

Université de Montréal

Effets de la stimulation électrique transcrânienne à courant alternatif  
sur les régions sensorimotrices

*Par*

Louis-Philippe Lafleur

Département de psychologie

Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)

en psychologie, option neuropsychologie recherche-intervention

Janvier 2022

© Louis-Philippe Lafleur, 2022



Université de Montréal

Unité académique : département de psychologie, Faculté des Arts et des Sciences

---

*Cette thèse intitulée*

**Effets de la stimulation électrique transcrânienne à courant alternatif  
sur les régions sensorimotrices**

*Présenté par*

**Louis-Philippe Lafleur**

*A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes*

**Franco Lepore**

Président-rapporteur

**Hugo Théoret**

Directeur de recherche

**Jean-François Lepage**

Codirecteur

**Sarah Lippé**

Membre du jury

**Marie-Hélène Boudrias**

Examinatrice externe



## Résumé

Les oscillations endogènes cérébrales sont associées à des fonctions cognitives spécifiques et jouent un rôle important dans la communication entre les différentes régions corticales et sous-corticales. Les rythmes alpha (8-12 Hz) et bêta (13-30 Hz) ont été observés de façon dominante dans les aires sensorimotrices, avec des moyennes de fréquence autour de 10 et 20 Hz, et jouent un rôle dans les fonctions motrices. Ces oscillations cérébrales peuvent être entraînées par une stimulation externe, notamment par la stimulation électrique transcrânienne par courant alternatif (SEtCA). Ainsi, la SEtCA de 10 et 20 Hz a un effet sur certaines mesures physiologiques comme l'excitabilité corticospinale et la puissance des oscillations via la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) et l'électroencéphalogramme (EEG), respectivement. Toutefois, les effets post-stimulation sont variables et parfois incohérents. De plus, à ce jour, aucune étude n'a mesuré les effets physiologiques d'une stimulation bilatérale sensorimotrice tant sur l'activité locale que sur l'interaction entre les deux aires sensorimotrices.

Les articles composant le présent ouvrage visent à explorer les effets post-stimulation de deux fréquences de stimulation, soit 10 Hz et 20 Hz, sur les régions sensorimotrices à l'aide d'un montage SEtCA bilatéral. Ce travail de recherche s'est effectué à travers une revue de la littérature ainsi que deux études avec des paramètres méthodologiques relativement similaires, mais avec des mesures différentes et complémentaires de SMT et d'EEG.

L'article 1 sert d'assise à la pertinence de l'évaluation de la connectivité entre le cortex moteur et les différentes aires du cerveau. Cet excursus recense et décrit les différents protocoles de stimulation magnétique pairée qui ont été développés au cours des dernières années afin d'évaluer la connectivité effective entre les aires sensorimotrices du cerveau.

L'article 2 montre que la SEtCA bilatérale à 10 Hz a permis de réduire l'excitabilité corticospinale via la SMT après la stimulation. La fréquence bêta de 20 Hz n'a cependant mené à aucun changement. De plus, la SEtCA n'a pas modulé de façon significative les mesures d'interaction entre les régions sensorimotrices, telles l'inhibition interhémisphérique et les mouvements miroirs physiologiques.

Dans l'article 3, les résultats démontrent que la SEtCA bilatérale à 10 et 20 Hz appliquée sur les aires sensorimotrices peut modifier la puissance des oscillations alpha et bêta après la stimulation. Notons que les résultats étaient associés à une variabilité interindividuelle qui est également rapportée dans la littérature. Ces résultats peuvent avoir des implications dans la conception de protocoles visant à induire des changements persistants dans l'activité cérébrale.

**Mots-clés** : cortex sensorimoteur, neurostimulation, stimulation pairée, oscillations cérébrales, alpha, bêta, électroencéphalogramme, inhibition interhémisphérique, stimulation électrique transcrânienne à courant alternatif, excitabilité corticospinale

## Abstract

Endogenous brain oscillations are associated with specific cognitive functions and are known to have an important role in regimenting communication between cortical and subcortical areas. Alpha (8-12 Hz) and beta (13-30 Hz) rhythms have been observed predominantly in sensorimotor areas, with averages around 10 and 20 Hz, and are believed to play a role in motor functions. These cerebral oscillations can be entrained by external stimulation, in particular by transcranial alternating current stimulation (tACS). Thus, tACS has shown an impact on certain physiological measures such as corticospinal excitability and the power of oscillations via transcranial magnetic stimulation (TMS) and electroencephalogram (EEG), respectively. However, the after-effects are variable and incoherent. In addition, to date no study has measured the physiological effects of a bilateral sensorimotor stimulation montage on both local activity and the interaction between the two sensorimotor areas.

Thus, the studies included in the present thesis aim to explore the after-effects of two stimulation frequencies, 10 Hz and 20 Hz, on sensorimotor regions using a bilateral montage. This research was carried out through a review of the literature as well as two methodological studies with relatively similar parameters, but using different and complementary measures of TMS and EEG.

Article 1 provides a basis for the relevance of assessing the connectivity between the motor cortex and different areas of the brain. This excursus identifies and describes the different paired magnetic stimulation protocols that have been developed in recent years to assess the effective connectivity between sensorimotor areas of the brain.

Study 2 shows that bilateral 10 Hz tACS significantly reduced corticospinal excitability via TMS after stimulation. However, the 20 Hz frequency did not lead to any change. In addition, tACS did not significantly modulate measures of interaction between sensorimotor regions, such as interhemispheric inhibition and physiological mirror movements.

In study 3, the results failed to demonstrate reliably that bilateral tACS at 10 and 20 Hz administered over sensorimotor areas could modulate offline alpha and beta oscillations power

at the stimulation site. Note that the results were associated with inter-individual variability, which is also reported in the literature. These findings may have implications for the design and implementation of future protocols aiming to induce sustained changes in brain activity.

**Keywords:** sensorimotor cortex, neurostimulation, paired stimulation, cerebral oscillations, alpha, beta, electroencephalogram, interhemispheric inhibition, transcranial alternating current stimulation, corticospinal excitability



# Table des matières

Résumé .....	5
Abstract.....	7
Table des matières.....	9
Liste des tableaux .....	15
Liste des figures .....	17
Liste des sigles et abréviations.....	19
Remerciements.....	23
Chapitre 1 .....	25
Introduction .....	25
1.1 Stimulation non-invasive du cerveau.....	26
1.1.1 La stimulation magnétique transcrânienne .....	27
1.1.2 La stimulation électrique transcrânienne .....	27
1.1.2.1 Les électrodes .....	28
1.1.2.2 L'intensité de stimulation .....	29
1.1.2.3 La durée de la stimulation.....	29
1.1.2.4 La stimulation placebo .....	30
1.1.2.5 Les approches expérimentales.....	30
1.2 La stimulation électrique à courant direct.....	31
1.2.1 Mécanisme de la SEtCD .....	31
1.2.2 Polarité, excitabilité et ambiguïté .....	32
1.3 La stimulation électrique à courant alternatif .....	32
1.3.1 Les oscillations cérébrales.....	33
1.3.1.1 À l'échelle micro- et macro-cellulaire .....	33

1.3.1.2	Caractéristiques des oscillations .....	34
1.3.1.3	Les bandes de fréquences .....	35
1.3.1.4	La synchronisation des oscillations .....	36
1.3.2	Mécanisme de la SEtCA.....	37
1.3.2.1	Principe de base .....	37
1.3.2.2	Mécanisme <i>online</i> et <i>offline</i> .....	38
1.3.2.2.1	Les hypothèses <i>online</i> .....	38
1.3.2.2.2	Les hypothèses <i>offline</i> .....	39
1.4	Mesurer les effets physiologiques du cortex moteur .....	41
1.4.1	La stimulation magnétique comme méthode d'investigation .....	41
1.4.1.1	Réponse motrice et potentiel évoqué moteur .....	41
1.4.1.2	SMT à double impulsion et connexions cérébrales.....	43
1.4.1.2.1	Connexions transcallosales entre les cortex moteurs.....	43
1.4.1.2.2	Interactions interhémisphériques et neuropathologies .....	44
1.4.2	L'image électrique du cerveau .....	45
1.4.2.1	Méthode d'analyse de l'EEG .....	47
1.4.2.2	Oscillations sensorimotrices d'intérêt .....	48
1.4.2.2.1	Les ondes alpha.....	49
1.4.2.2.2	Les ondes bêta .....	50
1.5	Mesurer les impacts de la SEtCA.....	51
1.5.1	Stimulation magnétique et impacts de la SEtCA sur les régions sensorimotrices .....	51
1.5.1.1	Changements d'excitabilité corticospinale <i>online</i> .....	51
1.5.1.2	Changements d'excitabilité corticospinale <i>offline</i> .....	52
1.5.1.3	Changements d'IIH entre les aires sensorimotrices <i>offline</i> .....	53

1.5.2 Changements EEG extra-sensorimoteur <i>online</i> .....	53
1.5.3 Changements EEG extra-sensorimoteur <i>offline</i> .....	54
1.5.4 Changements EEG sensorimoteur <i>online</i> .....	54
1.5.5 Changements EEG sensorimoteur <i>offline</i> .....	55
1.6 Facteurs ayant un impact sur les effets .....	56
1.6.1 Les paramètres de stimulation .....	56
1.6.1.1 La durée de stimulation .....	56
1.6.1.2 Le montage des électrodes .....	57
1.6.1.3 La fréquence de stimulation .....	57
1.6.1.3.1 Les interactions entre les fréquences .....	58
1.6.1.3.2 Fréquence personnalisée ou fixe .....	58
1.6.1.4 La phase de stimulation .....	59
1.6.1.5 L'intensité et la densité de courant .....	60
1.6.1.6 L'état du cerveau .....	62
1.6.2 Le concept de variabilité individuelle .....	63
1.7 Objectifs expérimentaux et hypothèses .....	65
1.7.1 Revue de la littérature .....	67
1.7.2 Étude 1 .....	67
1.7.3 Étude 2 .....	67
Chapitre 2 .....	69
Article 1: Assessment of effective connectivity and plasticity with dual-coil transcranial magnetic stimulation .....	69
Chapitre 3 .....	95

Article 2: Neurophysiological aftereffects of 10 Hz and 20 Hz transcranial alternating current stimulation over bilateral sensorimotor cortex .....	95
Chapitre 4 .....	121
Article 3: No aftereffects of high current density 10 Hz and 20 Hz tACS on sensorimotor alpha and beta oscillations .....	121
Chapitre 5 .....	153
Discussion .....	153
5.1 Discussion générale .....	154
5.2 Impact de la SEtCA sur l'interaction interhémisphérique sensorimotrice et l'excitabilité corticospinale.....	155
5.2.1 Les mesures d'interactions interhémisphériques sensorimotrices .....	155
5.2.1.1 Capacité de la SEtCA à moduler les interactions interhémisphériques .....	157
5.2.1.2 Interactions interhémisphériques et paramètres de stimulation .....	157
5.2.1.2.1 Temps de mesure.....	157
5.2.1.2.2 Durée de stimulation .....	158
5.2.1.2.3 Montage des électrodes .....	158
5.2.1.2.4 L'IIH en pleine action.....	159
5.2.1.2.5 La phase de stimulation .....	160
5.2.1.3 Effet asymétrique de l'IIH .....	161
5.2.1.4 Interactions interhémisphériques motrices et cervelet.....	161
5.2.2 Les mesures d'excitabilité corticospinale .....	162
5.2.3 Article 2 : conclusion .....	164
5.3 Impact de la SEtCA sur les mesures électroencéphalographiques .....	165
5.3.1 Fréquence de stimulation individualisée .....	166
5.3.2 Intensité et densité du courant.....	167

5.3.3 État du cerveau .....	168
5.3.4 Article 3 : conclusion .....	170
5.4 Corrélation entre les mesures.....	171
5.4.1 Relation entre les mesures d'EEG et de PÉM.....	171
5.4.2 Relation entre les mesures d'IIH et de PÉM.....	172
5.5 Variabilité interindividuelle.....	172
5.6 Conclusion générale et perspectives futures.....	174
Références bibliographiques .....	179
Annexe .....	I
Stimuler les routes du cerveau .....	I



## Liste des tableaux

Article 1: Assessment of effective connectivity and plasticity with dual-coil transcranial magnetic stimulation

Table 1.	Connectivity protocols .....	90
Table 2.	Plasticity protocols.....	93
Table 3.	Proposed dual-coil connectivity test battery .....	94

Article 2: Neurophysiological aftereffects of 10 Hz and 20 Hz transcranial alternating current stimulation over bilateral sensorimotor cortex

Table 1.	Means $\pm$ SD of CSE, IHI, PPM. ....	120
----------	---------------------------------------	-----

Article 3: No aftereffects of high current density 10Hz and 20Hz tACS on sensorimotor alpha and beta oscillations

Table 1.	Model comparison from Bayesian rmANOVA for $\alpha$ -power C3 .....	147
Table 2.	Effects from Bayesian rmANOVA for $\alpha$ -power at C3 .....	147
Table 3.	Model comparison from Bayesian rmANOVA for $\alpha$ -power at C4 .....	148
Table 4.	Effects from Bayesian rmANOVA for $\alpha$ -power at C4 .....	148
Table 5.	Model comparison from Bayesian rmANOVA for $\beta$ -power at C3 .....	149
Table 6.	Effects from Bayesian rmANOVA for $\beta$ -power at C3.....	149
Table 7.	Model comparison from Bayesian rmANOVA for $\beta$ -power at C4 .....	150
Table 8.	Effects from Bayesian rmANOVA for $\beta$ -power at C4.....	150
Table 9.	Summary table for Bayesian $H_1$ or null $H_0$ hypotheses .....	151





## Liste des figures

Article 2: Neurophysiological aftereffects of 10 Hz and 20 Hz transcranial alternating current stimulation over bilateral sensorimotor cortex

**Figure 1.** Field modeling..... 118

**Figure 2.** Effects of tACS on CSE, IHI and PMM ..... 119

**Figure 3.** Response rates..... 120

Article 3: No aftereffects of high current density 10Hz and 20Hz tACS on sensorimotor alpha and beta oscillations

**Figure 1.** Experimental design..... 143

**Figure 2.** Effects of tACS on alpha and beta oscillations ..... 144

**Figure 3.** Individual response to tACS normalized to baseline values..... 145

**Figure 4.** Electrical field model..... 146



## Liste des sigles et abréviations

AVC : Accident vasculaire cérébral

BDNF : *Brain-derived neurotrophic factor*

CCM : Cohérence corticomusculaire

DLT : Dépréciation à long-terme

ECoG : Électrocorticogramme

EEG : Électroencéphalogramme

EMG : Électromyographe

FIA : Fréquence individuelle alpha

FIB : Fréquence individuelle bêta

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

Hz : Hertz

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

IH : Inhibition interhémisphérique

IIS : Intervalle interstimuli

kHz : Kilohertz

M1 : Cortex moteur primaire

mA : Milliampère

MEG : Magnétoencéphalogramme

MM : Mouvement miroir

MMP : Mouvement miroir physiologique

mV : Millivolt

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

PÉM : Potentiel évoqué moteur

PLT : Potentialisation à long-terme

SCNI : Stimulation cérébrale non-invasive

SEt : Stimulation électrique transcrânienne

SEtCA : Stimulation électrique transcrânienne à courant alternatif

SEtCD : Stimulation électrique transcrânienne à courant direct

SMT : Stimulation magnétique transcrânienne

SMTr : Stimulation magnétique transcrânienne répétitive

STDP : *Spike-timing-dependant plasticity*

*« Le savant le plus grand est celui qui connaît les limites de son savoir,  
c'est-à-dire l'infini de son ignorance. »  
Serge Bouchard*

*« Which is more important », asked Big Panda,  
« the journey or the destination? »  
« The company. » said Tiny Dragon  
Philosophie bouddhiste*





## Remerciements

Je souhaite remercier tout d'abord mon directeur de recherche, Hugo Théoret, qui a accepté d'encadrer cette thèse. Merci pour ta confiance, ta disponibilité, ta générosité et ton humour. Tu as cette capacité d'apporter de la légèreté dans ce parcours qui peut être exigeant. Je retiendrai également ta franchise, ta rigueur et ta grande capacité de synthèse. Je n'aurais pas pu mieux tomber pour accoucher de ce doctorat. Merci également à mon co-directeur, Jean-François Lepage, qui a su m'aiguiller à plusieurs reprises sur les analyses statistiques et les angles morts de mes recherches. Merci pour ton humour et ton autodérision qui portaient nos sujets arides à un niveau plus humain.

Merci à Maria et à Stéphane pour votre support et votre dévouement. Merci à Franco pour toutes tes anecdotes sur le Cernec et sur ta vie italienne.

Un grand merci à tous les collègues du laboratoire Théoret !! Un merci particulier à Sara Tremblay qui aura été une mentore exceptionnelle dans mes premières années. Tu auras été inspirante tant sur le plan professionnel que par tes qualités personnelles. Merci à Vincent et à Geneviève pour tous les 5 à 7, les confidences, les discussions, les rires et votre amitié. Sans oublier Gabrielle, et le couple, Marie et Jean-Marc, Manon et Laurence. Merci à Audrey pour ta patience tout au long de mon dernier projet de recherche. Tu lui auras donné un second souffle. Merci à Dave St-Amour pour ta collaboration et ta générosité.

Un grand merci à ma merveilleuse cohorte 2014. Quelle excellente cuvée !! Vous êtes tous et toutes de beaux êtres humains. Merci à Marianne, première coéquipière au stage-relation et précieuse amie jusqu'au bout et au-delà du doctorat. Un merci spécial à Simon pour ta sensibilité, ton intelligence et ton humour. Merci à Marie, ma fidèle acolyte de tous les crimes du doctorat depuis le jour 1 du petit cocktail d'accueil. Chère amie, tu seras à jamais dans mon cœur.

Mes remerciements vont également à deux colocos spéciales, Paule et Mathilde, avec qui j'aurai longtemps cohabité pendant mes études en psychologie. Votre écoute, votre patience, votre bienveillance et votre précieuse amitié m'auront été d'un grand soutien dans les moments plus difficiles. Mathilde, tu sais ce que t'es toi? ...t'es un p'tit trésor! Merci à Caroline pour tous ces moments un peu improvisés où nous nous retrouvions autour d'un café pour rire, discuter,

ventiler et refaire le monde. Merci à mes amis, ma famille et à mon père qui m'ont encouragé tout au long de ce travail parfois difficile à saisir.

Merci à ma mère que j'aime d'amour et qui veille sur moi chaque jour. Tu m'auras transmis ces qualités humaines qui me servent aujourd'hui dans ma vie personnelle et professionnelle. Il y a certainement de ta patience et de ta foi dans cette thèse. Merci à Denis Veilleux d'être ce guide intellectuel et spirituel dans ma vie. Ces années à te connaître m'auront fait voyager dans le monde, dans mon cœur et dans mon esprit. Je suis privilégié que tu sois dans ma vie cher ami. Je voudrais également remercier ma marraine Lucie et mon parrain Paul d'être présents dans ma vie et de m'accueillir chaque veille de Noël dans votre chaleur domestique. Votre amour et votre soutien sont d'une valeur inestimable. Vous m'inspirez grandement par votre courage, générosité et votre dévouement.

J'aimerais remercier mes superviseur.e.s cliniques qui m'auront permis de me développer comme clinicien et comme humain. Merci à Isabelle Queval, Alessandra Schiavetto, Dominique Cazin, Stephanie Margolese et Linda Greenberg, et Valérie Fraïle. Un merci spécial à Gabriel Leonard qui aura été mon dernier superviseur clinique, et non le moindre. Tes qualités humaines sauront inspirer longtemps ma pratique. Merci pour ta confiance, tes réflexions et ton ouverture d'esprit. Ce passage à l'Hôpital neurologique de Montréal, la rencontre de Brenda Milner et les amis, Alice, Samuel, Meg et Kirsten, resteront à jamais dans ma mémoire.

