P. (2013). Reduced Occipital Alpha Power Indexes Enhanced Excitability Rather than Improved Visual Perception. *The Journal of Neuroscience*, 33(7), 3212-3220. doi:10.1523/JNEUROSCI.3755-12.2013
- Lee, C., Jung, Y.-J., Lee, S. J. et Im, C.-H. (2017). COMETS2: An advanced MATLAB toolbox for the numerical analysis of electric fields generated by transcranial direct current stimulation. *Journal of Neuroscience Methods*, 277, 56-62. doi:10.1016/j.jneumeth.2016.12.008
- Lee, Y.-S. et Alcino J., S. (2009). The molecular and cellular biology of enhanced cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, (10), 126-140.
- Lefebvre, G., Tremblay, S. et Théoret, H. (2015). Probing the effects of mild traumatic brain injury with transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Brain Injury*, 29(9), 1032-1043. doi:10.3109/02699052.2015.1028447
- León, A. E. D. D., Harmony, T., Marosi, E., Becker, J. et Alvarez, A. (1988). Effect of Different Factors on EEG Spectral Parameters. *International Journal of Neuroscience*, 43(1-2), 123-131. doi:10.3109/00207458808985789
- Lim, J. et Dinges, D. F. (2008). Sleep Deprivation and Vigilant Attention. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1129(1), 305-322. doi:10.1196/annals.1417.002
- Llinas, R. R. (1988). The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science*, 242(4886), 1654-1664. doi:10.1126/science.3059497

- Llinás, R., Urbano, F. J., Leznik, E., Ramírez, R. R. et van Marle, H. J. F. (2005). Rhythmic and dysrhythmic thalamocortical dynamics: GABA systems and the edge effect. *Trends in Neurosciences*, 28(6), 325-333. doi:10.1016/j.tins.2005.04.006
- Lopes da Silva, F. (1991). Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 79(2), 81-93. doi:10.1016/0013-4694(91)90044-5
- McClelland, R. J., Fenton, G. W. et Rutherford, W. (1994). The postconcussional syndrome revisited. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 87(9), 508-510.
- Mehta, A. R., Pogosyan, A., Brown, P. et Brittain, J.-S. (2015). Montage Matters: The Influence of Transcranial Alternating Current Stimulation on Human Physiological Tremor. *Brain Stimulation*, 8(2), 260-268. doi:10.1016/j.brs.2014.11.003
- Mierau, A., Klimesch, W. et Lefebvre, J. (2017). State-dependent alpha peak frequency shifts: Experimental evidence, potential mechanisms and functional implications | Elsevier Enhanced Reader. *Neuroscience* 360, p. 146-154. doi:10.1016/j.neuroscience.2017.07.037
- Misselhorn, J., Friese, U. et Engel, A. (2019). Frontal and parietal alpha oscillations reflect attentional modulation of cross-modal matching. *Scientific Reports*, 9(5030). Repéré à <https://www.nature.com/articles/s41598-019-41636-w>
- Mitchell, D. J., McNaughton, N., Flanagan, D. et Kirk, I. J. (2008). Frontal-midline theta from the perspective of hippocampal “theta”. *Progress in Neurobiology*, 86(3), 156-185. doi:10.1016/j.pneurobio.2008.09.005
- Moliadze, V., Atalay, D., Antal, A. et Paulus, W. (2012). Close to threshold transcranial electrical stimulation preferentially activates inhibitory networks before switching to

excitation with higher intensities. *Brain Stimulation*, 5(4), 505-511.
doi:10.1016/j.brs.2011.11.004

Montez, T., Poil, S.-S., Jones, B. F., Manshanden, I., Verbunt, J. P. A., Dijk, B. W. van, ... Linkenkaer-Hansen, K. (2009). Altered temporal correlations in parietal alpha and prefrontal theta oscillations in early-stage Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(5), 1614-1619. doi:10.1073/pnas.0811699106

Moreno-Duarte, I., Gebodh, N., Schestatsky, P., Guleyupoglu, B., Reato, D., Bikson, M. et Fregni, F. (2014). Transcranial Electrical Stimulation: Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS), Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS), Transcranial Pulsed Current Stimulation (tPCS), and Transcranial Random Noise Stimulation (tRNS). Dans R. Cohen Kadosh (dir.), *The Stimulated Brain* (p. 35-59). San Diego : Academic Press. doi:10.1016/B978-0-12-404704-4.00002-8