Finalement, je voudrais remercier la Fondation Ste-Justine, la Fondation Pierre-Lavoie et le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada pour leur soutien financier. Merci également aux membres du jury qui me font l'immense honneur d'examiner ce travail.



**Chapitre 1**  
**Introduction**

Dès le 18<sup>e</sup> siècle, Luigi Galvani découvre le rôle majeur que joue l'électricité dans le fonctionnement du système nerveux à l'aide d'un courant électrique administré sur une grenouille (Jeannerod, 1985). Heureusement, l'intérêt pour la question ne s'est pas limité qu'à une seule expérimentation amphibienne. Le développement des connaissances liées au système nerveux allait non seulement se faire à l'aide de recherches animales, puis humaines, mais grâce à d'importantes découvertes scientifiques. Les inventions successives de la pile voltaïque en 1800 par Alessandro Volta et de la bobine à induction électromagnétique en 1831 par Michael Faraday ont particulièrement contribué à la conception d'appareillages cliniques à une époque où l'usage thérapeutique de courants électriques sur le cerveau gagnait de nombreux scientifiques (Kadosh, 2014). Les expériences et les outils développés à l'époque n'avaient cependant pas les effets escomptés et avaient souvent des allures de contes *Frankensteniens*. Avec les avancées des quarante dernières années, les techniques de stimulation cérébrale non-invasive (SCNI) ont mené à de nombreuses recherches visant à influencer le fonctionnement neuronal, que ce soit à l'aide d'une stimulation magnétique ou d'un courant électrique (Ridding et Rothwell, 2007). La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) a, par exemple, été reconnue comme traitement dans diverses problématiques neurologiques et de santé mentale. Par exemple, à la clinique de neuromodulation psychiatrique du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, les patients souffrant de dépression sévère et réfractaire aux traitements habituels peuvent recevoir un traitement par SMT. Cette approche basée sur la découverte de Faraday est le fruit de longues recherches, parfois infructueuses, mais qui ont permis de mieux comprendre notre cerveau. Bien au-delà des simples effets physiologiques et comportementaux observés en laboratoire, la reconnaissance de cette méthode en clinique sera passée inévitablement par un effet fonctionnel réel dans la vie des patients.

## **1.1 Stimulation non-invasive du cerveau**

En 1980, Merton et Morton ont été les premiers à produire une réaction musculaire en stimulant le cortex moteur (M1) en utilisant une SET. Peu de temps après, le développement de la SMT a ouvert un champ d'investigation du fonctionnement neurophysiologique du cerveau permettant d'influencer le fonctionnement neuronal (Barker et al., 1985; Ridding et Rothwell, 2007). Depuis son apparition, elle a permis d'investiguer, de façon objective et sans risque pour

les sujets, l'excitabilité corticale, les connexions corticocorticales et corticospinales et le rôle des régions cérébrales dans diverses fonctions et pathophysiologies.

### **1.1.1 La stimulation magnétique transcrânienne**

Basée sur le principe de l'induction électromagnétique, la SMT consiste en la production d'une charge électrique qui circule à travers un fil de cuivre recouvert d'une gaine isolante, le stimulateur. Le passage de ce courant génère à son tour un champ magnétique de quelques Tesla, la stimulation magnétique. Lorsque le stimulateur est placé au-dessus de la tête d'un sujet, cette stimulation magnétique passe à travers le crâne sans grande atténuation. La conductibilité du tissu cérébral permet à ce flux magnétique d'induire un champ électrique dans les neurones situés à proximité de la stimulation. À partir d'un certain seuil d'intensité de stimulation, la SMT peut produire une dépolarisation neuronale (potentiel d'action) ou un potentiel postsynaptique (excitateur ou inhibiteur) et permet de moduler temporairement l'activité de cette région du cerveau (Terao et Ugawa, 2002; Valero-Cabré et al., 2011).

Contrairement à la nature corrélative des techniques d'imagerie, la stimulation magnétique permet l'étude d'une relation de causalité (Koch et Rothwell, 2009), référant à la connectivité effective ou l'influence directe qu'un système neuronal peut exercer sur un autre (Friston, 2011). Ainsi, la SMT est un outil particulièrement bien adapté pour sonder le fonctionnement, la morphologie et la connectivité de plusieurs régions corticales. (Terao et Ugawa, 2002).

### **1.1.2 La stimulation électrique transcrânienne**

Bien que la séance d'électrochocs subie par Jack Nicholson dans *Vol au-dessus d'un nid de coucou* (1975) ait résolument marqué l'imaginaire collectif, d'autres techniques de stimulation électrique transcrânienne (SEt) à faible intensité ne requièrent aucune anesthésie et sont sans effets indésirables majeurs (Antal et al., 2017). En effet, le plus souvent, l'effet rapporté est une sensation de picotement sous les électrodes (Fertonani et al., 2015). Tout comme la stimulation magnétique, ces techniques non invasives ont fait l'objet de nombreuses recherches, mais sans pour autant avoir été approuvées en tant que traitement thérapeutique.

De façon générale, la SET consiste en l'application d'un courant électrique de faible intensité (0,5-2 milliampères (mA)) à travers deux électrodes placées sur le scalp des participants. Une certaine quantité du courant traverse le crâne pour atteindre le cortex et modifier l'activité des neurones (Voroslakos et al., 2018). Bien que plusieurs paramètres relèvent de l'expérimentateur, la quantité de courant qui atteint le tissu neuronal dépend de plusieurs facteurs incontrôlables, incluant la résistance de structures céphaliques comme la peau, le crâne, les vaisseaux sanguins et les tissus cérébraux (Brunoni et al., 2012). Contrairement à la SMT qui déclenche une décharge neuronale (potentiel d'action), la stimulation électrique modifie seulement le seuil de décharge des neurones et change conséquemment la probabilité qu'une décharge neuronale se déclenche suite à un stimulus (Fritsch et al., 2010; Nitsche et Paulus, 2000).

#### 1.1.2.1 Les électrodes

Généralement, deux électrodes en caoutchouc sont insérées dans des éponges imbibées de solution saline conductrice et tenues en place par des sangles élastiques ou un bonnet en néoprène. Certaines électrodes plus spécialisées nécessitent l'application d'un gel permettant la conduction du courant électrique. La grosseur peut varier de 1 à 35 cm<sup>2</sup> selon les besoins (Moreno-Duarte et al., 2014; Nitsche et al., 2007).

L'emplacement des électrodes est souvent basé sur le système international 10-20 (Woods et al., 2016), une méthode utilisée pour décrire l'emplacement des électrodes sur le cuir chevelu. La position de l'électrode active (anode) dépend de l'aire corticale d'intérêt, tandis que l'électrode de retour (cathode) est généralement placée dans une zone sans rapport avec les processus cérébraux examinés tels que le front ou le vertex. Cette dernière peut également être placée sur une structure extracéphalique, comme l'épaule, afin de diminuer les effets à l'électrode de retour (Priori, 2003). Notons qu'une étude comparative des différents montages a montré que les montages monocéphaliques n'étaient pas plus efficaces qu'une stimulation factice et que les montages bicéphaliques étaient plus efficaces que les monocéphaliques, puisqu'une partie du courant dérivé diminuait son efficacité (Mahmoudi et al., 2011). Une disposition unilatérale (même hémisphère) ou bilatérale (hémisphères opposés) des électrodes peut également moduler l'efficacité de la stimulation (Imburgio et Orr, 2018). Finalement, un positionnement en anneau à haute densité (4 x 1), dans lequel une électrode est placée sur la

région cible et quatre électrodes de retour sont disposées autour de celle-ci, augmenterait la densité et l'efficacité de la stimulation (Datta et al., 2009).

#### 1.1.2.2 L'intensité de stimulation

Comme mentionné précédemment, la stimulation électrique transcrânienne implique généralement une intensité de courant de 0,5 à 2 mA (Nitsche et Paulus, 2000). L'intensité de stimulation n'est habituellement pas ajustée de façon individualisée bien qu'elle puisse avoir un impact fondamental sur les effets physiologiques. Ceci pourrait expliquer pourquoi il n'existe, à ce jour, aucune démonstration d'une relation linéaire entre l'intensité de stimulation et l'amplitude et la direction des effets liés aux SET (Bastani et Jaberzadeh, 2012; Moliadze et al., 2012).

La densité de courant est également un paramètre important à considérer. La densité de courant est déterminée par la grosseur des électrodes et la force de la stimulation (l'intensité ou l'amplitude de stimulation) (Nitsche et al., 2007). Une densité de courant de 0.029 à 0.08 mA/cm<sup>2</sup> (correspondant à 1 mA ; électrodes de 35 à 12 cm<sup>2</sup>) est fréquemment utilisée puisqu'elle s'est montrée relativement efficace au niveau de la région motrice (Nitsche et al., 2008). Soulignons que la densité de courant n'est pas homogène à travers les électrodes, et peut être affectée par les propriétés du gel conducteur et le type d'électrodes utilisées (Miranda et al., 2006; Saturnino et al., 2015). Par exemple, le développement récent de la stimulation haute-densité a mené à l'utilisation d'électrodes plus petites (par exemple 3,5-12 cm<sup>2</sup>), permettant une stimulation plus focalisée et de plus grande densité de courant (Edwards et al., 2013; Nitsche et al., 2007). Enfin, la densité de courant peut également être influencée par des paramètres anatomiques comme l'épaisseur du crâne (Opitz et al., 2016), ce qui rend la densité obtenue potentiellement inadaptée à certaines régions comparativement à d'autres.

#### 1.1.2.3 La durée de la stimulation

Le courant appliqué peut s'étendre sur une durée allant de quelques secondes à plusieurs minutes. Les stimulations durent fréquemment entre 10 et 20 minutes, mais peuvent aller jusqu'à 40 minutes (Brunoni et al., 2012; Paulus, 2011). Alors que l'amplitude de l'effet semble dépendre de l'intensité de la stimulation, le maintien de l'effet dans le temps pourrait plutôt dépendre de

la durée de l'application du courant (Brunoni et al., 2012). En effet, certaines études ont montré qu'une durée plus longue de stimulation pouvait prolonger les effets observés après la stimulation (Nitsche et Paulus, 2000). Cela dit, doubler ou prolonger la longueur de stimulation peut aussi inverser les effets sur l'excitabilité des neurones (excitation vers inhibition) (Batsikadze et al., 2013).

Lorsque plusieurs séances sont nécessaires à l'expérimentation, un intervalle interséances d'environ une heure est suffisant lorsque les effets sont de courte durée (environ 10 minutes) (Fricke et al., 2011; Nitsche et al., 2005). Pour les effets plus persistants, un intervalle d'au moins 24 heures est recommandé afin d'éviter l'interférence entre les séances de stimulation (Monte-Silva et al., 2010, 2013). Il n'existe pas de consensus clair sur le temps d'attente nécessaire entre les séances de stimulation électrique, mais il est toutefois commun de retrouver des intervalles de 48 h, 72 h, voire une semaine (Woods et al., 2016).

#### 1.1.2.4 La stimulation placebo

L'approche habituelle pour rendre les participants *naïfs* face à la présence d'une stimulation, est l'utilisation d'une condition placebo. Lors de la stimulation, une sensation de picotement peut se produire sous les électrodes. Cette sensation est plus grande au début de la stimulation et dépend de l'intensité de la stimulation. La stimulation placebo débute de façon identique à la *vraie* stimulation, mais disparaît après quelques dizaines de secondes. Ainsi, les participants ressentent le picotement initial, mais la durée de stimulation est trop courte pour produire un quelconque effet (Dissanayaka et al., 2017). Une condition placebo est fréquemment utilisée comme contrôle inactif dans les recherches sur les SET afin de mieux évaluer l'effet global de la SET à l'étude.

#### 1.1.2.5 Les approches expérimentales

Selon les paramètres de stimulation, l'étude du mécanisme et des effets des techniques de SET s'effectue principalement à travers deux axes, soit les effets immédiats (*online*) pendant la stimulation et les effets observés après la stimulation (*after-effects; offline*) qui persistent de quelques minutes à quelques heures (Bergmann et al., 2016; Fertoni et Miniussi, 2017; Pozdnyakov et al., 2021). Ainsi, l'une des principales questions est de déterminer si la technique

de SEt utilisée exerce ses effets pendant son administration, après la fin de la stimulation, ou les deux (Fertonani et Miniussi, 2017; Galli et al., 2019; Samaei et al., 2017).

Habituellement, l'approche *online* liée à la stimulation électrique peut être utilisée pour interférer avec des processus neuronaux (p. ex. lors d'une tâche cognitive) ou pour moduler des propriétés neurophysiologiques telles que l'excitabilité corticale, la connectivité cérébrale ou l'activité électrique neuronale. Les protocoles *offline* impliquent également que la mesure de changements neurophysiologiques persiste au-delà de la stimulation via des mécanismes de plasticité synaptique (Siebner et al., 2009), avec un impact subséquent possible sur les processus neuronaux, comportementaux et cognitifs.

## **1.2 La stimulation électrique à courant direct**

Les premiers mécanismes neuronaux révélés avec les SEt l'ont été grâce à la stimulation électrique transcrânienne à courant direct (SEtCD). Cette technique a été l'une des premières à être développée dans les années 1960 dans l'espoir de moduler le fonctionnement cognitif, l'affect et les symptômes cliniques des patients psychiatriques (Albert, 1966; Nitsche et al., 2003). Au tournant des années 2000, les effets physiologiques ont été explorés de façon plus systématique, avec une majorité d'études ayant pour sujet le cortex moteur (Nitsche et Paulus, 2001). Au niveau de la recherche clinique, les applications portent principalement sur la dépression (Loo et al., 2012), les accidents vasculaires cérébraux (AVC) (Lindenberg et al., 2010) et le Parkinson (Benninger et al., 2010).

### **1.2.1 Mécanisme de la SEtCD**

La SEtCD implique un courant constant qui circule entre deux électrodes, une anode et une cathode, disposées sur le scalp. Le champ électrique produit pendant la stimulation est réputé modifier le potentiel transmembranaire neuronal et influencer le niveau d'excitabilité et la réponse à un *input* synaptique (Mohammadi, 2016; Wassermann et Grafman, 2005). Le neurone peut alors être plus ou moins susceptible de décharger au moment de recevoir un stimulus (Miranda et al., 2006). Puisque la SEtCD stimule sous le seuil de décharge, elle n'induit pas de potentiel d'action (Bikson et al., 2004), mais modifie plutôt l'activité neuronale par une méthode de polarité des électrodes (Nitsche et Paulus, 2000). Typiquement, l'électrode anodale

génère un flux de courant entrant dans le cortex, ce qui produit une dépolarisation somatique des neurones pyramidaux et une hyperpolarisation des dendrites apicales, alors que l'électrode cathodale produit généralement l'inverse (Radman et al., 2009; Zaghi et al., 2010a).

### **1.2.2 Polarité, excitabilité et ambiguïté**

Ce jeu de polarité des électrodes permet de moduler l'excitabilité corticale du cerveau. Chez l'humain, Nitsche et Paulus (2001) ont été les premiers à démontrer des changements d'excitabilité robustes et persistants au niveau de M1 suite à l'application de la SETCD. Par la suite, les chercheurs ont abondamment étudié ce changement au niveau du cortex moteur à travers sa voie descendante, appelée « corticospinale ». Généralement, la stimulation anodale a tendance à augmenter l'excitabilité des neurones moteurs, effet facilitateur, alors que la stimulation cathodale réduit cette excitabilité, effet inhibiteur (Horvath et al., 2015). Ces changements d'excitabilité corticospinale ont été observés jusqu'à 90 minutes après la fin de la SETCD (Batsikadze et al., 2013; Nitsche et Paulus, 2001). Par ses effets persistants tant neurophysiologiques (Monte-Silva et al., 2013) que comportementaux (Kadosh et al., 2010; Reis et al., 2009), la SETCD pourrait avoir un potentiel thérapeutique de réhabilitation.

Toutefois, de récentes études ont remis en question certains résultats antérieurs, notamment en démontrant une grande variabilité des réponses d'excitabilité. Ces études ont révélé un inversement des réponses attendues d'excitation anodique/d'inhibition cathodique, ou une absence d'effet dans certains cas (Horvath et al., 2015, 2016; Jonker et al., 2021; Lopez-Alonso et al., 2014; Tremblay et al., 2016; Wiethoff et al., 2014).

## **1.3 La stimulation électrique à courant alternatif**

Depuis une dizaine d'années, les chercheurs se sont intéressés à une nouvelle approche dans le domaine de la SET, soit la stimulation électrique transcrânienne à courant alternatif (SEtCA) (Paulus, 2011). Il sera spécifiquement question de cette technique de stimulation non-invasive dans la présente thèse.

La SEtCA cible spécifiquement les oscillations endogènes de notre cerveau (Romei et al., 2016; Thut et al., 2017). Considérant leur rôle fonctionnel (Siegel et al., 2012; Thut et Miniussi,



2009) et leur association avec une variété de processus cognitifs et de désordres pathophysiologiques (Buzsaki et Draguhn, 2004; Uhlhaas et Singer, 2006), ces oscillations représentent une cible intéressante pour la neurostimulation. En effet, agissant un peu comme un *pacemaker* cellulaire avec un rythme intrinsèque, les oscillations reflètent l'activité synchronisée de larges populations de neurones et sont fondamentales dans la communication neuronale (Herrmann et al., 2016b; Hordacre et al., 2016). Mais plus important encore, elles présentent diverses caractéristiques (fréquence, amplitude, phase, etc.) qui peuvent être influencées et modulées par des stimuli externes comme la SEtCA (Bergmann et al., 2016; Karabanov et al., 2016; Zrenner et al., 2016).

### **1.3.1 Les oscillations cérébrales**

À la fin des années 1920, Hans Berger fut l'un des premiers physiologistes à enregistrer et à décrire les rythmes oscillatoires cérébraux humains (Collura, 1993). Initialement perçues comme du bruit, ces oscillations se sont rapidement montrées essentielles pour le bon fonctionnement du cerveau (Buzsáki, 2006; Thut et al., 2012).

#### **1.3.1.1 À l'échelle micro- et macro-cellulaire**

L'oscillation neuronale, également appelée onde cérébrale, est une activité neuronale rythmique ou répétitive du système nerveux central (SNC). L'activité oscillatoire provient soit de neurones individuels, soit d'interactions interneuronales (Hammond, 2015). Au niveau individuel, les neurones communiquent grâce aux différences de charges électriques entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Cette différence de concentration d'ions constitue le potentiel membranaire du neurone (Hammond, 2015). Les fluctuations du potentiel membranaire permettent les échanges d'informations à travers les synapses telle une course à relais. Ces connexions interagissent ensemble par des jeux d'excitation et d'inhibition selon la fluctuation des charges électriques. Ainsi, les oscillations peuvent apparaître soit comme des fluctuations du potentiel de repos, soit comme un rythme de potentiels d'action, ce qui peut induire des oscillations neuronales post-synaptiques (Fries, 2005; Schnitzler et Gross, 2005). Cette quantité d'oscillations neurales peut également être influencée par les concentrations de certains neurotransmetteurs dans les neurones (Wang, 2010).

Au niveau populationnel, l'activité synchronisée de plusieurs neurones évoque des oscillations macroscopiques qui peuvent être observées sur un électroencéphalogramme (EEG). Les oscillations neuronales macroscopiques proviennent généralement de connexions interneuronales. Ces interactions interneuronales peuvent provoquer des oscillations à différentes bandes de fréquences. C'est cette synchronie entre les neurones qui permet un échange d'informations plus efficace entre les régions éloignées (Fries, 2005, 2015; Womelsdorf et al., 2007a).

#### 1.3.1.2 Caractéristiques des oscillations

Les oscillations peuvent être décrites selon différentes caractéristiques. D'abord, l'amplitude représente la position maximale atteinte durant un mouvement oscillatoire (entre -A et +A). Les changements d'amplitude résultent de la synchronisation des fluctuations du potentiel membranaire des neurones (Pfurtscheller et Lopes da Silva, 1999). Ces changements sont habituellement représentés par une mesure de puissance ( $\mu V^2$ ).

Ensuite, la fréquence des oscillations représente la vitesse à laquelle une oscillation complète est effectuée. Une oscillation est une variation caractérisée par un changement périodique de sens autour d'une position d'équilibre stable, passant successivement d'une valeur maximale à une valeur minimale. La fréquence est le nombre de cycles par seconde et est exprimée en Hertz (Hz) (Antal et Herrmann, 2016).

Enfin, les oscillations sont également caractérisées par leur phase. La phase correspond à la position initiale de l'oscillation. Les variations du potentiel membranaire du neurone qui alterne entre un état de dépolarisation et d'hyperpolarisation, créent d'une certaine manière les oscillations (Mukovski et al., 2007). Cette dynamique peut se synchroniser ou s'opposer à travers différents réseaux de neurones. Ainsi, deux oscillations peuvent avoir la même fréquence et la même amplitude, mais présenter une phase opposée ( $180^\circ$ ) ou être en phase ( $0^\circ$ ). Dans la partie positive de la phase (dépolarisation), il y a plus de chance qu'un potentiel d'action soit déclenché. Ainsi, si deux neurones sont synchronisés en phase, on augmente la probabilité qu'un potentiel d'action d'un neurone soit transmis et influence l'autre neurone dans sa partie dépolarisée. À l'inverse, s'ils sont hors phase, l'information du potentiel d'action arrivera dans la partie négative

(hyperpolarisée) de l'autre oscillation et l'information aura moins d'impact (Fries, 2005). Lorsque deux neurones oscillent et sont synchronisés à la même phase (mais pas nécessairement la même amplitude), il est habituellement entendu que ces neurones sont connectés fonctionnellement et s'échangent de l'information.

#### 1.3.1.3 Les bandes de fréquences

L'activité rythmique du cerveau est observée aussi bien au repos (elle est donc intrinsèque, spontanée, voire indépendante de toute stimulation externe), que lors d'une activité cognitive, perceptuelle ou sensori-motrice. De manière conventionnelle, l'activité oscillatoire du cerveau a été divisée en différentes bandes de fréquences, dont les principales sont les ondes delta (< 4 Hz), thêta (4-7 Hz), alpha (8-12 Hz), bêta (12-30 Hz) et gamma (> 30 Hz), bien qu'il puisse exister de légères différences à travers la littérature (Başar et al., 2001; Buzsáki, 2006).

Les bandes de fréquences peuvent aussi être catégorisées selon leur emplacement (Tuladhar et al., 2007), leur fonction ou selon la forme d'onde qu'elles expriment (Cooper et al., 2012; Kropotov, 2009). Ainsi, selon l'origine anatomique, chaque bande de fréquence correspond à des corrélats fonctionnels distincts (Engel et al., 2001). Par exemple, les oscillations delta sont généralement observées lors du sommeil profond, et les rythmes thêta lors de tâches mnésiques (Engel et al., 2001).

Les bandes de fréquences d'un même réseau sont typiquement associées à différents états cérébraux et rivalisent entre elles (Engel et al., 2001). Cependant, le cerveau est rarement aussi simple et compartimenté. Plusieurs rythmes peuvent temporairement exister dans les mêmes structures et interagir entre eux (Steriade, 2001). De plus, une fonction cérébrale peut s'étendre sur deux bandes de fréquences différentes (Waldhauser et al., 2012) ou seulement se produire dans un intervalle limité d'une bande de fréquence (Klimesch et al., 1998). Il est par exemple possible de distinguer les oscillations basses alpha (6,5-10,5 Hz) de la partie supérieure de la bande alpha (10,5-12,5 Hz). Par ailleurs, certains rythmes cérébraux distincts sont identifiés comme faisant partie d'une même bande de fréquences. Ainsi, les rythmes *mu* et les rythmes alpha ( $\alpha$ ) font partie de la bande fréquentielle alpha (8-12 Hz) alors qu'ils ont des caractéristiques distinctes (Aleksandrov et Tugin, 2012). Par conséquent, bien que le système de classification de

marqueurs neurophysiologiques soit utile, il peut exister des différences fonctionnelles importantes au sein de subdivisions à l'intérieur même de ces bandes de fréquences.

En outre, cette classification de bandes de fréquences se base souvent sur l'activité cérébrale typique d'un adulte en santé, et ne reflète pas toujours l'activité neurophysiologique d'enfants, de personnes âgées ou de patients présentant différentes conditions neurologiques. Par exemple, le pic d'oscillation alpha est généralement plus faible chez les personnes âgées (Sally et al., 2018), alors que chez les enfants, certaines activités considérées comme alpha relèvent de la bande thêta dans le cerveau d'un adulte (Chiang et al., 2011). Certaines neuropathologies montrent également des différences dans les pics de fréquences et les oscillations, notamment dans l'autisme (Dickinson et al., 2018) et dans la maladie d'Alzheimer (de Frutos-Lucas et al., 2018; Hamm et al., 2015). En somme, bien que la classification soit utile, il est important de garder en perspective l'activité complexe des oscillations cérébrales.

Plus largement, les oscillations cérébrales ont également été classées en oscillations spontanées au repos et en oscillations liées à un événement selon les circonstances de l'enregistrement (Jee, 2021). Par exemple, lors de l'enregistrement au repos, les sujets sont assis sur une chaise avec les yeux ouverts ou fermés. De plus, on leur demande généralement d'éviter les pensées trop spécifiques. Les oscillations cérébrales peuvent également être mesurées lors de tâches motrices ou cognitives (Coles et Rugg, 1995). Finalement, les potentiels ou signaux évoqués sont d'autres types d'oscillations cérébrales qui reflètent les petites variations phasiques de l'activité électrique du cerveau induites par un événement externe (p. ex. une stimulation sensorielle). Ainsi, contrairement aux oscillations neuronales spontanées, les signaux évoqués sont enregistrés en réponse à tout stimulus (Jee, 2021).

#### 1.3.1.4 La synchronisation des oscillations

La synchronisation des oscillations neuronales joue un rôle important dans l'intégration sensorielle et les processus cognitifs (Engel et al., 2001; Varela et al., 2001). Cette synchronisation constituerait un langage utilisé par les neurones pour traiter l'information plus efficacement et permettrait une coopération à même une région cérébrale ou entre les différentes aires corticales (Fries, 2005, 2015; Womelsdorf et al., 2007b). Cette synchronisation est dynamique à travers le

temps et ces changements sous-tendent une modulation de la communication neuronale (Fries, 2005). Cette synchronisation correspond à l'alignement des pics oscillatoires entre différentes populations de neurones, ce qui correspondrait à la synchronisation de phase. Comme vu précédemment, cette phase contient beaucoup d'informations sur l'activité du neurone, le degré d'excitabilité et le moment de décharge. Ceci étant, pour qu'il y ait synchronisation, tant la phase que la fréquence doivent coïncider (Fries, 2015; Valera et al., 2001).

### **1.3.2 Mécanisme de la SEtCA**

#### 1.3.2.1 Principe de base

C'est dans le contexte d'étude des oscillations cérébrales que la SEtCA a été développée, principalement dans une optique de modulation des oscillations endogènes du cerveau. Comme méthode, la SEtCA partage plusieurs principes méthodologiques et de caractéristiques avec les SET à faible intensité. Toutefois, la SEtCA se distingue par le type de courant qu'elle produit et par son efficacité à synchroniser les réseaux neuronaux entre eux (Ali et al., 2013). Plus particulièrement, la SEtCA consiste en un courant non constant, de forme sinusoïdale, qui circule entre les électrodes. Pendant le demi-cycle d'une oscillation du courant alternatif, une électrode sert d'anode tandis que l'autre sert de cathode. Pendant l'autre demi-cycle, le motif s'inverse, c'est-à-dire que l'anode agit comme cathode et la cathode comme anode. Ce courant sinusoïdale permet une interaction directe avec les oscillations cérébrales selon des fréquences spécifiques (Antal et al., 2017; Thut et al., 2011; Vosskuhl et al., 2018).

Au niveau cellulaire, le courant alternatif alterne entre des voltages positifs et négatifs, et force le potentiel membranaire du neurone à osciller à l'extérieur des limites du potentiel de repos : légèrement dépolarisé ou hyperpolarisé (Tavakoli et Yun, 2017; Zaehle et al., 2010). Les brèves phases de dépolarisation et d'hyperpolarisation sur chaque demi-cycle peuvent induire des effets d'entraînement pendant la stimulation. Ce processus d'entraînement fait référence à l'activité synchrone de plusieurs neurones qui s'adaptent aux stimuli externes. Ce jeu de polarisation est linéairement proportionnel au courant appliqué, mais dépend également de la fréquence (Deans et al., 2007; Reato et al., 2010). Tout comme le courant direct, la SEtCA ne permet pas d'induire un potentiel d'action. Elle modifie plutôt l'activité neuronale (Bikson et al.,

2004), et les faibles dépolarisations peuvent augmenter la probabilité de produire un potentiel d'action et de répondre à une stimulation interne ou externe (Antal et Herrmann, 2016). Au final, le courant électrique alternatif implique tant la modulation de l'activité oscillatoire que l'excitabilité neuronale (Antal et al., 2008).

#### 1.3.2.2 Mécanisme *online* et *offline*

Comme vu précédemment, l'étude du mécanisme de la SEtCA, tout comme d'autres SEt, s'effectue à travers deux axes, soit les effets obtenus pendant la stimulation et les effets observés après la stimulation (Fertonani et Miniussi, 2017; Pozdniakov et al., 2021). Cependant, ces deux approches sembleraient être sous-tendues par des mécanismes différents. Les effets *online* de la SEtCA sont probablement le résultat d'altérations du voltage membranaire qui modifient la décharge neuronale (Antal et Herrmann, 2016) alors que les effets qui suivent la stimulation sont fort probablement le résultat de changements synaptiques et de plasticité (Strüber et al., 2015; Vossen et al., 2015; Zaehle et al., 2010). Il est également suggéré que ces deux mécanismes soient dépendants et que la synchronisation des oscillations pendant la SEtCA puisse entraîner des changements neuroplastiques *offline* (Antal et Paulus, 2013; Herrmann et al., 2013; Thut et al., 2011; Veniero et al., 2015).

##### 1.3.2.2.1 Les hypothèses *online*

Les oscillations sont des phénomènes dynamiques et peuvent être perturbées par des stimuli externes rythmiques, qu'ils soient biologiques (Zauner et al., 2012) ou artificiels, comme la SEtCA (Zaehle et al., 2010). Il est largement admis que la SEtCA interfère directement avec les oscillations par un effet de synchronisation (Herrmann et al., 2016a; Reato et al., 2013; Thut et al., 2011). Cette synchronisation peut être désignée sous le terme d'entraînement (*entrainment*) (Lakatos et al., 2005). Il s'agit d'un alignement temporel de l'activité rythmique cérébrale avec le courant alternatif externe, en autant que ce rythme corresponde à celui de la population de neurones visée (Thut et al., 2012). Zaehle et ses collègues (2010) ont été les premiers à démontrer cet entraînement oscillatoire pendant la stimulation en utilisant une fréquence spécifiquement liée à la région du cerveau ciblée. Il est convenu que le rythme endogène change selon le rythme externe jusqu'à ce qu'il se produise un verrouillage de phase, un peu comme l'ajustement du rythme circadien lorsqu'une personne change de fuseau horaire (Thut et al., 2012). Lorsque

plusieurs oscillations neuronales deviennent synchronisées avec une stimulation externe, il est logique de penser qu'elles sont synchronisées également entre elles. Conséquemment, une augmentation de la synchronicité de phase se produit à la fréquence d'entraînement. De plus, une augmentation de la synchronisation oscillatoire résulte en une augmentation de la puissance (amplitude) à cette fréquence (Nunez et Srinivasan, 2006). C'est cette synchronicité des oscillations qui permettrait une amélioration du transfert de l'information entre les neurones (Butts et al., 2007) et serait un aspect clé dans les processus de plasticité synaptique liés à la SEtCA (Traub et al., 2004; Uhlhaas et al., 2010; Womelsdorf et al., 2007a). Ces modifications synaptiques seraient le résultat d'effets de la stimulation sur certains mécanismes biochimiques, comme les neurotransmetteurs, la présence de vésicules et l'accumulation de calcium dans l'espace présynaptique après la stimulation (Briones et Rosenthal, 1973; Citri et Malenka, 2008; Kirsch et Smith, 2000).

#### *1.3.2.2.2 Les hypothèses offline*

Bien que les conséquences neurophysiologiques de la SEtCA pendant la période de stimulation soient bien documentées (Cappon et al., 2016; Heise et al., 2019; Joundi et al., 2012; Pogosyan et al., 2009; Pollok et al., 2015; Wach et al., 2013a), la question en suspens est de savoir si la SEtCA peut induire des changements qui durent plus longtemps que la période de stimulation. Bien que le mécanisme précis de son action ne soit pas complètement compris, il semble que la synchronisation oscillatoire neuronale conduise à des changements neuroplastiques durables (Herrmann et al., 2013; Veniero et al., 2015; Vossen et al., 2015; Zaehle et al., 2010).

Tout comme la SEtCD et la SMTr (Nitsche et Paulus, 2001; Thut et Pascual-Leone, 2010), plusieurs études en SEtCA ont démontré que les effets peuvent persister au-delà de la période de stimulation (Veniero et al., 2015). Par exemple, certaines études ont rapporté des effets *offline* comportementaux (Pahor et Jaušovec, 2017; Sugata et al., 2018; Wach et al., 2013a) et neurophysiologiques (Aleksichuk et al., 2017; Heise et al., 2019; Kasten et al., 2016; Sugata et al., 2018; Wach et al., 2013b).

Contrairement aux effets immédiats (*online*) de la SEtCA, il y a moins de consensus entourant l'ampleur et la durée des effets post-stimulation (Veniero et al. 2015). D'emblée, ces effets *offline* ne peuvent être entièrement expliqués par une poursuite directe de la synchronisation *online* (appelée « échos » d'entraînement), car ces échos ne persistent que pendant quelques cycles oscillatoires après l'arrêt de la stimulation (Hanslmayr et al., 2014; Marshall et al., 2006; Thut et al., 2011). De plus, Chaieb et ses collègues (2011) ont montré des effets de 30 à 60 minutes après la SEtCA à l'aide de hautes fréquences (kHz) situées en dehors des oscillations cérébrales conventionnelles (0.1-80 Hz), suggérant que la plasticité subséquente ne dépend pas d'un entraînement oscillatoire *online*. Par conséquent, des effets hors stimulation plus durables pouvant persister jusqu'à 70 minutes sont susceptibles de refléter des mécanismes différents de ceux qui sont associés aux effets observés pendant la stimulation (Kasten et al., 2016; Neuling et al., 2013; Veniero et al., 2015; Vossen et al., 2015).

Les effets post-stimulation seraient davantage liés aux changements qui se produisent à travers une modification de la force des connexions synaptiques en fonction du temps d'occurrence des impulsions (*spike-timing-dependant plasticity*, STDP) (Citri et Malenka, 2008; Veniero et al., 2015; Vossen et al., 2015; Wischnewski et Schutter, 2017; Zaehle et al., 2010). Ce processus est causé par un mécanisme de plasticité connu depuis longtemps (Hutcheon et Yarom, 2000; Markram et al., 1997), soit le renforcement synaptique de potentialisation à long terme (PLT) (Caporale et Dan, 2008). Ces mécanismes ont déjà été observés, notamment grâce à la SMT administrée à partir de protocoles comme la stimulation associative paillée ou la *theta-burst* (Stefan et al., 2000; Suppa et al., 2016). Ce phénomène permettrait notamment d'expliquer le développement cérébral et la mémorisation (Song et al., 2000). La neuroplasticité par PLT augmenterait également la communication neuronale et la propagation du signal dans les dendrites post-synaptiques (Tavakoli et Yun, 2017).

De façon plus précise, le phénomène de PLT est un processus de modification du poids des synapses qui dépend du moment de déclenchement du potentiel d'action dans les neurones pré- et post-synaptiques (Bi et Poo, 1998). Ainsi, les synapses seraient renforcées ou affaiblies selon le moment (*timing*) d'apparition des stimuli, ce qui permettrait une synchronisation neuronale (Zaehle et al., 2010). Lorsqu'un potentiel d'action présynaptique précède le potentiel



postsynaptique, il s'en suit un renforcement de la synapse, ou une PLT (Herrmann et al., 2013). L'intensification de l'activation présynaptique amplifie la réponse postsynaptique. En somme, plus les décharges qui arrivent à une synapse sont rapprochées, plus cela renforce, potentialise et améliore l'efficacité de la synapse (Dan et Poo, 2006).

Dans le cas de la SEtCA, la force de réponse dépendrait également de la fréquence à laquelle les circuits sont stimulés (Hutcheon et Yarom, 2000). Selon le principe de *STDP*, les synapses qui auront une fréquence similaire à la stimulation seront renforcées pendant la stimulation (Zaehle et al., 2010). Après la stimulation, ces changements synaptiques persisteraient et résulteraient en une augmentation de l'activité neuronale à la fréquence de ces circuits. En d'autres termes, le courant sinusoïdal renforce les synapses qui entretiennent des activités rythmiques endogènes similaires. Cette hypothèse appuierait l'idée que la SEtCA puisse moduler les rythmes endogènes des circuits neuronaux (Tavakoli et Yun, 2017). Suite à la stimulation, les changements synaptiques sont maintenus et amplifiés, conservant la fréquence de résonance de ces circuits (Zaehle et al., 2010). Cette hypothèse semble concorder avec la capacité de la SMT répétitive à moduler les oscillations cérébrales selon des fréquences spécifiques (Başar et al., 2001; Liu et al., 2021; Thut et Pascual-Leone, 2010). Toutefois, les effets *offline* de la SEtCA et la démonstration du mécanisme de *STDP* demeurent variables et parfois contradictoires (Vossen, 2017). Il y a encore relativement peu de réplification des études, les paramètres de stimulations ne sont pas appliqués uniformément et la grosseur des échantillons est souvent insuffisante (Veniero et al., 2015). Cette compréhension demeure toutefois essentielle pour les futurs protocoles expérimentaux et l'élaboration d'approches thérapeutiques.

## **1.4 Mesurer les effets physiologiques du cortex moteur**

### **1.4.1 La stimulation magnétique comme méthode d'investigation**

#### **1.4.1.1 Réponse motrice et potentiel évoqué moteur**

La SMT à pulsation unique déclenche une activation électrique des neurones qui se diffuse dans les tissus environnants ainsi qu'à des sites interconnectés plus distants dans le cerveau

(Keck, 2007). Étant donné la bonne conductivité du tissu cérébral, une intensité suffisante de stimulation peut alors produire une dépolarisation de la membrane des neurones, initier un potentiel d'action et créer une activation neuronale (Reis et al., 2008).