Munro Krull, E., Sakata, S. et Toyoizumi, T. (2019). Theta Oscillations Alternate With High Amplitude Neocortical Population Within Synchronized States. *Frontiers in Neuroscience*, 13. doi:10.3389/fnins.2019.00316

Negahbani, E., Kasten, F. H., Herrmann, C. S. et Frohlich, F. (2018). Targeting alpha-band oscillations in a cortical model with amplitude-modulated high-frequency transcranial electric stimulation. *NeuroImage*, 173(cpp, 9215515), 3-12.
doi:10.1016/j.neuroimage.2018.02.005

Neuling, T., Rach, S. et Herrmann, C. (2013a). Transcranial alternating current stimulation enhances endogenous alpha for 30 min only for moderate alpha levels. *Clinical Neurophysiology*, 124 (10), e69-e70. doi:10.1016/j.clinph.2013.04.091

- Neuling, T., Rach, S. et Herrmann, C. S. (2013b). Orchestrating neuronal networks: sustained after-effects of transcranial alternating current stimulation depend upon brain states. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 161. doi:10.3389/fnhum.2013.00161
- Neuling, T., Rach, S., Wagner, S., Wolters, C. H. et Herrmann, C. S. (2012). Good vibrations: Oscillatory phase shapes perception. *NeuroImage*, 63(2), 771-778. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.07.024
- Nir, R.-R., Sinai, A., Raz, E., Sprecher, E. et Yarnitsky, D. (2010). Pain assessment by continuous EEG: Association between subjective perception of tonic pain and peak frequency of alpha oscillations during stimulation and at rest. *Brain research*, 1344, 77-86. doi:10.1016/j.brainres.2010.05.004
- Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., ... Paulus, W. (2003). Pharmacological Modulation of Cortical Excitability Shifts Induced by Transcranial Direct Current Stimulation in Humans. *The Journal of Physiology*, 553(1), 293-301. doi:10.1113/jphysiol.2003.049916
- Nitsche, M. A. et Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*, 527 Pt 3(jqv, 0266262), 633-9.
- Nowak, M., Hinson, E., van Ede, F., Pogosyan, A., Guerra, A., Quinn, A., ... Stagg, C. J. (2017). Driving human motor cortical oscillations leads to behaviorally relevant changes in local GABAA inhibition: A tACS-TMS study. *The Journal of Neuroscience*, 37(17), 4481-4492. doi:10.1523/JNEUROSCI.0098-17.2017
- Orsini, J.-C. et Pellet, J. (2005). *Introduction biologique à la psychologie*. Editions Bréal.

- Palva, S. et Palva, J. (2007). New vistas for alpha-frequency band oscillations. *Trends in Neurosciences*, 30(4), 150-158.
- Parks, E. L. et Madden, D. J. (2013). Brain Connectivity and Visual Attention. *Brain Connectivity*, 3(4), 317-338. doi:10.1089/brain.2012.0139
- Paulus, W. (2011). Transcranial electrical stimulation (tES – tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychological Rehabilitation*, 21(5), 602-617. doi:10.1080/09602011.2011.557292
- Pfurtscheller, G. (2003). Induced Oscillations in the Alpha Band: Functional Meaning. *Epilepsia*, 44(s12), 2-8. doi:10.1111/j.0013-9580.2003.12001.x
- Pfurtscheller, G. et Lopes da Silva, F. H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clinical Neurophysiology*, 110(11), 1842-1857. doi:10.1016/S1388-2457(99)00141-8
- Pollok, B., Latz, D., Krause, V., Butz, M. et Schnitzler, A. (2014). Changes of motor-cortical oscillations associated with motor learning. *Neuroscience*, 275, 47-53. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.06.008
- R Core Team. (2019). Vienna, Austria : R Foundation for Statistical Computing. Repéré à <https://www.R-project.org/>
- Raco, V., Bauer, R., Tharsan, S. et Gharabaghi, A. (2016). Combining TMS and tACS for Closed-Loop Phase-Dependent Modulation of Corticospinal Excitability: A Feasibility Study. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 10. doi:10.3389/fncel.2016.00143
- Rahman, A., Reato, D., Arlotti, M., Gasca, F., Datta, A., Parra, L. C. et Bikson, M. (2013). Cellular effects of acute direct current stimulation: somatic and synaptic terminal effects. *The Journal of Physiology*, 591(10), 2563-2578. doi:10.1113/jphysiol.2012.247171