Historiquement le cortex moteur, plus précisément la région de la main, a constitué une aire de prédilection pour étudier ce phénomène puisque l'effet produit par la SMT y est facilement observable et quantifiable grâce à la voie corticospinale (Lefebvre et Liew, 2017). En effet, 30 à 40 % fibres qui constituent cette voie proviennent du cortex moteur primaire qui projette directement vers la moelle épinière, puis les muscles (Seo et Jang, 2013). Pour que la dépolarisation soit observée, l'intensité de stimulation doit atteindre un certain seuil, variant selon les individus. Une fois ce seuil d'activation neuronal atteint, l'activation de la voie corticospinale provoque une contraction involontaire du muscle correspondant à la région corticale stimulée (Ruohonen, 2003). Cette réponse motrice, connue sous le nom de potentiel évoqué moteur (PÉM), est mesurée à l'aide de l'électromyographie (EMG) qui permet d'amplifier et de transposer la réponse musculaire en amplitude (mV). Plusieurs facteurs peuvent modifier l'amplitude des PÉM, par exemple l'entraînement moteur (Muellbacher et al., 2001), diverses conditions neurologiques (Di Lazzaro et al., 2008a) ou de façon plus artificielle, certains agents pharmacologiques (Ferland et al., 2021; Kimiskidis et al., 2006) ainsi que les SET (Nitsche et Paulus, 2000). L'amplitude des PÉM donne un indice de la facilité avec laquelle un potentiel d'action peut passer des neurones pyramidaux de M1 jusqu'au muscle effecteur (Chen, 2000). En utilisant certaines intensités de stimulation au-dessus du seuil moteur, il est possible d'observer une variation de l'amplitude des PÉM en temps réel, et de mesurer le niveau d'activité intrinsèque des neurones pyramidaux (Reis et al., 2008). Lorsque l'intensité de la SMT est maintenue constante, la modulation de l'amplitude des PÉM est supposée refléter les modifications de l'activité corticospinale. Typiquement, une augmentation de l'amplitude des PÉM indique une augmentation de l'excitabilité corticospinale.

Bien qu'il puisse être influencé par l'excitabilité des motoneurones spinaux (Rossini et al., 1985), le PÉM demeure un marqueur sensible aux changements d'excitabilité des réseaux corticaux moteurs. Habituellement, les changements de connectivité (ou d'excitabilité) sont investigués à l'aide d'une intensité de stimulation de départ, produisant un PÉM de base,

dépourvu de toute intervention. Ce PÉM peut représenter l'atteinte d'une amplitude fixe, par exemple 1 mV, ou être fixé selon un seuil moteur particulier. Une fois l'intervention expérimentale administrée, la mesure de PÉM peut être collectée une seconde fois avec la même intensité de SMT afin d'observer l'effet de cette intervention sur l'excitabilité corticospinale. Au niveau clinique, les PÉM peuvent être utilisés pour mesurer l'intégrité de la voie corticospinale d'un sujet. Par exemple, une absence de réponse PÉM dans les membres inférieurs a été rapportée comme un mauvais pronostic fonctionnel suite à un AVC (Hwang et al., 2016).

#### 1.4.1.2 SMT à double impulsion et connexions cérébrales

En plus de permettre l'observation de différents processus d'inhibition et de facilitation intracorticaux, la mesure d'amplitude des PÉM permet de sonder les connexions cortico-corticales inhibitrices et excitatrices motrices à l'aide du protocole de la double-SMT (Di Lazzaro et al., 1999). En effet, la dépolarisation neuronale résultant de la SMT peut induire des activations secondaires dans les régions interconnectées avec le site initialement stimulé, offrant ainsi la possibilité d'évaluer la connectivité distale de façon causale (Rothwell, 2011). Cette méthode nécessite que deux pulsations SMT soient appliquées sur deux régions différentes selon un intervalle précis (intervalle interstimulus; IIS). Dans ce protocole, une pulsation SMT standard est appliquée au cortex moteur, induisant un PÉM-test dans un muscle d'intérêt, par exemple la main. Précédemment à cette décharge, une pulsation SMT-conditionnelle est administrée sur une autre région du scalp. Si le stimulus conditionnel modifie l'amplitude du PÉM-test, il est possible de conclure que ces deux régions exercent une influence l'une sur l'autre (Rothwell, 2011).

##### 1.4.1.2.1 Connexions transcallosales entre les cortex moteurs

L'existence de voies transcallosales entre les régions homologues des deux hémisphères est bien établie chez l'animal et l'humain (Hanajima et al., 2001; Jenny, 1979). C'est à travers ces voies que transite le phénomène d'inhibition interhémisphérique (IIH) entre les régions motrices. De façon générale, l'IIH permet à un hémisphère cérébral de moduler l'activité de l'hémisphère opposé via le corps calleux qui relie les deux hémisphères (Iwata et al., 2016). Ainsi, par ce mécanisme neuronal, l'activation du cortex moteur d'un hémisphère mène à l'inhibition du cortex moteur controlatéral (Daskalakis et al., 2002). Il s'agit d'une composante importante de la coordination motrice bimanuelle et des mouvements unilatéraux (Duque et al., 2005).

Suivant les premiers travaux ayant étudié la propagation transcallosale d'un signal à partir du scalp (Amassian et Cracco, 1987), Ferbert et ses collègues (1992) ont été les premiers à administrer la double-SMT au niveau des cortex moteurs, permettant de fournir des preuves directes des connexions interhémisphériques entre ces régions homologues. Pour ce faire, ils ont d'abord appliqué un stimulus conditionnel (SC) sur le cortex moteur droit, suivi quelques millisecondes plus tard par un stimulus test (ST) au niveau de la zone motrice de l'hémisphère gauche. Le SC a permis de moduler l'amplitude des PÉM du ST, indiquant un changement de communication à travers les fibres transcallosales qui relient les deux régions motrices (Ferbart et al., 1992). Les auteurs ont montré qu'un IIS de cinq à six millisecondes (ms) entre les deux stimulations était nécessaire pour observer l'IIH. Depuis cette étude, il a été démontré à maintes reprises qu'un SC administré de 6 à 50 ms avant le ST pouvait inhiber les PÉM (Chen et al., 2003; Daskalakis et al., 2002; Hanajima et al., 2001). Cela dit, un intervalle de 10 ms mène à une IIH habituellement plus robuste (Reis et al., 2008), tant auprès d'une population saine que présentant une pathologie neurologique (Chen et al., 2003; Gilio et al., 2003). Finalement, notons que l'IIH peut être influencée par l'intensité des stimuli. Ainsi, l'IIH augmente si l'intensité du SC augmente, alors que l'effet inverse est observé à mesure que l'intensité du ST augmente (Daskalakis et al., 2002).

#### *1.4.1.2.2 Interactions interhémisphériques et neuropathologies*

Depuis l'étude de Ferbert, la technique de double stimulation a été affinée, permettant d'évaluer la connectivité interhémisphérique entre des régions non homologues, la connectivité intrahémisphérique, ainsi que les connexions cérébello-corticales (Ziemann et al., 2014). Ces protocoles reposent sur la même idée générale où des voies reliant les zones corticales stimulées permettent de mesurer une connectivité effective entre ces aires (Di Lazzaro et al., 1999; Rothwell, 2011). La double stimulation a été utilisée tant chez les sujets humains en santé (Rothwell, 2011) que les populations cliniques (Iwata et Ugawa, 2005; Porcacchia et al., 2014).

Chez les patients victimes d'un AVC, cet équilibre naturel entre les régions motrices peut être affecté et compromettre le rétablissement. L'IIH est un peu comme le jeu du souque à la corde où chaque région motrice tire la corde de son côté, sans en perturber totalement l'équilibre. Toutefois, cette rivalité interhémisphérique peut être compromise suivant un AVC : le

cortex épargné vient alors compenser le cortex endommagé et tire soudainement davantage la corde de son côté en modifiant l'équilibre de départ, et les mettant plutôt en concurrence malsaine (Murase et al., 2004).

La SEtCD a davantage été étudiée pour ses effets possibles sur la plasticité, la récupération et le rétablissement de l'équilibre entre les régions homologues cérébrales suite à un AVC (Kubis, 2016; Lindenberg et al., 2010; Sehm et al., 2013; Vines et al., 2008). Par exemple, la SEtCD appliquée au niveau de la région motrice a permis de moduler l'IIH chez les sujets sains (Tazoe et al., 2014), avec des effets moteurs prometteurs chez les patients ayant subi un AVC (Ludemann-Podubecka et al., 2014). Parallèlement, la double-SMT a peu été utilisée pour mesurer les effets de la SEtCA sur les connexions motrices. Il s'agit pourtant d'un aspect important relié aux effets de la SEtCA, avec une implication clinique possible, notamment dans les cas d'AVC. Par exemple, chez ces patients, le faible fonctionnement moteur a été corrélé avec un excès d'activité oscillatoire bêta dans la région corticale centrale affectée par l'accident vasculaire (Thibaut et al., 2017).

Les effets physiologiques d'une stimulation électrique sur l'équilibre interhémisphérique ont plus fréquemment été étudiés à l'aide d'un montage d'électrodes M1-M1. Classiquement, ce montage permet d'augmenter l'excitabilité sous l'électrode anode et diminuer l'excitabilité sous l'électrode cathode (Mordillo-Mateos et al., 2012; Tazoe et al., 2014). Cependant, d'autres études ont échoué à moduler l'excitabilité corticospinale à l'aide d'un montage M1-M1 (O'Shea et al., 2014; Tremblay et al., 2016), rappelant la variabilité inter- (Horvath et al., 2015; Wiethoff et al., 2014) ou intra-individuelle de la technique (Horvath et al., 2016; Jonker et al., 2021). À ce jour, aucune étude a étudié l'effet du courant alternatif sur l'IIH à l'aide d'un montage M1-M1. Une seule étude a étudié l'effet de la SEtCA sur l'IIH à l'aide de la SMT, mais le montage bilatéral M1-orbitofrontal n'a pas modifié l'interaction entre les cortex moteurs (Rjosk et al., 2016). La question demeure donc entière sur l'efficacité d'un montage M1-M1 SEtCA à moduler l'IIH.

#### **1.4.2 L'image électrique du cerveau**

Bien que la SMT soit une approche efficace pour mesurer les processus neurophysiologiques et les propriétés corticales du cerveau (Hallett, 2007), cette technique

présente tout de même certaines limites. D'abord parce qu'elle est difficilement transposable aux régions non-motrices étant donné la dépendance à l'*output* moteur (PÉM) (Daskalakis et al., 2012). En outre, les PÉM ne sont pas seulement influencés par les mécanismes corticaux, mais aussi par l'excitabilité spinale et les propriétés musculaires (Bestmann et Krakauer, 2015).

Longtemps les études post mortem sur le cerveau humain ou la stimulation électrique pratiquée sur des modèles animaux ont été les seules techniques disponibles afin d'acquérir de nouvelles connaissances sur l'architecture neuronale du cerveau (Kadosh, 2014). Le progrès des méthodes de neuroimagerie ont permis une incursion, autrefois perçue comme impossible, dans l'organisation fonctionnelle et structurelle du cerveau humain *in vivo*. En effet, toutes ces connaissances sur la relation entre les oscillations cérébrales et les différents processus cérébraux dérivent principalement de mesures corrélationnelles comme l'électroencéphalogramme. Son utilisation a grandement contribué à la compréhension de la SEtCA et de l'activité oscillatoire en permettant l'obtention de mesures physiologiques plus directes (Thut et al., 2017; Tremblay et al., 2019).

Contrairement aux oscillations de niveau neuronal individuel, les oscillations neurales à grande échelle ont été grandement étudiées à l'aide de l'EEG. Ce dernier permet d'enregistrer les signaux électriques qui régissent les interactions cérébrales. L'EEG mesure les différences de potentiels électriques entre diverses zones du cerveau à l'aide d'électrodes disposées sur le cuir chevelu. L'activation cérébrale détectée par les électrodes est associée à l'activité des neurones pyramidaux corticaux situés à la surface du cortex (Binnie et Prior, 1994). Les potentiels électriques générés par des neurones uniques sont trop petits pour être enregistrés à la surface du cuir chevelu. Ainsi, l'activité EEG reflète la sommation de l'activité synchrone de milliers ou de millions de neurones avec des orientations spatiales similaires (Nunez, 1981). La décharge neuronale est rythmée par des interactions locales entre les interneurones excitateurs et inhibiteurs. Plus particulièrement, les interneurones inhibiteurs jouent un rôle important dans la synchronisation de l'ensemble neuronal en permettant une excitation efficace et en modulant de façon rythmée le taux de décharge des neurones excitateurs (Jee, 2021).

Les neurones d'un ensemble de neurones ne se déclenchent pas exactement au même moment (c'est-à-dire une synchronisation parfaite). Mais lorsqu'un grand nombre de neurones s'activent en concert et oscillent en synchronie les uns avec les autres, la sommation des potentiels membranaires post-synaptiques produit un signal assez fort pour déclencher un potentiel d'action et être mesuré grâce à l'EEG (Collura, 1993; Jackson et Bolger, 2014). Si la probabilité d'un grand groupe de neurones est modulée à une fréquence commune, ils se déclencheront et généreront des oscillations à la même fréquence (Voskuhl et al., 2015). Ce sont ces associations entre divers neurones qui sont à la source de la production d'activités rythmiques variées, se catégorisant selon différentes bandes de fréquences (Engel et Singer, 2001; Varela et al., 2001). Ainsi, la capacité de l'EEG à détecter l'activité oscillatoire électrique qui se produit dans les couches corticales superficielles permet de mettre en relief les changements d'activité et de connectivité des neurones (Carvalho et al., 2018). Généralement, l'analyse de ces ondes cérébrales enregistrées par l'EEG s'effectue selon des caractéristiques de temps, de fréquence ou de synchronie. Bien qu'il existe d'autres techniques permettant de mesurer l'activité électrique cérébrale, telles que la magnétoencéphalographie (MEG) ou l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), l'EEG demeure facile à utiliser et offre une excellente résolution temporelle (en millisecondes) (Binnie et Prior, 1994).

#### 1.4.2.1 Méthode d'analyse de l'EEG

La méthode d'analyse EEG utilisée dans cette thèse est basée sur la transformation de Fourier et permet d'extraire la puissance des ondes étudiées (Tadel et al., 2019). Les analyses spectrales sont fréquemment utilisées pour étudier la puissance des oscillations, soit l'amplitude des oscillations à l'intérieur d'une fenêtre temporelle définie (Pfurtscheller, 2003). La technique la plus commune implique la transformation de Fourier (*fast Fourier transform (FFT)*) (Al-Fahoum et Al-Fraihat, 2014). Cette méthode permet de convertir les données brutes EEG en graphique de puissance fréquentielle. Les données brutes sont séparées en époques d'une durée déterminée, mais ne sont pas liées dans le temps à un événement interne ou externe en particulier, comme le fait l'analyse des potentiels évoqués (temps-fréquence). La puissance de chaque point de fréquence spécifique est alors calculée pour ces époques et moyennée afin de produire un graphique de moyennes de puissance pour chaque point de fréquence. Lorsque plusieurs

fréquences sont comparées, comme lorsqu'il y a deux conditions, cela donne une indication d'une possible synchronisation (augmentation de la puissance) ou désynchronisation (diminution de la puissance) à l'intérieur des différentes bandes de fréquences (Engel et Singer, 2001; Varela et al., 2001).

Dans le cadre de cette thèse, nous avons souhaité investiguer l'effet d'une stimulation bilatérale (C3-C4) sur les oscillations alpha et bêta. Les mêmes électrodes servaient à la fois de prise de mesure EEG et d'électrodes de stimulation. Alors que certaines études avaient échoué à modifier les oscillations bêta ou alpha des régions sensorimotrices à l'aide de montage bilatéral non-homologue (C3-supraorbital) (Harada et al., 2020 ; Rumpf et al., 2019 ; Sugata et al., 2018; Wach et al., 2013a), aucune étude avait utilisé ce montage d'électrodes bilatéral C3-C4 afin de mesurer les effets persistants post-stimulation alpha et bêta.

#### 1.4.2.2 Oscillations sensorimotrices d'intérêt

Puisque les oscillations des régions sensorimotrices seront au cœur de cette thèse, il paraît important d'en discuter de façon plus spécifique. L'activité oscillatoire de la région sensorimotrice fut l'une des premières à être étudiée dans le cerveau humain (Gastaut et Bert, 1954). Plusieurs études utilisant l'électrocorticogramme (ECoG) ont successivement lié les rythmes alpha et bêta à la région du sulcus central (Crone et al., 1998; Jasper et Penfield, 1949; Szurhaj et al., 2003). De plus, les études combinant IRMf et l'EEG ont suggéré que les oscillations alpha et bêta provenaient des gyri post- et pré-central, respectivement (Ritter et al., 2009). Cependant, la correspondance fonctionnelle de ces ondes avec les fonctions motrices demeure équivoque, alors que ces deux rythmes cérébraux sont intimement liés. Par exemple, une augmentation de la puissance des ondes alpha contribue à une diminution de la décharge neuronale au sein des régions interférant avec l'action motrice, alors qu'une diminution de la puissance bêta indique une désinhibition des populations neuronales impliquées dans l'exécution du mouvement (Brinkman et al., 2014, 2016). Les oscillations bêta se désynchronisent généralement avec les oscillations alpha pendant l'exécution motrice et l'imagerie motrice (Alegre et al., 2004; Pfurtscheller et Berghold, 1989; Pfurtscheller et Neuper, 1997; Ramos-Murguialday et Birbaumer, 2015). De plus, l'activité alpha et bêta peut différer selon qu'il s'agisse d'une préparation ou d'une exécution du mouvement (Shaw, 2003; Szurhaj et al., 2003).



Soulignons que la stimulation gamma a aussi démontré des effets positifs sur les mesures motrices notamment en modulant les performances motrices (Giustiniani et al., 2019; Joundi et al., 2012; Miyaguchi et al., 2018, 2022) et l'excitabilité de la voie corticospinale (Giustiniani et al., 2019), ayant même des effets sur les mécanismes de plasticité du cortex moteur (Guerra et al., 2019). Toutefois, au moment de débiter les présents travaux, peu d'études avaient investigué l'effet de la stimulation gamma sur les régions motrices comparativement aux stimulations alpha et bêta en raison de leur caractère inhérent au fonctionnement moteur. De plus, les rythmes gamma moteurs semblaient beaucoup être impliqués dans l'exécution motrice (Babiloni et al., 2016), alors que nos études n'impliquaient aucune tâche spécifique. Bien que le rôle de la bande gamma demeure un champ de recherche probable à investiguer, nous nous sommes concentrés, dans le cadre de cette thèse, sur les bandes de fréquences alpha et bêta afin d'étudier les effets de la SETCA sur les régions sensorimotrices.

#### *1.4.2.2.1 Les ondes alpha*

L'onde alpha (8 à 12 Hz) a été le premier rythme à être identifié grâce à l'EEG, d'où le nom représentant la première lettre grecque (Collura, 1993). Historiquement, l'onde alpha a été associée à un ralentissement de l'activité corticale et à un état cérébral de repos (Klimesch, 2012). Ainsi, la synchronisation des oscillations alpha augmente lorsqu'une zone corticale est au repos et une désynchronisation se produit au moment d'une tâche (Pfurtscheller et al., 1996). Elle est fondamentale dans le traitement des signaux cérébraux et se trouve à la source de la communication dans le traitement sensoriel et cognitif (Başar et al., 2001). Sur le plan anatomique, les oscillations alpha sont notamment dominantes dans les régions occipitales (pendant l'éveil, au repos, et augmentent lorsque les yeux sont fermés) (Kropotov, 2009), mais l'activité alpha se déploie également à travers plusieurs régions et processus comme ceux impliquant des mécanismes d'inhibition (Cooper et al., 2003; Jensen et Mazaheri, 2010; Klimesch et al., 2007). Par exemple, une augmentation de la puissance alpha est observée lorsqu'une tâche exige une plus grande inhibition d'informations non pertinentes (Cooper et al., 2003). De la même façon, en augmentant l'activité alpha, Sauseng et ses collègues (2009) ont favorisé la suppression d'informations non pertinentes lors d'une tâche en mémoire court-terme, démontrant un lien causal entre l'activité alpha et ce processus d'inhibition. Par ailleurs, en plus d'être impliquées

dans les processus d'inhibition et le traitement multisensoriel (Cecere et al., 2015), les oscillations alpha (autour de 10 Hz) joueraient un rôle important au sein des régions sensorimotrices. Une diminution de la puissance est notamment observée pendant un mouvement (Hobson et Bishop, 2016), l'observation d'un mouvement (Cochin et al., 1999) ou lors d'une stimulation tactile (Gaetz et Cheyne, 2006).

#### *1.4.2.2.2 Les ondes bêta*

L'activité bêta (13 à 30 Hz) est retrouvée à travers une multitude de régions du cerveau, mais sa présence au sein de l'aire sensorimotrice a été le sujet de nombreuses études (Spitzer et Haegens, 2017). Plusieurs études sur l'activité bêta ont impliqué des processus de détection d'intentions motrices, d'apprentissage moteur, de consolidation en mémoire motrice et de temps de performance (Cheyne, 2013). En effet, le rythme bêta est associé au mouvement, plus spécifiquement au mouvement volontaire, à son initiation et à sa suppression. Ainsi, une désynchronisation de l'activité bêta est observée avant et pendant un mouvement volontaire dans les régions sensorimotrices (Gilbertson et al., 2005; Kühn et al., 2004), avec un retour à la synchronisation suite au mouvement (Gilbertson et al., 2005; Pfurtscheller et al., 1998). Comme discuté précédemment, les oscillations sensorimotrices bêta se produisent fréquemment en relation avec les oscillations alpha. Ainsi, suite au mouvement volontaire, alors que les oscillations bêta se resynchronisent, les oscillations alpha demeurent désynchronisées (Pfurtscheller et al., 1996).

Une augmentation de la synchronisation bêta dans les régions sensorimotrices a été reliée à la maladie de Parkinson, une condition neurologique où l'initiation du mouvement volontaire est altérée (Eusebio et Brown, 2009). À l'inverse, cette sur-synchronisation s'est montrée bénéfique dans la suppression des tics chez les personnes atteintes du syndrome de Tourette, permettant la diminution des mouvements « semi-volontaires » causés par cette condition neurologique (Niccolai et al., 2016). Au-delà de la région sensorimotrice, les oscillations bêta peuvent être retrouvées à divers endroits dans le cerveau, comme les régions sous-corticales (Kilavik et al., 2013), et sont associées à un large spectre de fonctions cognitives (Spitzer et Haegens, 2017), notamment la mémoire de travail (Deiber et al., 2007) et les processus langagiers (Weiss et Mueller, 2012).

## 1.5 Mesurer les impacts de la SEtCA

De façon générale, l'observation des effets liés aux techniques de stimulation électriques peut se faire grâce à des mesures comportementales, cognitives, perceptuelles, physiologiques ou en neuroimagerie (Bergmann et Hartwigsen, 2021). Les effets d'une SEt sur l'activité oscillatoire endogène ont traditionnellement été quantifiés par l'EEG (Jones et al., 2018; Ketz et al., 2018; Kirov et al., 2009; Marshall et al., 2006). Par ailleurs, une grande partie des études mesurant les effets physiologiques liés au cortex moteur l'ont été par l'entremise de la SMT à impulsion unique. La SMT offre la possibilité de sonder indirectement l'excitabilité des réseaux moteurs avec une précision spatio-temporelle élevée pendant et après la stimulation électrique (Hallett, 2007). Dans le cadre de cette thèse, l'EEG et la SMT ont été utilisés de façon complémentaire afin de mesurer les effets post-stimulation de la SEtCA.

### 1.5.1 Stimulation magnétique et impacts de la SEtCA sur les régions sensorimotrices

Les effets des SEt, la SEtCA ne faisant pas exception, sont couramment étudiés au niveau des régions sensorimotrices par les mesures de PÉM. Les oscillations alpha et bêta sont connues pour être prédominantes dans le cortex sensorimoteur, culminant respectivement vers 10 Hz et 20 Hz (Ritter et al., 2009; Salmelin et Hari, 1994). Ainsi, ces fréquences sont souvent utilisées afin de mesurer l'effet de la SEtCA sur l'activité physiologique du système sensorimoteur (Jensen et al., 2005; Sauseng et al., 2009).

#### 1.5.1.1 Changements d'excitabilité corticospinale *online*

Bon nombre d'études ont montré des effets spécifiques à la fréquence de 20 Hz sur l'excitabilité corticospinale (Feurra et al., 2011, 2013, 2019; Shpektor et al., 2017; Wischnewski et al., 2019). Par exemple, Nakazono et al. (2016) et Feurra et al. (2011) ont observé une augmentation de l'excitabilité corticospinale seulement pendant la stimulation 20 Hz, alors que les fréquences thêta, alpha, et gamma n'ont pas mené à une modulation significative de l'amplitude des PÉM. D'autres études ont montré un effet spécifique de la stimulation bêta au repos sur l'excitabilité corticospinale (Cancelli et al., 2015c; Feurra et al., 2013), alors que certaines n'ont obtenu aucun effet pendant la stimulation (Guerra et al., 2016, 2018, 2019; Heise

et al., 2016; Nowak et al., 2017; Schilberg et al., 2018). Les études portant sur les effets de la stimulation alpha sont beaucoup moins nombreuses. De façon générale, l'augmentation de la puissance alpha dans le cortex moteur a été associée avec une diminution de l'excitabilité corticospinale (Ruddy et al., 2018). Par exemple, Sauseng et al. (2009) ont notamment montré qu'une augmentation de l'amplitude des oscillations alpha dans la région motrice était associée à une excitabilité corticospinale plus faible. Toutefois, Feurra et al. (2013) ont observé une augmentation des PÉM pendant la stimulation 10 Hz et l'administration simultanée d'une tâche d'imagerie motrice.

#### 1.5.1.2 Changements d'excitabilité corticospinale *offline*

L'étude des effets *offline* de la SEtCA sur l'excitabilité corticospinale est plus abondante, mais présente un portrait plus complexe. En effet, plusieurs études ayant mesuré les effets post-SEtCA à l'aide de la SMT ont montré des résultats parfois contradictoires. Antal et al. (2008) ont été parmi les premiers à étudier cet effet à l'aide de différentes fréquences. En utilisant une densité de courant de  $25 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  et des fréquences de 1, 10, 15, 30 et 45 Hz pendant 5 minutes, les auteurs n'ont pas réussi à modifier les PÉM. Tout comme Nakazono et al. (2016), ils ont observé une tendance vers une diminution des PÉM après la stimulation 10 Hz, postulant qu'une stimulation plus longue, une intensité de courant plus élevée et un plus grand nombre de sujets pourraient mener à des effets significatifs. Des études subséquentes ont toutefois réussi à produire des effets post-stimulation alpha ou bêta sur l'excitabilité corticospinale (Feurra et al., 2013; Gallasch et al., 2018; Wischnewski et al., 2018, 2019). Par exemple, Zaghi et al. (2010b) ont réussi à diminuer l'amplitude des PÉM en stimulant les cortex moteurs (C3-C4) pendant 20 minutes à l'aide d'une fréquence bêta de 15 Hz ( $0,08 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  ; 1 mA). Les effets se sont tantôt manifestés pour de courtes durées (Heise et al., 2016; Zaghi et al., 2010b), mais parfois jusqu'à 60 minutes après une stimulation de 20 Hz (Wischnewski et al., 2018) ou même jusqu'à 120 minutes avec une stimulation alpha (Fresnoza et al., 2018). Ceci dit, plusieurs études ont montré une absence d'effets persistants (Antal et al., 2008; Bologna et al., 2019; Feurra et al., 2011, 2013; Guerra et al., 2019; Nakazono et al., 2016; Naro et al., 2017; Nowak et al., 2017; Pozdniakov et al., 2021; Rjosk et al., 2016; Schilberg et al., 2018; Schutter et Hortensius, 2011; Wach et al., 2013b) ou des résultats mitigés (Cappon et al., 2016; Heise et al., 2016; Wach et al., 2013a). Wach

et al. (2013a) n'ont effectivement pas observé directement de changement des PÉM suite aux stimulations 10 et 20 Hz, mais la stimulation 10 Hz a permis de diminuer significativement la période silencieuse corticale (PSC) de la région motrice. La PSC est un marqueur de l'inhibition corticale motrice (Brasil-Neto et al., 1995), et sa réduction peut être associée à une augmentation de l'excitabilité des neurones (Hoshiyama et Kakigi, 1999).

#### 1.5.1.3 Changements d'IIH entre les aires sensorimotrices *offline*

Dans la littérature, la SEtCA a démontré sa capacité à produire des effets entre des régions distales (Fuscà et al., 2017; Gundlach et al., 2020). Les études mesurant les effets de la SEtCA, notamment sur l'IIH, à l'aide d'un montage sensorimoteur bilatéral sont rares. Dans leur protocole (C3-C4 SEtCA, 1 mA, 20 min, 0,80 A / m<sup>2</sup>), Zaghi et ses collègues (2010b) ont rapporté une diminution de l'excitabilité corticospinale avec une stimulation de 15 Hz, mais sans mesurer l'effet sur l'interaction entre les aires motrices. La SEtCA a pourtant permis de moduler la connexion entre une région motrice et une région plus éloignée comme les régions frontales (Moisa et al., 2016) et le cervelet (Miyaguchi et al., 2018; Naro et al., 2017). Par contre, le SEtCA n'a pas montré d'effets sur l'IIH entre les cortex moteurs à l'aide d'une stimulation unilatérale (M1-Pz) (Rjosk et al., 2016). Malgré certains résultats neurophysiologiques mesurés à l'EEG, la SEtCA n'a pas, à ce jour, modifié de manière significative les mesures d'IIH.

#### 1.5.2 Changements EEG extra-sensorimoteur *online*

Les effets fréquences-spécifiques pendant la SEtCA peuvent également être observées à l'EEG. Par exemple, il a été démontré que l'administration d'une SEtCA-alpha (8-12 Hz) dans les régions occipitales et pariétales du cerveau peut entraîner et augmenter la puissance des oscillations dans cette bande de fréquences (Helfrich et al., 2014b; Zaehle et al., 2010). De plus, les effets immédiats de la SEtCA ne se limitent pas qu'à la proximité des sites stimulés et peuvent impliquer des changements de connectivité (Mondino et al., 2019). Mesurée simultanément à l'aide de l'IRMf ou de l'EEG, la SEtCA a synchronisé l'activité oscillatoire entre des zones fronto-pariétales (Polania et al., 2012; Violante et al., 2017) ou des régions homologues telles que les aires visuelles (Helfrich et al., 2014a). Les changements de connectivité IRMf à l'état de repos ont été rapportés au cours de stimulations alpha (Bächinger et al., 2017; Gundlach et al., 2020), bêta (Weinrich et al., 2017) et gamma (Moisa et al., 2016). Preisig et al. (2020) ont par exemple montré

que la SEtCA-gamma modifiait la connectivité intra- et interhémisphérique entre les deux régions auditives, avec un impact fonctionnel sur l'intégration binaurale.

### **1.5.3 Changements EEG extra-sensorimoteur *offline***

Parmi les études qui ont évalué l'effet de la SEtCA sur les oscillations après la stimulation, l'observation la plus robuste a été l'augmentation de la puissance alpha suite à l'application d'une stimulation alpha sur les régions pariéto-occipitales (Fekete et al., 2018; Nakazono et al., 2020; Neuling et al., 2013; Stecher et al., 2017; Vossen et al., 2015; Zaehle et al., 2010), allant jusqu'à 70 minutes après la fin de la stimulation (Kasten et al., 2016). Toutefois, plusieurs études ont rapporté de faibles effets suite à la SEtCA-alpha (Fekete et al., 2018; Stecher et Herrmann, 2018). Par exemple, Helfrich et al. (2014b) ont noté des changements de puissance d'onde alpha après la stimulation 10 Hz pendant seulement 1 minute. À l'inverse, de récentes études n'ont rapporté aucun effet persistant sur l'activité alpha après une stimulation alpha au niveau du cortex occipital (Clayton et al., 2018; Stecher et Herrmann, 2018), pariétal (Ronconi et al., 2020), somatosensoriel (May et al., 2021) et frontal (Battaglini et al., 2020). Quant à la puissance bêta, certaines études ont pu l'augmenter suite à une stimulation bêta dans la région visuelle (Nakozono et al., 2020) et pariétale (Battaglini et al., 2020), alors que Berger et ses collaborateurs (2018) et Wischnewski et al. (2020) n'ont trouvé aucun effet de la stimulation 20 Hz sur l'activité bêta dans les régions occipitales et frontales, respectivement. Il peut être surprenant qu'aucun effet n'ait été observé compte tenu des mécanismes de plasticité décrits par Zaehle et al. (2010). Notons cependant que, bien souvent, la stimulation bêta est administrée dans la région motrice où il a été possible de constater des effets au niveau de l'excitabilité corticospinale, de la performance motrice et de la puissance EEG bêta (Pollok et al., 2015; Wischnewski et al., 2019).

### **1.5.4 Changements EEG sensorimoteur *online***

Comme les mesures neurophysiologiques provenant de la SMT, les données entourant l'effet de la SEtCA sur l'activité électrique neuronale sensorimotrice pendant la stimulation sont loin d'être exhaustives. Heise et ses collègues (2019) ont par exemple montré des effets comportementaux pendant des stimulations bi-hémisphériques de 10 et 20 Hz sur le cortex moteur. Compte tenu de ses effets, ils ont suggéré que la stimulation avait généré une

synchronisation des oscillations sensorimotrices interhémisphériques (Heise et al., 2019). À l'aide d'une stimulation de 20 Hz, Pogosyan et al. (2009) ont montré un effet sur la cohérence corticomusculaire (CCM) pendant une tâche motrice. La CCM est liée à la synchronisation de l'activité neuronale de structures corticales et musculaires. Certaines études récentes ont plutôt investigué l'effet de la SEtCA sur l'activité du cerveau à l'aide de IRMf. Par exemple, Weinrich et al. (2017) ont rapporté que la stimulation bilatérale M1-supraorbital de 20 Hz (contrairement aux conditions 5 Hz et placebo) permettait de modifier certains patterns de connectivité du cortex moteur, sans toutefois changer la connectivité M1-M1 en soi. De leur côté, Bächinger et ses collègues (2017) ont réussi à moduler la connectivité sensorimotrice avec un montage bilatéral (C3-C4). En effet, la stimulation programmée selon la fréquence individuelle alpha (FIA) du sujet a permis d'augmenter la connectivité à l'état de repos dans le réseau sensorimoteur. Bien que ces études ne soient pas des mesures directes EEG, il est possible de croire que les changements comportementaux ou de connectivité puissent concorder avec des effets oscillatoires.

### **1.5.5 Changements EEG sensorimoteur *offline***

Les effets persistants post-stimulation alpha et bêta ont été étudiés à l'aide de l'EEG et de la MEG de façon plus formelle, et, comme les données liées aux mesures SMT, les résultats sont partagés. Wach et ses collaborateurs (2013a) et Sugata et al. (2018) n'ont observé aucune modulation MEG des oscillations alpha et bêta suite à une SEtCA de 10 Hz et 20 Hz avec des paramètres de stimulation similaires. Dans ces deux études, la SEtCA a été administrée pendant 10 minutes à l'aide d'un montage C3-supraorbital et une intensité de 1 mA (Sugata et al., 2018; Wach et al., 2013a). De la même façon, deux études récentes n'ont montré aucune altération de l'activité EEG dans les bandes alpha et bêta après 10 minutes (Harada et al., 2020) et 15 minutes (Rumpf et al., 2019) de SEtCA à 10 Hz et 20 Hz (C3-supraorbital; 1 mA). De plus, Antal et al. (2008) n'ont pas obtenus d'effets neurophysiologiques EEG après la stimulation 10 Hz alors que des effets comportementaux ont été observés pendant la stimulation. La production d'effets EEG significatifs au-delà de la SEtCA dans le cortex sensorimoteur a cependant été rapportée à l'aide d'une approche de stimulation différente. Wischnewski et ses collaborateurs (2018) ont été en mesure d'augmenter les oscillations bêta jusqu'à 60 minutes après la SEtCA à 20 Hz en utilisant une stimulation haute définition (Datta et al., 2009), où une petite électrode ronde (3,14 cm<sup>2</sup>)

était positionnée au-dessus de C3 et était entourée de quatre électrodes de retour à T7, F3, Cz et P3 (15 minutes; 2 mA).

## **1.6 Facteurs ayant un impact sur les effets**

Tel que vu précédemment, la capacité de la SEtCA à manipuler directement les oscillations grâce au courant sinusoïdal demeure son principal atout et renforce son intérêt comme SCNI. Malgré les données qui s'accumulent, la compréhension du mécanisme exact qui permet à la SEtCA de moduler l'activité corticale demeure partielle et souvent hypothétique (Fertonani et Miniussi, 2017; Herrmann et al., 2013). De plus, les effets sont généralement équivoques et inconsistants, car ils dépendent d'un grand nombre de paramètres méthodologiques liés à la stimulation (Antal et Herrmann, 2016; Fertonani et Miniussi, 2017), et peuvent varier selon des différences individuelles incontrôlables (Jonker et al., 2021). Il n'y a pas encore de consensus clair sur les méthodes à utiliser en SEtCA. Une méthodologie standardisée pourrait favoriser l'obtention de résultats fiables et une amélioration systématique du champ de recherche (Tavakoli et Yun, 2017).

### **1.6.1 Les paramètres de stimulation**

#### **1.6.1.1 La durée de stimulation**

Les données déjà obtenues en lien avec la durée de stimulation de la SEtCD sont à considérer avec prudence. D'emblée, une durée plus longue de stimulation a montré un prolongement des effets post-stimulation (Nitsche et Paulus, 2000). Toutefois, le fait de doubler ou de prolonger la durée de stimulation peut aussi inverser les effets sur l'excitabilité (excitation vers inhibition) du cortex moteur (Batsikadze et al., 2013). Par ailleurs, il n'est pas certain que les mêmes effets puissent être observés en SEtCA. À ce jour, il n'y a pas de consensus sur la durée optimale de stimulation, mais il semblerait qu'un prolongement de la stimulation augmenterait la probabilité d'effets *offline* (Wach et al., 2013a) comme stipulé pour la SEtCD. L'une des premières études à avoir étudié l'effet de la SEtCA sur la région motrice a suggéré que la durée de stimulation de 7 minutes était probablement insuffisante pour moduler l'excitabilité corticospinale (Antal et al., 2008). Par la suite, des durées de stimulation de 10 (Schutter et Hortensius, 2011), 15 (Wischnewski et al., 2018) et 20 minutes (Zaghi et al., 2010) ont réussi à



mener à des changements d'amplitude de PÉM après la stimulation. À l'inverse, Pozdniakov et al. (2021), Rjosk et al. (2016) et Wach et al. (2013a) n'ont pas produit d'effets post-stimulation sur les PÉM avec des durées de 15, 10 et 10 minutes de stimulation, respectivement. Il demeure donc difficile de savoir si une stimulation plus longue puisse nécessairement augmenter l'efficacité de la SEtCA (Fricke et al., 2011), d'autant plus que cette efficacité dépend de bien d'autres facteurs.

#### 1.6.1.2 Le montage des électrodes

En plus de produire une stimulation plus focalisée comparativement à des électrodes de grande taille (Nitsche et al., 2007), les plus petites électrodes permettent également une disposition en anneau à haute densité (4 x 1) (Datta et al., 2009). Heise et al., (2016) ont montré des effets significatifs suite à la SEtCA en utilisant ce type montage, alors que le montage standard C3-supraorbital n'a pas permis d'obtenir des effets similaires. La SEtCA ayant des propriétés électrophysiologiques différentes de la SEtCD (Neuling et al., 2012b; Ruffini et al., 2014), il n'est pas impossible que le montage traditionnel utilisé en SEt mène à de plus petits effets pour la SEtCA (Heise et al., 2016).