- Rango, M., Cogiamanian, F., Marceglia, S., Barberis, B., Arighi, A., Biondetti, P. et Priori, A. (2008). Myoinositol content in the human brain is modified by transcranial direct current stimulation in a matter of minutes: A 1H-MRS study. *Magnetic Resonance in Medicine*, 60(4), 782-789. doi:10.1002/mrm.21709
- Reato, D., Rahman, A., Bikson, M. et Parra, L. C. (2010). Low-intensity electrical stimulation affects network dynamics by modulating population rate and spike timing. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(45), 15067-15079. doi:10.1523/JNEUROSCI.2059-10.2010
- Romei, V., Gross, J. et Thut, G. (2010). On the role of prestimulus alpha rhythms over occipitoparietal areas in visual input regulation: correlation or causation? *Journal of Neuroscience*, 30(25), 8692-7. doi:10.1523/JNEUROSCI.0160-10.2010
- Romei, Vincenzo, Brodbeck, V., Michel, C., Amedi, A., Pascual-Leone, A. et Thut, G. (2008). Spontaneous Fluctuations in Posterior α -Band EEG Activity Reflect Variability in Excitability of Human Visual Areas. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, 18(9), 2010-2018. doi:10.1093/cercor/bhm229
- Romei, Vincenzo, Rihs, T., Brodbeck, V. et Thut, G. (2008). Resting electroencephalogram alpha-power over posterior sites indexes baseline visual cortex excitability. *Neuroreport*, 19(2), 203-208. doi:10.1097/WNR.0b013e3282f454c4
- Romei, Vincenzo, Thut, G. et Silvanto, J. (2016). Information-Based Approaches of Noninvasive Transcranial Brain Stimulation. *Trends in Neurosciences*, 39(11), 782-795. doi:10.1016/j.tins.2016.09.001

- Ruhnau, P., Neuling, T., Fusca, M., Herrmann, C. S., Demarchi, G. et Weisz, N. (06 02). Eyes wide shut: Transcranial alternating current stimulation drives alpha rhythm in a state dependent manner. *Scientific Reports*, 6, 27138. doi:10.1038/srep27138
- Russell V. Lenth. (2016). Least-Squares Means: The R Package lsmeans, p. 1-33. doi:10.18637/jss.v069.i01
- Sadaghiani, S. et Kleinschmidt, A. (2016). Brain Networks and α -Oscillations: Structural and Functional Foundations of Cognitive Control. *Trends in Cognitive Sciences*, 20(11), 805-817. doi:10.1016/j.tics.2016.09.004
- Saiote, C., Turi, Z., Paulus, W. et Antal, A. (2013). Combining functional magnetic resonance imaging with transcranial electrical stimulation. *Frontiers in human neuroscience*, 7(101477954), 435. doi:10.3389/fnhum.2013.00435
- Salinas, E. et Sejnowski, T. J. (2001). Correlated neuronal activity and the flow of neural information. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(8), 539-550. doi:10.1038/35086012
- Sauseng, P., Klimesch, W., Heise, K. F., Gruber, W. R., Holz, E., Karim, A. A., ... Hummel, F. C. (2009). Brain Oscillatory Substrates of Visual Short-Term Memory Capacity. *Current Biology*, 19(21), 1846-1852. doi:10.1016/j.cub.2009.08.062
- Scheeringa, R., Petersson, K. M., Kleinschmidt, A., Jensen, O. et Bastiaansen, M. C. M. (2012). EEG Alpha Power Modulation of fMRI Resting-State Connectivity. *Brain Connectivity*, 2(5), 254-264. doi:10.1089/brain.2012.0088
- Schmid, R. G., Tirsch, W. S. et Reitmeir, P. (1997). Correlation of developmental neurological findings with spectral analytical EEG evaluations in pre-school age children. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 103(5), 516-527. doi:10.1016/S0013-4694(97)00054-0