#### 1.6.1.3 La fréquence de stimulation

Nous savons que des fréquences oscillatoires spécifiques sont associées à différents processus cérébraux, représentant des particularités structurelles et fonctionnelles des réseaux (Wang, 2010). Typiquement, la fréquence de stimulation de la SEtCA correspond à la fonction, la tâche ou la région qui est étudiée ou que l'on souhaite moduler (Haegens et al., 2014). En stimulant avec la fréquence de préférence d'un réseau, il peut ainsi se produire un ajustement de phase des oscillations, mais également une augmentation de l'amplitude de l'oscillation (Thut et al., 2011). Généralement, la SEtCA n'affecte pas directement l'excitabilité de la membrane cellulaire. Par contre, les brèves phases de polarisation et dépolarisation sur chaque demi-cycle peuvent induire un effet d'entraînement et synchroniser plusieurs neurones corticaux (Carvalho et al., 2018). Cette polarisation est dépendante tant de l'intensité du courant que de la fréquence utilisée (Deans et al., 2007; Reato et al., 2010). Par exemple, les stimulations de basses fréquences induisent une plus longue polarisation que les stimulations de hautes fréquences (Reato et al., 2010). La fréquence devient donc un paramètre méthodologique central dans l'utilisation de la SEtCA. Merlet et al. (2013) ont par exemple stimulé les régions visuelles à une fréquence de 10

Hz sachant que la bande alpha était liée à ces régions. Ils ont noté que plus la fréquence de stimulation s'éloignait de 10 Hz (8/9 ou 11/12 Hz), plus les effets diminuaient, jusqu'à disparaître en sortant de la bande préférentielle alpha (8-12 Hz). Enfin, notons également que certaines études ont privilégié des fréquences de stimulation de très hautes fréquences (kHz), hors des oscillations cérébrales typiques (0.1-80 Hz), pour moduler l'excitabilité corticale (Chaieb et al., 2011; Moliadze et al., 2010).

#### *1.6.1.3.1 Les interactions entre les fréquences*

Il arrive parfois que des effets ne soient pas limités à la fréquence de stimulation, mais s'observe à l'intérieur d'autres bandes d'oscillations, un processus connu sous le nom de couplage fréquentiel-croisé (Bola et al., 2013; Jensen et Colgin, 2007; Neuling et al., 2013). Ainsi, la stimulation dans une fréquence prédéfinie peut affecter d'autres fréquences. Les études animales ont montré par exemple qu'une stimulation de 10 Hz pouvait affecter les multiples harmoniques de cette fréquence (20, 30 Hz, etc.) (Reato et al., 2013). Chez l'humain, une stimulation gamma (40 Hz) a réduit la puissance oscillatoire de la fréquence alpha (10 Hz) dans les régions occipitales (Helfrich et al., 2014a). Wach et al. (2013a, 2013b) ont observé des effets au niveau de la CCM et la puissance des oscillations gamma suite à des stimulations de 10 et 20 Hz, mais aucun effet post-stimulation dans ces fréquences de stimulation.

#### *1.6.1.3.2 Fréquence personnalisée ou fixe*

Globalement, la majorité des études ont investigué les effets de la SETCA en utilisant une fréquence d'intérêt déterminée selon deux méthodes : 1) en l'ajustant à la fréquence individuelle (Romei et al., 2016), ou 2) en choisissant une fréquence typique moyenne pour tous les sujets (Helfrich et al., 2014b; Moisa et al., 2016). La fréquence individuelle représenterait une stimulation plus adaptée ou individualisée alors que la stimulation moyenne serait une approche plus pratique et ne nécessiterait, par exemple, aucun enregistrement physiologique (EEG ou MEG) préalable à la stimulation (Herrmann et al., 2016b). Dans les deux cas, les études ont rapporté des effets subséquents sur la puissance des oscillations (Helfrich et al., 2014a; Neuling et al., 2012a; Thut et al., 2011). Toutefois, c'est la variabilité intersujets de l'activité EEG qui a poussé les chercheurs à personnaliser la fréquence de stimulation grâce aux pics de puissance des individus (Herrmann et al., 2016). Par exemple, les pics alpha dans les régions postérieures

de certains individus pourraient atteindre des fréquences plus larges que la bande traditionnelle 8-12 Hz que de nombreuses études ont tendance à inclure dans leurs analyses. L'utilisation d'une bande de fréquence alpha fixe pourrait biaiser les résultats chez certains sujets (Haegens et al., 2014). Ainsi, certaines études vont plutôt stimuler à la fréquence maximale d'un individu, par opposition à un pic moyen de fréquence, par exemple 10 Hz pour la bande alpha (Vossen et al., 2015). Soulignons que la stimulation individualisée ne mène pas nécessairement à une correspondance parfaite entre la fréquence de stimulation et le pic d'oscillation individuel (Stecher et al., 2017, 2021), et peut ne pas être efficace sur tous les pics de fréquences individuelles (Neuling et al., 2013). Rappelons que les fréquences fixes ont également montré qu'elles étaient efficaces pour produire des effets tant comportementaux (Brignani et al., 2013) que neurophysiologiques (Helfrich et al., 2014b; Zaghi et al., 2010).

#### 1.6.1.4 La phase de stimulation

En plus, de la fréquence, les oscillations du cerveau sont caractérisées par leur phase. La modulation de la phase des oscillations cérébrales peut avoir des effets physiologiques et comportementaux. En stimulant avec plus de deux électrodes, il est possible de manipuler la phase de la stimulation, soit l'angle de l'onde sinusoïdale par rapport aux différentes électrodes, en permettant une stimulation en antiphase ou en phase. La synchronisation ou verrouillage de phase entre deux sites corticaux est supposé refléter une meilleure communication neuronale. Par exemple, le verrouillage de phase gamma entre les deux hémisphères peut être augmenté lors d'une tâche perceptuelle qui requière une intégration interhémisphérique de l'information (Rose et Büchel, 2005). Les modèles proposent que le faible champ électrique de la SEtCA puisse induire un changement synchronisé dans le rythme de décharge des populations neuronales (Reato et al., 2010). Cette synchronisation de phase des oscillations peut également mener à des effets neurophysiologiques (Fiene et al., 2019). Par exemple, la phase de stimulation semble être associée à la modulation de l'excitabilité corticospinale (Guerra et al., 2016; Nakazono et al., 2016; Schilberg et al., 2018). Nakazono et al. (2016) ont comparé les effets de phase (90°, 180°, 270° ou 360°) et de fréquences (10 et 20 Hz) sur les PÉM. Seule la stimulation de 20 Hz ayant la phase de 90° a permis d'augmenter l'excitabilité du cortex moteur. Des études en SEtCA ont également montré que la stimulation en phase ou hors phase pouvait mener à des effets différenciés en

stimulant des régions intrahémisphériques (Alekseichuk et al., 2017; Polania et al., 2012) ou interhémisphériques (Strüber et al., 2014). Par exemple, Alekseichuk et al. (2017) n'ont pas montré d'effet sur la performance dans une tâche de mémoire de travail à la suite d'une synchronisation de phase thêta entre les régions préfrontales et pariétales, alors que la désynchronisation de phase a eu un effet néfaste sur la performance (Alekseichuk et al., 2017). Helfrich et al. (2014a) ont augmenté la cohérence interhémisphérique des régions visuelles (une mesure de synchronisation) jusqu'à 20 minutes après la stimulation en phase. Par contre, la synchronisation de phase n'a pas permis d'augmenter la puissance des oscillations. Violente et al. (2017) ont montré une augmentation de la connectivité fonctionnelle fronto-pariétale et une amélioration de la performance à une tâche de mémoire de travail en stimulant en phase avec les régions cérébrales ciblées. Bien que certaines études aient montré des effets contrastants entre les stimulations en phase ou antiphase (Alekseichuk et al., 2017; Helfrich et al., 2014a; Polania et al., 2012) et qu'un effet négatif ou nul soit parfois associé à la stimulation antiphase (180°) (Polania et al., 2012), soulignons qu'une étude a rapporté des effets positifs sur la performance en opposant la phase des deux électrodes de stimulation (Schutter et Wischnewski, 2016) alors que Wischnewski et al. (2020) ont observé que les deux états de phase d'une stimulation bêta produisaient des effets comportementaux similaires. De leur côté, Delgado et al. (2019) n'ont pas montré d'effets liés au type de phase de la stimulation dans les régions visuelles, mais seulement liés à la fréquence de stimulation.

#### 1.6.1.5 L'intensité et la densité de courant

De façon générale, une intensité de courant de 1 mA (champ électrique entre 0,2 V/m et 0,5 mV/m (Huang et al., 2017; Opitz et al., 2016) est considérée comme le minimum requis pour produire des effets physiologiques neuronaux (Wu et al., 2021). Des études ont par exemple permis d'observer que l'amplitude de l'effet lié à la SEtCD serait corrélée à l'intensité de courant (Woods et al., 2016). Dans une récente méta-analyse sur la SEtCA, il a été avancé que l'effet d'une stimulation bêta sur le cortex moteur pourrait se limiter à des intensités de stimulation plus élevées que 1 mA (Wischnewski et al., 2019). Antal et al. (2008) n'ont pas réussi à moduler l'excitabilité de M1 avec une SEtCA de 10 Hz et une intensité de 0,4 mA. De leur côté, (Groppa et al., 2010) ont montré à l'aide d'oscillations lentes que les changements d'excitabilité du cortex

moteur pouvaient dépendre de l'intensité de stimulation alors que seule l'intensité de 1.5 mA avait produit des effets, contrairement à 0.75 mA. Par ailleurs, une stimulation plus intense ne semble pas nécessairement linéaire avec l'efficacité de la stimulation (Esmailpour et al., 2018; Miyaguchi et al., 2019). Par exemple, Moliadze et al. (2012) ont montré qu'une SEtCA à 140 Hz pouvait produire une inhibition neuronale motrice avec une intensité de 0,4 mA et une excitation avec 1 mA. Les intensités de 0,2, 0,6 et 0,8 mA n'ont cependant pas produit d'effets. Deux autres études ont montré un portrait similaire avec une augmentation (2,2 mA) et une diminution (0,9 mA) de l'amplitude des PÉM suite à une stimulation bêta (Cancelli et al., 2015a, 2015c). Finalement, bien que l'utilisation d'une intensité commune à tous les participants d'une étude soit généralement la norme, il a été suggéré que l'intensité pourrait plutôt être déterminée en fonction du seuil de réactivité de chaque individu, donc personnalisée comme peut l'être la fréquence de stimulation (Herrmann et al., 2013).

Comme vu précédemment, la densité de courant représente un paramètre déterminant et intimement lié à l'intensité de courant. En effet, elle est définie par l'intensité de courant qui passe par une certaine surface d'électrode (intensité du courant / surface de l'électrode). Ainsi, ce sont la grosseur des électrodes et l'intensité du courant qui déterminent la densité de courant appliquée sur le scalp. Les protocoles utilisent fréquemment des intensités comprises entre 1 et 2 mA par l'intermédiaire d'électrodes de 25 à 35 cm<sup>2</sup> générant en moyenne des densités de courant entre 0,029 et 0,08 mA/cm<sup>2</sup> (Kadosh, 2014). La densité de courant obtenue serait un paramètre important puisqu'elle serait notamment liée aux effets de la SEtCD et à la durée des changements plastiques moteurs (Nitsche et al., 2007, 2008). Il est également avancé que la modulation de l'activité électrique EEG par la SEtCA dans le cortex sensorimoteur pourrait être tributaire d'une densité de courant élevée, par exemple grâce au montage haute définition (Wischnewski et al., 2018), contrairement aux densités plus faibles (Harada et al., 2020; Sugata et al., 2018; Wach et al., 2013a). Ces études démontrent que le niveau de densité de courant peut avoir un effet sur la modulation de l'EEG sensorimoteur à l'état de repos. Les études utilisant la SMT ont également montré que les changements induits par la SEtCA sur l'excitabilité corticospinale pourraient dépendre conjointement de l'intensité et de la densité du courant (Cancelli et al., 2015c; Wischnewski et al., 2019). L'impact de la SEtCA à haute intensité demeure

donc à investiguer au niveau des oscillations sensorimotrices alpha et bêta, tout particulièrement à l'aide d'un montage C3-C4, alors que ce protocole bilatéral a déjà mené à des effets sur les bandes alpha et bêta (Berger et al., 2018; D'Atri et al., 2017; Hsu et al., 2017).

Ajoutons que la densité de courant serait directement liée à la force du champ électrique. Le champ électrique serait en quelque sorte le phénomène physique de la stimulation générée dans le cerveau lorsqu'un courant continu (de 1 à 2 mA) est appliqué à travers des électrodes fixées au cuir chevelu. Généralement, ce champ électrique produit par le courant est faible et inférieur à 1 V/m d'intensité (Datta et al., 2009; Laakso et al., 2014, 2015, 2019). Des études *in vitro* chez l'animal ont montré que ces faibles champs électriques sont effectivement capables d'affecter l'activité du cortex moteur (Bikson et al., 2004; Fritsch et al., 2010). Toutefois, il existe de grandes différences dans les champs électriques entre les individus (Laakso et al., 2015). Les différences sont dues à des facteurs anatomiques, tels que l'anatomie des gyri et des sillons, le volume du liquide céphalo-rachidien et l'épaisseur du cuir chevelu et du crâne (Datta, 2012; Laakso et al., 2015). Ce champ électrique aurait par exemple un rôle dans la variabilité interindividuelle des réponses neurophysiologiques et comportementales à la SEtCD (Evans et al., 2020; Laakso et al., 2019). Encore une fois, il est avancé qu'en personnalisant la géométrie des électrodes (Cancelli et al., 2015a) ou en personnalisant le courant (Evans et al., 2020), il serait possible de réduire la variabilité des effets induits par les SEt.

#### 1.6.1.6 L'état du cerveau

Certains facteurs intrinsèques aux participants, par exemple l'état cérébral préstimulation et l'excitabilité régionale préexistante ont montré avoir un impact sur l'effet de la SEtCD (Krause et Kadosh, 2014; Li et al., 2015b; Ridding et Ziemann, 2010). Sans même de stimulation électrique, des études ont montré que le lien entre l'activité oscillatoire du cerveau et l'amplitude des PÉM était modulé par l'activité/l'état du sujet (yeux ouverts ou fermés) (Leon-Sarmiento et al., 2005; Ogata et al., 2019). L'impact de la SEtCA pourrait également dépendre de la condition de base des sujets; de l'éveil, de l'état et l'activité cérébrale et des caractéristiques endogènes des oscillations, obtenue avant la stimulation (Fertonani et Miniussi, 2017; Kanai et al., 2008; Krause et al., 2022; Neuling et al., 2013; Thut et al., 2012). Par exemple, Bächinger et al. (2017) ont montré que l'effet de la SEtCA sur la connectivité dans le réseau moteur était plus marqué chez

les sujets qui possédaient un couplage interhémisphérique sensorimoteur plus faible en amont de la stimulation. Par ailleurs, bien que la majorité des études qui étudie le cortex moteur ait administré la SEtCA à l'état de repos, il a été montré que la SEtCA appliquée simultanément à une tâche motrice pouvait provoquer des effets physiologiques et comportementaux après l'administration (Cappon et al., 2016; Heise et al., 2019). L'efficacité de la SEtCA pourrait donc, en plus de la puissance des oscillations intrinsèques avant la stimulation, dépendre du type de tâche présentée au participant (Neuling et al., 2013). Rappelons finalement que certains paramètres demeurent incontrôlables, comme la résistance de structures telles que la peau, le crâne, les vaisseaux sanguins et les tissus cérébraux (Brunoni et al., 2012; Li et al., 2015b).

### **1.6.2 Le concept de variabilité individuelle**

Historiquement, il a généralement été admis que les SCNI peuvent modifier l'excitabilité corticospinale de manière à faciliter (augmentation de l'excitabilité) ou à inhiber (réduction de l'excitabilité) (Horvath et al., 2014; Nitsche et Paulus, 2000). Toutefois, la variation des changements observés au niveau de l'excitabilité corticospinale entre les individus suite à la SEtCD a été un sujet grandement discuté dans les dernières années. En effet, certaines études ont décrit les modèles de réponses comme moins prévisibles qu'à l'origine (Krause et Kadosh, 2014), avec des réponses décrites comme moins habituelles (Lopez-Alonso et al., 2014; Ridding et Ziemann, 2010; Wiethoff et al., 2014). Cette variabilité de réponses a été qualifiée de « variabilité interindividuelle », exposant les limites des modèles de réponses liés aux SCNI. Le terme variabilité interindividuelle définit la nature dichotomique par laquelle certains individus répondent à la stimulation administrée; certains individus répondent comme prévu alors que d'autres ne répondent pas comme prévu (Horvath et al., 2015, 2016; Pellegrini et al., 2018; Tremblay et al., 2016).

De nombreuses études ont par exemple investigué la variabilité interindividuelle liée à la SEtCD anodale (Lopez-Alonso et al., 2014; Puri et al., 2015, 2016; Strube et al., 2015, 2016; Wiethoff et al., 2014) en décrivant les « répondants » comme ayant produit une augmentation de l'excitabilité corticale, et « non-répondants » ceux qui présentent aucune augmentation ou même une diminution de l'excitabilité. De leur côté, Tremblay et al. (2016) ont présenté les répondants comme ayant un changement significatif par rapport au niveau de base; répondants

*facilitateurs* si le niveau est augmenté, et répondants *inhibiteurs* si le niveau est significativement diminué. Les participants qui se situaient au milieu de ces profils étaient décrits comme « non-répondants ».

Comme nous l'avons vu, les effets des SEt dépendent grandement de facteurs méthodologiques (Brauer et al., 2018; Brignani et al., 2013; Feurra et al., 2013; Kanai et al., 2010; Moliadze et al., 2010; Nitsche et Paulus, 2000; Pirulli et al., 2013; Teo et al., 2011). Toutefois, plusieurs déterminants ont été émis comme contribuant à la variabilité interindividuelle, y compris biologiques (la génétique, le sexe, l'âge, les hormones), anatomiques (l'épaisseur du crâne, la morphologie corticale) et physiologiques (l'heure de la journée, le sommeil, l'état d'attention) (Li et al. 2015b; Pellegrini et al. 2018). Les techniques de catégorisation (*clusters*) sont devenues une analyse importante des techniques de SCNI dans les dernières années. Ces techniques sont devenues un moyen de diviser les participants en sous-groupes en raison de l'attention croissante portée à la variabilité et même l'imprévisibilité dans les modèles de réponses. Les analyses de regroupements visent plus particulièrement à maximiser l'homogénéité au sein de sous-groupes, et à maximiser simultanément l'hétérogénéité, entre ces mêmes sous-groupes (Pellegrini et al. 2018). Différentes façons existent afin de décider du seuil (changement significatif par rapport au niveau de base) par lequel les participants sont catégorisés *répondants* ou *non-répondants* (Lefebvre et al., 2019; Pellegrini et al., 2021; Simeoni et al., 2016). Le critère peut être défini comme un changement de 10% (Puri et al., 2016) ou de 20% (Chew et al., 2015), un changement d'un écart-type (ÉT) (Ammann et al., 2017), de deux ÉT (Nakamura et al., 2016), ou un changement basé sur l'erreur standard moyenne (Simeoni et al., 2016; Tremblay et al., 2016). De plus, le changement peut se calculer par rapport à l'individu lui-même ou par rapport à la condition placebo qui devient le seuil de la variance acceptée (Lefebvre et al., 2019). Bien que le recours à ces modèles de catégorisation soit devenu de plus en plus fréquent, le choix des modèles demeure arbitraire, et, à ce jour, il n'existe aucun consensus sur les critères à utiliser pour déterminer le seuil de réponse des participants (Pellegrini et al., 2018).



## 1.7 Objectifs expérimentaux et hypothèses

Comme introduction à cette thèse, nous avons d'abord discuté de deux principales approches en stimulation transcrânienne, soit la SMT et la SEtCD. D'une part, la SMT constitue une approche particulièrement intéressante pour sonder les effets d'une stimulation électrique sur les régions motrices. En effet, le cortex moteur est facilement détectable et les changements d'excitabilité de la région motrice facilement observables à l'aide des PÉM. La technique permet également de mesurer les connexions qu'entretient le cortex moteur avec d'autres régions du cerveau. L'importance de comprendre et de mesurer ces connexions devient pertinent en raison des déséquilibres qui peuvent survenir dans les cas de lésion cérébrales. C'est dans ce contexte qu'est né mon premier article de thèse qui a permis de recenser et de décrire les différents protocoles de stimulation magnétique pairée développés et utilisés dans les dernières années afin d'évaluer la connectivité effective entre le cortex moteur et d'autres régions cérébrales.

Les stimulations électriques ont également beaucoup été étudiées en stimulation transcrânienne du cerveau. À ce compte-là, la SEtCD, grâce à son jeu de polarité des électrodes, a montré sa capacité à moduler l'excitabilité des neurones, notamment ceux du cortex moteur. En outre, la stimulation bilatérale des régions motrices s'est notamment montrée intéressante en raison de sa capacité à moduler et potentiellement rééquilibrer les connexions interhémisphériques entre les cortex moteurs. Toutefois, nous avons vu que les résultats attendus sont parfois contradictoires, voire absents, en raison des nombreux paramètres impliqués et de la variabilité interindividuelle.

La SEtCA s'est donc montrée particulièrement intéressante afin de moduler les oscillations endogènes du cerveau. Ces oscillations jouent un rôle important dans les fonctions cérébrales incluant les fonctions motrices. Les rythmes alpha (8-12 Hz) et bêta (13-30 Hz) sont prédominants dans les régions sensorimotrices, culminant autour de 10 et 20 Hz. C'est donc en stimulant les régions cibles à l'aide de fréquences spécifiques à ces régions que la SEtCA trouve son essence. En général, les effets de la SEtCA peuvent être mesurés pendant (*online*) ou après (*offline*) la stimulation à l'aide de l'EEG ainsi que de la SMT dans les régions motrices, plus particulièrement. C'est donc dans ce cadre qu'est né les prémisses de cette thèse.

De nombreuses études rapportent des effets variables post-SEtCA liés aux régions motrices. Ceci peut être notamment dû à la variabilité intra/interindividuelle abondamment rapportée dans la littérature. Certaines études rapportent également des paramètres pouvant limiter les effets escomptés, comme un trop faible courant ( $< 1\text{mA}$ ), une stimulation de trop courte durée (parfois 5 minutes) ou un nombre de sujets insuffisants (autour de dix). De plus, à ce jour, aucune étude n'a mesuré les effets physiologiques d'une stimulation bilatérale sensorimotrice tant sur l'activité locale (comme les PÉM) que sur l'interaction entre les cortex moteurs (IIH) à l'aide de la SMT. Le but de la première étude était donc de pallier à ces lacunes en utilisant des protocoles relativement bien acceptés dans la littérature à SEt (1 mA; 20 minutes) et en augmentant le nombre de sujets à trente. Les zones de stimulation étaient déterminées à l'aide de la SMT et des PÉM, et correspondaient à la région corticale de la main en raison de la facilité à observer les changements d'excitabilité corticale.

Suite à cette étude, il nous paraissait important de mesurer de façon complémentaire l'effet d'un tel montage bilatéral sensorimoteur sur la puissance des oscillations ciblées par la SEtCA, soit les oscillations alpha et bêta. De plus, une majorité d'études n'avaient pas observé d'effet post-SEtCA sur les oscillations alpha ou bêta dans les régions motrices, excepté une étude ayant utilisé une stimulation à haute densité de courant. Nous avons donc utilisé de plus petites électrodes permettant d'augmenter la densité de courant au niveau des aires de stimulation. Ces électrodes servaient également à mesurer les changements oscillatoires suite à la stimulation. Ainsi, contrairement à des mesures cérébrales plus étendues à l'aide de toutes les électrodes distribuées sur le scalp, le but était spécifiquement d'observer les effets aux zones sensorimotrices stimulées. Ces zones étaient cette fois déterminées à l'aide d'un casque de stimulation basé sur le système « 10-20 », une méthode largement utilisée pour décrire l'emplacement des électrodes du cuir chevelu dans le cadre d'une expérience EEG. Cela garantit la reproductibilité de ces tests. Notons que des analyses Bayésiennes ont été complétées *a posteriori* en raison de l'absence d'effet de résultats liés à cette étude. Ces analyses sont de plus en plus populaires dans la littérature et permettent de confirmer et d'apporter une évidence d'absence d'effet. Elles permettent donc de s'assurer que la manipulation n'a bel et bien produit

aucun effet, et que l'absence d'effet n'est pas seulement due, par exemple, à une taille d'échantillon trop petite.

Cette thèse présente donc deux objectifs principaux. D'abord, étudier les effets *offline* de la SETCA sur les régions sensorimotrices, puis évaluer si les effets généraux obtenus à l'aide de mesures SMT sont également observés à l'enregistrement EEG.

### **1.7.1 Revue de la littérature**

Dans cet excursus, il est question de recenser les écrits portant sur l'évaluation de la connectivité effective entre le cortex moteur et les différentes aires du cerveau à l'aide de la SMT. Cette revue de littérature a pour but de relever et de décrire les différents protocoles de double-SMT qui ont été développés au cours des dernières années pour évaluer la connectivité et la plasticité du cortex moteur.

### **1.7.2 Étude 1**

Cette première étude a comme objectif d'investiguer, à l'aide de la SMT, les effets neurophysiologiques associés à une SETCA de 10 et de 20 Hz administrée bilatéralement sur les régions sensorimotrices (M1-M1). Plus précisément, il est question d'évaluer d'une part l'excitabilité corticospinale, et d'autre part l'interaction transcallosale entre les régions sensorimotrices. Nous émettons les hypothèses suivantes :

- I. La condition 10 Hz provoquera une diminution de l'excitabilité corticospinale alors que la condition 20 Hz aura l'effet inverse;
- II. La stimulation bilatérale des régions homologues sensorimotrices modifiera l'inhibition interhémisphérique conséquemment aux changements d'excitabilité corticospinale.

### **1.7.3 Étude 2**

L'objectif de la deuxième étude expérimentale est d'explorer les effets électrophysiologiques EEG suite à une SETCA de 10 et 20 Hz administrée bilatéralement sur les régions sensorimotrices (M1-M1), mais en utilisant cette fois une haute densité de courant. Nous émettons l'hypothèse suivante :

- I. La présence d'une haute densité de courant aura un effet significatif sur l'amplitude des oscillations cérébrales alpha et bêta comparativement à la condition placebo.

## **Chapitre 2**

### **Article 1: Assessment of effective connectivity and plasticity with dual-coil transcranial magnetic stimulation**

## **Assessment of effective connectivity and plasticity with dual-coil transcranial magnetic stimulation**

Louis-Philippe Lafleur<sup>1</sup>, Sara Tremblay<sup>1</sup>, Kevin Whittingstall<sup>2</sup>, Jean-Francois Lepage<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Département de psychologie, Université de Montréal, <sup>2</sup> Centre de Recherche du CHU Sherbrooke, <sup>3</sup> Département de Pédiatrie, Université de Sherbrooke, <sup>4</sup> Université du Québec à Trois-Rivières, Québec, Canada.

**Running title:** Probing connectivity with TMS

**Keywords:** neurostimulation, motor system, paired-associative stimulation, functional connectivity, dual coil, twin coil, neuroimaging

Words in the abstract: 159

Total number of words in the manuscript: 4 600

Corresponding author:

Jean-Francois Lepage, PhD

Professor, Psychology Dept.

Université du Québec à Trois-Rivières

3351 Boulevard des Forges (Michel-Sarrazin)

Trois-Rivières, QC, CANADA, G9A 5H7

Phone : 819-376-5011, #3536

Fax : 819-376-5195

e-mail : jean-francois.lepage@uqtr.ca

Article publié dans *Brain Stimulation*, 2016, 9 (3), 347-355.

## 2.1 Abstract

*Background:* Understanding how different brain regions interact with one another is at the heart of current endeavours in cognitive and basic neuroscience. Unlike most neuroimaging techniques, transcranial magnetic stimulation (TMS) allows the establishment of causal relationships in the study of the functional architecture of the human brain. While this tool is increasingly used to probe the functional and causal nature of the associations between brain regions, a comprehensive guide documenting the various existing stimulation protocols is currently lacking, limiting its use.

*Objective:* The main objective of the current work is to characterize the various dual-coil TMS protocols used to probe effective connectivity and plasticity within the motor system. In addition, we want to propose a short TMS battery that could be used in clinical and research settings.

*Method:* Articles using dual-coil TMS indexed in Pubmed and Medline published between 1990-2015 were included in the review.

*Results:* A wide range of stimulation parameters has been used to probe connectivity and plasticity. However, a few protocols have been shown to produce robust effects, mostly inhibitory in nature.

*Conclusion:* Dual-coil TMS offers the distinctive opportunity to investigate effective connectivity and plasticity between different parts of the brain. Sites of stimulation, stimulation intensity, inter-stimulus interval and coil orientation are crucial factors to consider when using this technique. We propose a brief battery of tests that could be used to assess effective brain connectivity in clinical populations.

## 2.2 Introduction

Only a few decades ago, post-mortem studies of human brains or electrical stimulation in animal models were the only available techniques to acquire information about the neural architecture of the brain. However, advances in neuroimaging methods have provided once-thought impossible insights into the functional and structural organization of the human brain in vivo. For example, functional magnetic resonance imaging (fMRI) connectivity analyses now allow tracking of complex relationships between numerous brain regions involved in complex mental processes [1]. While such techniques provide important information as to the functional architecture of the brain, they are limited – even in the best case – by their correlative nature. On the opposite, neurostimulation techniques allow the study of causal relationships in the functional brain architecture in vivo [2]. This notion of direct causal influence refers to effective connectivity or the direct influence that a neural system can exert over another, whereas functional connectivity refers to the degree with which neural activity in different brain regions are temporally correlated [3]. One such technique is transcranial magnetic stimulation (TMS), a neuroinvestigational tool particularly well suited to probe motor circuitry, offering the unique capability to explore the strength and nature of connectivity links between specific brain regions [4].

TMS applied over the primary motor cortex (M1) above a certain threshold produces an involuntary contraction in the muscle corresponding to the region of the motor homunculus being stimulated. The strength of this muscular contraction can be objectively quantified with electromyography, i.e. the motor-evoked potential (MEP). When TMS intensity is held constant, modulation of MEP amplitude is believed to reflect changes in M1 corticospinal activity. Taking advantage of this phenomenon, Ferbert and colleagues [5] used TMS to provided direct evidence of inter-hemispheric connections in homologous regions of the cortex. To do so, they used two separate TMS apparatus to stimulate different parts of the brain at a very short interval: they first applied a conditioning stimulus (CS) to the hand area of the right M1, followed, a few milliseconds later, by a second, supra-threshold pulse administered over the hand area of the opposite hemisphere, the test stimulus (TS). The CS was potent in modulating the activity of the contralateral M1, as revealed by a variation of the TS-induced MEP amplitude. The authors



concluded that the modulation in cortical excitability resulted from the incoming inputs from the other hemisphere through transcallosal fibers [5]. Since this seminal study, the dual-coil technique has been refined and expanded and now permits to assess inter-hemispheric connectivity between non-homologous regions, intra-hemispheric connectivity, as well as cerebello-cortical connections [6]. These protocols rely on the same general idea that modulation of TS-induced MEP amplitude likely reflects functional pathways linking the areas of interest at a cortical level [4, 7].

While dual-coil TMS has been used in a number of studies in both healthy [4] and clinical populations [8, 9], there is yet no consensus regarding which stimulation parameters to use, or even what to expect from them. As a result, no comprehensive assessment battery has been designed to probe connectivity in healthy or diseased states. This is a significant limitation, since the variety of parameters to consider and the complex interactions they hold with each other may deter new researchers from entering the field and using the technique. Therefore, the main goal of the current review is to provide a comprehensive description of the different dual-coil protocols that have been developed over the past few years to probe connectivity and plasticity within the motor system. A secondary aim is to propose a test battery that could be easily implemented in clinical settings. With these goals in mind, and because of the large number of stimulation parameters and the heterogeneity in cognitive and motor tasks described in these studies, we elected to focus on findings obtained at rest. A systematic review of the literature was performed using Pubmed and Medline (1990 to July 2015) using the following keywords: “dual coil”, “twin coil”, “connectivity”, “plasticity”, “inter-hemispheric inhibition”, “effective connectivity”, “functional connectivity”, “paired-associative stimulation” combined with “TMS”. After reviewing the abstracts, we identified 29 articles where dual-coil TMS was used in healthy participants and included a rest condition. In order to show the relevance of these protocols for clinical populations, we also discuss a number of studies using dual coil TMS to reveal connectivity abnormalities in various brain diseases.

## 2.3 Connectivity protocols and main findings

The main findings of the major connectivity protocols linking the primary motor cortex to its contralateral counterpart, as well as parietal, premotor and cerebellar regions, will be discussed in this section. An overview of the results is shown in Table 1.

### 2.3.1 M1-M1 Connectivity

The existence of transcallosal pathways between homologous regions of both hemispheres is well established in animals and humans [10, 11]. M1-M1 inter hemispheric inhibition (IHI) was first studied by Ferbert et al. [5] using the dual-coil technique. In this seminal paper, the authors suggested that IHI was probably produced via the transcallosal pathway between the two M1s. Using CS and TS intensities of 50% of maximum stimulator output, they showed that a minimal interval of 5-6 ms between the CS and TS was necessary to produce inhibition. Their study also revealed that inhibition can occur when the target test muscle is relaxed or active, and that inhibition increases as the intensity of the CS is increased, while the opposite effect is observed when TS intensity increases. Interestingly, Ferbert and collaborators [5] also showed that facilitation could be obtained using very short ISIs (3-5ms), although inconsistently. In line with this result, Hanajima et al. [10] found that same facilitatory effect at 4-5 ms with CS slightly above the resting motor threshold (rMT), as well as a late inhibition at an ISIs of 11 ms or more. Since then, studies have mainly shown inhibition of MEP responses by the CS when administered 6-50 ms before the TS [5, 10, 12, 13]. Showing the importance of the TS intensity when probing IHI, Daskalakis et al. [13] showed that stronger TS intensity led to decreased IHI. More recent studies have suggested that short ISIs, commonly 10 ms, and long ISIs, 40 ms, lead to robust IHI [14]. These two ISIs are frequently used in healthy and diseased populations, although short- and long-IHI are suggested to be mediated by different mechanisms [12, 15]. Hence, it appears that short ISI between CS and TS (3-5ms) can be used to reveal facilitatory effects between both M1s; possibly more effectively when using low CS intensity. In comparison, inhibitory effects of M1-M1 stimulations seem more robust, and are typically seen later and in a wider time-window (10-40ms). It also seems that stronger CS intensity will lead to greater IHI, while increasing TS intensity will tend to reduce it.

### **2.3.2 Posterior parietal cortex-M1 connectivity**

Anatomical studies show that different sub-regions of the posterior parietal cortex (PPC) are strongly interconnected with the contralateral hemisphere via transcallosal projections [16-18]. The PPC is divided into distinct sub-areas, each with specific connectivity patterns and functions [19]. In order to assess these connectivity patterns using dual-coil protocols, a CS first is applied to the PPC, while a TS is administered over M1, either ipsilateral or contralateral to the CS. Because there are no direct projections to the spinal cord from the PPC, and since previous studies did not observe changes on the excitability of the spinal H-reflex induced by PPC stimulation, it is assumed that the modulation of M1 activity results from the activation of cortico-cortical pathways between both regions [20].

The anterior and caudal inferior intraparietal sulcus (aIPS and cIPS) located in the inferior parietal lobule (IPL), either ipsilateral or contralateral to the stimulated M1, are the most frequent sites of application of the CS over the PPC [2, 20, 21]. The intensity of parietal CS stimulation over PPC is often set to 90% of rMT [20, 22]. When the CS is administered over the right cIPS and the TS is applied over the left M1, a significant facilitation of the MEP is observed at ISIs of 6 and 12 ms, implying effective PPC–M1 connectivity. It has been suggested that the direct PPC-M1 projection is responsible for the early (6 ms) peak of interaction, whereas indirect projections are responsible for the later effect (12ms) [2]. Although similar facilitatory effects are seen when applying the CS to the left cIPS and TS over contralateral M1, a higher CS intensity (110% rMT) is required to produce comparable effects to those evoked by stimulating right IPS at 90% rMT. This asymmetric pattern was also observed by Karabanov and colleagues [19], who noted that the M1 of the dominant hemisphere seems to receive stronger facilitatory afferences from the contralateral PPC than the non-dominant hemisphere.

Similar results were obtained when testing ipsilateral connectivity between cIPS and M1, either in the left or right hemisphere, where facilitatory responses were observed at ISIs of 4 and 15 ms [20]. On the other hand, CS applied over the ipsilateral aIPS actually suppresses MEPs at an ISI of 4 ms [20, 21]. These opposite effects probably reflect the fact that subregions of the parietal cortex have differential connections to the premotor regions; whereas lateral parietal areas close to the aIPS are connected to the ventral premotor (PMv) cortex, and parietal areas closer to the

central cIPS connect to the dorsal premotor (PMd) cortex and supplementary motor areas [23, 24]. Thus, a CS applied over the aIPS is likely to influence M1 via the PMv cortex, whereas the cIPS is likely to influence M1 via the PMd cortex.

It is worth noting that the intrahemispheric inhibitory aIPS-M1 connections are observed bilaterally, whereas facilitatory cIPS-M1 connections are asymmetric, as stimulation of the central and posterior inferior parietal lobule results in a facilitatory effect on ipsilateral M1 in the left but not the right hemisphere [19]. While the exact reason for this is still elusive, a study by Koch and colleagues [25] using a triple-coil TMS procedure showed that this unbalanced relationship between ipsilateral PPC-M1 could be related to asymmetric inhibitory mechanisms between right and left PPC, where the right PPC exerts a strong inhibitory effect over the contralateral PPC-M1, but not the other way around.

### **2.3.3 Premotor-M1 connectivity**

Civardi and colleagues [26] were the first to investigate the connections between premotor areas (PM) and M1 with the dual-coil approach. They found that at an ISI of 4-6ms, a low intensity CS (90% aMT) applied over PM was most efficient in inhibiting ipsilateral motor output, while CS with higher intensities, such as 120% of active motor threshold (aMT) and 110% rMT, lead to facilitation using the same ISI. Conversely, low CS intensity (80% aMT) stimulation over the ventral premotor cortex (PMv) lead to facilitation of ipsilateral M1, and suppression of M1 excitability at a higher CS intensity (90% rMT) [27]. This apparent interaction between CS intensity and stimulation site can be explained by the fact that efferences emanating from dorsal and ventral premotor cortices to M1 are functionally segregated, suggesting the existence of different thresholds for inhibitory and facilitatory circuits within these regions [27].