- Schnakers, C. et Laureys, S. (2012). *Coma and Disorders of consciousness* (Springer-Verlag). London.
- Schürmann, M. et Başar, E. (2001). Functional aspects of alpha oscillations in the EEG. *International Journal of Psychophysiology*, 39(2), 151-158. doi:10.1016/S0167-8760(00)00138-0
- Schutter, D. J. L. G. et Hortensius, R. (2010). Retinal origin of phosphenes to transcranial alternating current stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 121(7), 1080-1084. doi:10.1016/j.clinph.2009.10.038
- Schwiedrzik, C. M. (2009). Retina or visual cortex? The site of phosphene induction by transcranial alternating current stimulation. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 3. doi:10.3389/neuro.07.006.2009
- Stagg, C. J., Antal, A. et Nitsche, M. A. (2018). Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation. *The Journal of ECT*, 34(3), 144-152. doi:10.1097/YCT.0000000000000510
- Stagg, C. J., Best, J. G., Stephenson, M. C., O'Shea, J., Wylezinska, M., Kincses, Z. T., ... Johansen-Berg, H. (2009). Polarity-Sensitive Modulation of Cortical Neurotransmitters by Transcranial Stimulation. *Journal of Neuroscience*, 29(16), 5202-5206. doi:10.1523/JNEUROSCI.4432-08.2009
- Steriade, M. (2001). Impact of Network Activities on Neuronal Properties in Corticothalamic Systems. *Journal of Neurophysiology*, 86(1), 1-39. doi:10.1152/jn.2001.86.1.1
- Strüber, D., Rach, S., Neuling, T. et Herrmann, C. S. (2015). On the possible role of stimulation duration for after-effects of transcranial alternating current stimulation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9. doi:10.3389/fncel.2015.00311

- Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J. C., Pantazis, D. et Leahy, R. M. (2011). Brainstorm: A User-Friendly Application for MEG/EEG Analysis [Research article]. *Computational Intelligence and Neuroscience*. doi:10.1155/2011/879716
- Tadel, F., Pantazis, D., Bock, E. et Baillet, S. (2019). Time-frequency. *Brainstorm*. Repéré à <https://neuroimage.usc.edu/brainstorm/Tutorials/TimeFrequency>
- Tanaka, M. (2015). Effects of Mental Fatigue on Brain Activity and Cognitive Performance: A Magnetoencephalography Study, 5.
- Tavakoli, A. V. et Yun, K. (2017). Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) Mechanisms and Protocols. *Frontiers in cellular neuroscience*, 11(101477935), 214. doi:10.3389/fncel.2017.00214
- Tebano, M. T., Cameroni, M., Gallozzi, G., Loizzo, A., Palazzino, G., Pezzini, G. et Ricci, G. F. (1988). EEG spectral analysis after minor head injury in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 70(2), 185-189. doi:10.1016/0013-4694(88)90118-6
- The jamovi project. (2019). Jamovi (version Version 1.0). Retrieved from <https://www.jamovi.org>.
- The Power Advantage of Within-Subjects Designs. (2017, 30 août). *Statistics Solutions*. Repéré à <https://www.statisticssolutions.com/the-power-advantage-of-within-subjects-designs/>
- Thibaut, A., Bruno, M.-A., Ledoux, D., Demertzi, A. et Laureys, S. (2014). tDCS in patients with disorders of consciousness: sham-controlled randomized double-blind study. *Neurology*, 82(13), 1112-1118. doi:10.1212/WNL.0000000000000260
- Thomas Yeo, B. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., ... Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated

- by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 106(3), 1125-1165.
doi:10.1152/jn.00338.2011
- Thut, G. (2014). Modulating Brain Oscillations to Drive Brain Function. *PLOS Biology*, 12(12), e1002032. doi:10.1371/journal.pbio.1002032
- Thut, G., Miniussi, C. et Gross, J. (2012). The Functional Importance of Rhythmic Activity in the Brain. *Current Biology*, 22(16), R658-R663. doi:10.1016/j.cub.2012.06.061
- Thut, G., Schyns, P. G. et Gross, J. (2011). Entrainment of Perceptually Relevant Brain Oscillations by Non-Invasive Rhythmic Stimulation of the Human Brain. *Frontiers in Psychology*, 2. doi:10.3389/fpsyg.2011.00170
- Tino, Z., Stefan, R. et Christoph, S. H. (11). Transcranial Alternating Current Stimulation Enhances Individual Alpha Activity in Human EEG. *PloS one*, 5(11), 13766. doi:10.1371/journal.pone.0013766
- Tremblay, S., Lepage, J.-F., Latulipe-Loiselle, A., Fregni, F., Pascual-Leone, A. et Théoret, H. (2014). The uncertain outcome of prefrontal tDCS. *Brain Stimulation*, 7(6), 773-783. doi:10.1016/j.brs.2014.10.003
- Uldry, P., Despland, P. et Regli, F. (1991). Alpha-coma: présentation rétrospective de 20 cas. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 21(2), 85-94. doi:10.1016/S0987-7053(05)80063-2
- Upton, G. et Cook, I. (1996). *Understanding Statistics*. OUP Oxford.
- Voroslakos, M., Takeuchi, Y., Brinyiczki, K., Zombori, T., Oliva, A., Fernandez-Ruiz, A., ... Berenyi, A. (2018). Direct effects of transcranial electric stimulation on brain circuits in rats and humans. *Nature Communications*, 9(1), 483. doi:10.1038/s41467-018-02928-3

- Vossel, S., Geng, J. J. et Fink, G. R. (2014). Dorsal and Ventral Attention Systems. *The Neuroscientist*, 20(2), 150-159. doi:10.1177/1073858413494269
- Vossen, A., Gross, J. et Thut, G. (2015). Alpha Power Increase After Transcranial Alternating Current Stimulation at Alpha Frequency (α -tACS) Reflects Plastic Changes Rather Than Entrainment. *Brain Stimulation*, 8(3), 499-508. doi:10.1016/j.brs.2014.12.004
- Voskuhl, J., Huster, R. J. et Herrmann, C. S. (2016). BOLD signal effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) in the alpha range: A concurrent tACS-fMRI study. *NeuroImage*, 140, 118-125. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.10.003
- Voskuhl, J., Strüber, D. et Herrmann, C. S. (2018). Non-invasive brain stimulation: A paradigm shift in understanding brain oscillations. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12. doi:10.3389/fnhum.2018.00211
- Wang, X.-J. (2010). Neurophysiological and Computational Principles of Cortical Rhythms in Cognition. *Physiological Reviews*, 90(3), 1195-1268. doi:10.1152/physrev.00035.2008
- Watson, M. R., Fenton, G. W., McClelland, R. J., Lumsden, J., Headley, M. et Rutherford, W. H. (1995). The post-concussional state: neurophysiological aspects. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 167(4), 514-521. doi:10.1192/bjp.167.4.514
- Westmoreland, B. F., Klass, D. W., Sharbrough, F. W. et Reagan, T. J. (1975). Alpha-Coma: Electroencephalographic, Clinical, Pathologic, and Etiologic Correlations. *Archives of Neurology*, 32(11), 713-718. doi:10.1001/archneur.1975.00490530035001
- Yavari, F., Nitsche, M. A. et Ekhtiari, H. (2017). Transcranial Electric Stimulation for Precision Medicine: A Spatiomechanistic Framework. *Frontiers in human neuroscience*, 11(101477954), 159. doi:10.3389/fnhum.2017.00159

- Young, G. B. (2000). The EEG in coma. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, 17(5), 473-485.
- Zaehle, T., Rach, S. et Herrmann, C. S. (2010). Transcranial alternating current stimulation enhances individual alpha activity in human EEG. *PloS One*, 5(11), e13766. doi:10.1371/journal.pone.0013766
- Zaghi, S., Acar, M., Hultgren, B., Boggio, P. S. et Fregni, F. (2010). Noninvasive brain stimulation with low-intensity electrical currents: putative mechanisms of action for direct and alternating current stimulation. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 16(3), 285-307. doi:10.1177/1073858409336227