Regarding interhemispheric PM-M1 connectivity, administering a high intensity CS (90-110% rMT) over the PMd reduces the output of contralateral M1 8-10ms later [28, 29], whereas low CS intensity (80% aMT) applied to the left PMd leads to significant facilitation in contralateral M1 [30]. Hence, while inhibitory effects of PMd over the contralateral M1 is symmetric, interhemispheric facilitation is only observed when the CS is applied over the left but not the right PMd [28]. The authors hypothesized that this asymmetry could be related to the left PMd

dominance in motor selection [28]. The emerging pattern is that low CS intensity over the PMd will inhibit ipsilateral M1 activity and facilitate contralateral M1, while high CS intensity applied on the PMd will facilitate ipsilateral M1 and inhibit contralateral motor output. In addition, left PMv–M1 stimulation at low intensity will produce facilitation and higher intensity stimulation cause inhibition [27, 31], which differs from ipsilateral PMd–M1 interactions that have been found in previous TMS studies [26, 28].

### **2.3.4 Cerebellum-M1 connectivity**

The cerebellum is well known to contribute to movement and motor control by interacting with M1 [32]. TMS allows non-invasive investigation of cortico-cerebellar neural networks via the activation of the cerebello-thalamo-cortical loop [33-35]. The effects of cerebellar stimulation are typically quantified with cerebellar inhibition (CBI) [36-39]. For instance, in healthy individuals, cerebellar stimulation has been shown to inhibit the amplitude of the TS induced MEP when it precedes it by 5 to 7 ms [35, 36, 38, 39]. This TMS protocol is thought to activate Purkinje cells of the cerebellar cortex and consequently increase inhibition of the disynaptic dentate-thalamo-cortical facilitatory connections, leading to the observed inhibition of contralateral M1 [8, 34, 36]. Note that facilitatory effects can also be obtained with very specific stimulation parameters [8, 40].

To effectively measure CBI, the definition of the optimal cerebellar stimulation site for the CS, as well as the intensity of stimulation, are highly important [35]. Generally, the coil is positioned 1cm inferior and 3cm lateral to the inion (3L1I) on the contralateral side of the stimulated M1, which approximately corresponds to the mid-point between the inion and the posterior mastoid process [41]. This should be done using a double cone coil with current directed downward, which induces an upward current, an effective way to induce CBI [36, 38, 39, 42]. The intensity needed to stimulate the cerebellar motor region is generally greater (up to 80% of the maximal stimulator output) than what is required to stimulate more superficial neocortical areas of the brain [42]. Unlike other connectivity protocols in which the CS intensity is based either as a percentage of aMT or rMT, the intensity of cerebellar stimulation is usually calculated from the active brainstem motor threshold (BS-aMT) [36, 38, 39]; although see [42]. This is done by finding the lowest TMS intensity that, when applied centered over the inion while the subject is

performing an isometric contraction of approximately 10% maximal voluntary force, will induce an MEP of at least 50uV above the background EMG in 5/10 trials [36, 38]. The intensity of stimulation is often set as the BS-aMT minus 5% of the stimulator output [36, 38]. However, in line with the concern that stimulation intensities close to the BS-aMT can directly activate the pyramidal tract in addition to the cerebellum [43], more recent studies have used 90% of the BS-aMT (see Groiss and Ugawa [35]). Interestingly, high inter-individual variability was recently highlighted with regards to the optimal site for the determination of the intensity of cerebellar stimulation, with two-thirds of the participants showing lower BS-aMTs following stimulation of the region ipsilateral to theinion [44]. The authors suggest that measuring the BS-aMT over both regions (i.e. inion and ipsilateral) may allow to reduce the stimulation intensity required to elicit CBI.

More recently, an alternative method has been proposed to probe cerebello-M1 interaction [45], in part because cerebellar stimulation using the above-mentioned guidelines can sometimes be relatively painful to participants and can induce small cervicomedullary MEPs. The crucial difference of this method is that intensity of the CS is individually and functionally defined, and set to produce a CBI corresponding to a 50% decrease in MEP amplitude. In addition, the coil is positioned more laterally, approximately midway between the inion and the external auditory meatus, at the site of maximal effect.

## **2.4 Connectivity alterations in clinical populations**

A better understanding of normal and abnormal effective connectivity, as well as optimal parameters for dual-coil stimulation, may guide the development of better diagnostic measures and rehabilitation programs in clinical populations [46]. For instance, the dual-coil technique has helped to shed light into the pathophysiology of many disorders of the central nervous system, including stroke, schizophrenia and others [47, 48]. For example, in the study of stroke, dual-coil TMS can be used to characterize abnormal M1-M1 connectivity, a defect that is known to contribute to poor recovery of motor function [49-52]. Similarly, as cerebellum-M1 structural connectivity is known to play a major role in post-stroke recovery [53], it would be pertinent to

use dual coil TMS to assess effective connectivity between these regions in order to provide a potential indicator of rehabilitation potential.

Schizophrenia is one of the disorders in which abnormal connectivity is the most firmly established, a phenomenon thought to underlie at least part of the pathophysiology of the disorder [54]. Several connectivity pathways have been shown to be impaired using the above presented dual-coil protocols, including M1-M1 connectivity [55], inter-hemispheric dPM-M1 connectivity [56], and ipsilateral PPC and M1 [57]. In this last study, level of impairment in iPPC-M1 connectivity was correlated with global functioning, the symptoms intensity and the illness duration, suggesting that this measure could be related to functional outcome in schizophrenia. It has even been suggested that dual-coil connectivity measures could be used to assess the efficiency of antipsychotic medication in this population [58, 59]. Considering that a number of psychiatric conditions are characterized by connectivity abnormalities, such as autistic spectrum disorders [60], it is likely that dual-coil TMS will eventually be used to refine our understanding of several other neurological disorders [61], study the effect of a pharmacological treatment on connectivity impairments [48], and measure the white matter integrity following cerebral damages.

## **2.5 Dual-coil TMS: from connectivity to plasticity**

Above the “simple” assessment of effective connectivity, dual-coil TMS raises the truly unique opportunity to induce – and measure – cortico-cortical and cerebello-cortical plasticity. This is achieved by repeatedly pairing TMS pulses administered over two interconnected brain regions. Unlike other neurostimulation techniques used to induce or promote plasticity (ie. Theta burst stimulation, transcranial direct current stimulation, transcranial alternating current stimulation, etc.), this method of paired-associative stimulation (PAS; Stefan, Kunesch [62]) relies on the Hebbian postulate known as spike-timing dependent plasticity, in which the temporal order of the pre and post-synaptic firing is pivotal. By introducing a short ( $\leq 10\text{ms}$ ) or a long ( $\geq 15\text{ms}$ ) delay between pre and post-synaptic activity, one can increase (long term potentiation; LTP) or decrease (long term depression; LTD) the synaptic strength between interconnected groups of neurons [63].

The initial demonstrations of PAS in humans were done by administering a mild electric shock to the median nerve paired with a TMS pulse over contralateral M1 a few milliseconds later, inducing persistent changes in cortical excitability [62]. Rizzo and colleagues [64] were the first to adapt this approach by combining it with dual-coil protocols to induce LTP-like effects between cortical regions, namely right and left M1. By repeatedly stimulating the left (CS) and right M1 (TS) with an ISI of 8ms, they noted an increased in corticospinal excitability in the target hand region up to 60 minutes after the end of stimulation, concomitant with a decrease in IHI measured from the left to the right hemisphere [64]. Follow-up studies confirmed these findings, and suggested symmetry in the observed effects between both hemispheres [64, 65]. Interestingly, none of the studies showed LTD-like effects, although a trend in that direction was witnessed with an ISI of 5-25ms [65]. The authors concluded that the time-window during which LTD can be induced might be too narrow to be captured with the ISI used [65], or that corticocortical volleys might cancel each other in the transcallosal pathway [64], preventing the occurrence of LTD.

Buch and colleagues [66] used the dual-coil protocol to induce intrahemispheric LTP between two cortical regions known to be interconnected, the PMv and M1. By repeatedly stimulating PMv 8ms before M1, they showed that the inhibitory effect typically seen in PMv-M1 connectivity protocols was enhanced following repeated stimulation [66]. This effect was limited to PMv-M1 connectivity, and did not result in increased M1 excitability in itself. In two recent studies, Veniero [67] and Chao [68] used dual-coil PAS between the PPC and ipsilateral M1 to modulate connectivity and increase M1 excitability. Repeatedly pairing PPC and M1 stimulation with an ISI of 5 ms [67] or 8 ms [68] led to increases in M1 excitability. In addition, Veniero and colleagues [67] showed that PPC-M1 PAS induced changes in EEG coherence between both regions, and highlighted the importance of coil orientation in cortico-cortical PAS. Indeed, pairing PPC-M1 led to opposite effect depending on whether the coil over M1 was placed in a postero-anterior or antero-posterior orientation. While the postero-anterior direction led to a disfacilitation of MEPs and increases in alpha band coherence between the stimulated sites, presumably reflecting LTD, the antero-posterior orientation led to facilitation and increases in beta band coherence, indicative of LTP. This last coil position was identical to that used by Chao [68], who obtained similar results. While the exact mechanism behind the marked differential



effects due to coil orientation is not fully understood, it is believed to reflect the neuronal tracts preferentially recruited by each coil orientation [67]. Regardless, it is interesting to note that LTP and LTD-like mechanisms are both related to an increase in EEG coherence between stimulated sites, but in different frequency bands. Such markers could open the window for the application of cortico-cortical PAS outside of the motor system.

Finally, dual-coil PAS can also be used to induce LTP and LTD between the cerebellum and M1 [69]. Repeated pairings of a CS applied over the cerebellum and a TS applied over contralateral M1 induced LTP with an ISI of 2 ms, while LTD was observed using ISIs of 6 ms and 10 ms, as demonstrated by a respective increase and decrease in MEP amplitude after PAS. Interestingly, CBI and short interval intracortical inhibition (a measure of GABA<sub>A</sub> receptors activity) were decreased following all PAS procedures, revealing unspecific effects of cerebello-M1 PAS on these measures.

As described above, dual-coil PAS method provides a potent means to modulate mechanisms between interconnected regions of the brain. While current demonstrations are limited to the motor system, it is conceivable that this technique might also prove effective in other circuits. In that regard, the work of Veniero and colleagues [67] is particularly relevant, as it suggests the existence of an EEG frequency-specific modulation accompanying LTP and LTD that could be used as a signature of plasticity in the absence of quantifiable motor output. A summary of the discussed protocols is shown in Table 2.

## **2.6 A test battery to assess connectivity with dual-coil TMS**

The current review of the literature highlights the multiple stimulation parameters to consider when probing effective connectivity within the motor system using dual-coil TMS. The resulting apparent heterogeneity in stimulation protocols -and results- might deter new researchers in the field of neurostimulation to implement this technique in basic or clinical research projects, which would be unfortunate. In order to make dual-coil TMS more accessible and pragmatic, we propose a short test battery summing up the more potent protocols seen in the present literature review. We acknowledge that no one-battery format will be suitable for all research projects and populations. Nonetheless, we believe such battery is an important starting

point from which researchers can work and eventually tailor to their specific needs. The proposed test battery was elaborated to minimize coil manipulation, stimulation parameter changes, and testing time. For this reason, TS is consistently applied to the left M1 at an intensity set to reliably evoke a MEP of approximately 1mV in the contralateral FDI, while the coil used to administer the CS is sequentially moved from one cerebral region to another. The proposed stimulation specifications were selected on the basis of their efficacy to produce a robust effect, as suggested in at least two independent studies using comparable parameters. Connectivity patterns subject to only one report or giving inconsistent results were not included. Based on the fact that aMT and rMT are highly correlated ( $0.82 < r < 0.92$ ; [70, 71]), and because some studies use the aMT and others the rMT as baseline from which to calculate stimulation intensity, we converted aMT values into rMT equivalent to better compare studies [72], where aMT corresponds to approximately 82% of rMT [72]. The proposed battery is presented in Table 3.

## 2.7 Conclusion

Dual-coil TMS offers the distinctive opportunity to investigate effective connectivity and plasticity between different parts of the brain. Although still uncommon, some of the above-mentioned protocols have been used in clinical populations to provide important insights as to the pathophysiological signature of diseases with sometimes overlapping symptoms. For example, CBI, which reflect functions of the cerebellar efferent pathway, has been shown to differentiate between cerebellar efferent ataxia from other afferent forms of ataxia [8]. Also, patients with diseases affecting the cerebellar cortex, such as cerebellar cortical atrophy, spinocerebellar ataxia or cerebellar stroke, show impaired CBI, while patients without cerebellar involvement, like-motor neuron disease, show normal CBI [73, 74], which clearly demonstrates the potential clinical usefulness of dual-coil protocols. It remains to be seen exactly what kind of role the dual-coil approaches can have in the diagnostic and prognostic of ~~in~~ psychiatric disorders, such as autistic spectrum disorder and schizophrenia, conditions in which both connectivity [60, 75] and plasticity processes [76-78] are thought to be altered. Moreover, it is interesting to note that the insights offered by dual-coil approaches are not limited to processes central to the motor system [79], opening the possibility to probe other brain circuits. By combining this technique

with other neuroimaging modalities, such as EEG, MRI and DTI, it is reasonable to assume that we are only scratching the surface of the true capabilities of dual-coil TMS.

## 2.8 Acknowledgements

This work is supported by a grant from the FRAXA Research Foundation. LPL is supported by a doctoral fellowship from the CHU Sainte-Justine, ST is supported by a postdoctoral fellowship from the Canadian Institutes of Health Research. We thank Dr Hugo Théoret for comments on the manuscript.

## 2.9 References

- [1] Calhoun VD, Miller R, Pearlson G, Adali T. The chronnectome: time-varying connectivity networks as the next frontier in fMRI data discovery. *Neuron*. 2014;84(2):262-74.
- [2] Koch G, Rothwell JC. TMS investigations into the task-dependent functional interplay between human posterior parietal and motor cortex. *Behav Brain Res*. 2009;202(2):147-52.
- [3] Friston KJ. Functional and effective connectivity: a review. *Brain connect*. 2011;1(1):13-36.
- [4] Rothwell JC. Using transcranial magnetic stimulation methods to probe connectivity between motor areas of the brain. *Hum Mov Sci*. 2011;30(5):906-15.
- [5] Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol*. 1992;453:525-46.
- [6] Ziemann U, Reis J, Schwenkreis P, Rosanova M, Strafella A, Badawy R, et al. TMS and drugs revisited 2014. *Clin Neurophysiol*. 2014;10.1016/j.clinph.2014.08.028.
- [7] Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P, et al. Direct demonstration of interhemispheric inhibition of the human motor cortex produced by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*. 1999;124(4):520-4.
- [8] Iwata NK, Ugawa Y. The effects of cerebellar stimulation on the motor cortical excitability in neurological disorders: a review. *Cerebellum*. 2005;4(4):218-23.
- [9] Porcacchia P, Palomar FJ, Caceres-Redondo MT, Huertas-Fernandez I, Martin-Rodriguez JF, Carrillo F, et al. Parieto-motor Cortical Dysfunction in Primary Cervical Dystonia. *Brain Stimul*. 2014;7(5):650-7.

- [10] Hanajima R, Ugawa Y, Machii K, Mochizuki H, Terao Y, Enomoto H, et al. Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans. *J Physiol*. 2001;531(Pt 3):849-59.
- [11] Jenny AB. Commissural projections of the cortical hand motor area in monkeys. *J Comp Neurol*. 1979;188(1):137-45.
- [12] Chen R, Yung D, Li JY. Organization of ipsilateral excitatory and inhibitory pathways in the human motor cortex. *J Neurophysiol*. 2003;89(3):1256-64.
- [13] Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Roshan L, Chen R. The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol*. 2002;543(Pt 1):317-26.
- [14] Reis J, Swayne OB, Vandermeeren Y, Camus M, Dimyan MA, Harris-Love M, et al. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J Physiol*. 2008;586(2):325-51.
- [15] Gilio F, Rizzo V, Siebner HR, Rothwell JC. Effects on the right motor hand-area excitability produced by low-frequency rTMS over human contralateral homologous cortex. *J Physiol*. 2003;551(Pt 2):563-73.
- [16] Pandya DN, Karol EA, Heilbronn D. The topographical distribution of interhemispheric projections in the corpus callosum of the rhesus monkey. *Brain Res*. 1971;32(1):31-43.
- [17] Witelson SF. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study. *Brain*. 1989;112 ( Pt 3):799-835.
- [18] Zarei M, Johansen-Berg H, Smith S, Ciccarelli O, Thompson AJ, Matthews PM. Functional anatomy of interhemispheric cortical connections in the human brain. *J Anat*. 2006;209(3):311-20.
- [19] Karabanov AN, Chao CC, Paine R, Hallett M. Mapping different intra-hemispheric parietal-motor networks using twin Coil TMS. *Brain Stimul*. 2013;6(3):384-9.
- [20] Koch G, Fernandez Del Olmo M, Cheeran B, Ruge D, Schippling S, Caltagirone C, et al. Focal stimulation of the posterior parietal cortex increases the excitability of the ipsilateral motor cortex. *J Neurosci*. 2007;27(25):6815-22.
- [21] Vesia M, Bolton DA, Mochizuki G, Staines WR. Human parietal and primary motor cortical interactions are selectively modulated during the transport and grip formation of goal-directed hand actions. *Neuropsychologia*. 2013;51(3):410-7.

- [22] Koch G, Ruge D, Cheeran B, Fernandez Del Olmo M, Pecchioli C, Marconi B, et al. TMS activation of interhemispheric pathways between the posterior parietal cortex and the contralateral motor cortex. *J Physiol*. 2009;587(Pt 17):4281-92.
- [23] Makris N, Kennedy DN, McInerney S, Sorensen AG, Wang R, Caviness VS, Jr., et al. Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Cereb Cortex*. 2005;15(6):854-69.
- [24] Petrides M, Pandya DN. Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*. 1984;228(1):105-16.
- [25] Koch G, Cercignani M, Bonni S, Giacobbe V, Bucchi G, Versace V, et al. Asymmetry of parietal interhemispheric connections in humans. *J Neurosci*. 2011;31(24):8967-75.
- [26] Civardi C, Cantello R, Asselman P, Rothwell JC. Transcranial magnetic stimulation can be used to test connections to primary motor areas from frontal and medial cortex in humans. *Neuroimage*. 2001;14(6):1444-53.
- [27] Baumer T, Schippling S, Kroeger J, Zittel S, Koch G, Thomalla G, et al. Inhibitory and facilitatory connectivity from ventral premotor to primary motor cortex in healthy humans at rest--a bifocal TMS study. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(9):1724-31.
- [28] Koch G, Franca M, Del Olmo MF, Cheeran B, Milton R, Alvarez Saucó M, et al. Time course of functional connectivity between dorsal premotor and contralateral motor cortex during movement selection. *J Neurosci*. 2006;26(28):7452-9.
- [29] Mochizuki H, Huang YZ, Rothwell JC. Interhemispheric interaction between human dorsal premotor and contralateral primary motor cortex. *J Physiol*. 2004;561(Pt 1):331-8.
- [30] Baumer T, Bock F, Koch G, Lange R, Rothwell JC, Siebner HR, et al. Magnetic stimulation of human premotor or motor cortex produces interhemispheric facilitation through distinct pathways. *J Physiol*. 2006;572(Pt 3):857-68.
- [31] Davare M, Lemon R, Olivier E. Selective modulation of interactions between ventral premotor cortex and primary motor cortex during precision grasping in humans. *J Physiol*. 2008;586(Pt 11):2735-42.
- [32] Ito M. The modifiable neuronal network of the cerebellum. *Jpn J Physiol*. 1984;34(5):781-92.

- [33] Grimaldi G, Argyropoulos GP, Boehringer A, Celnik P, Edwards MJ, Ferrucci R, et al. Non-invasive cerebellar stimulation--a consensus paper. *Cerebellum*. 2014;13(1):121-38.
- [34] Groiss SJ, Ugawa Y. Cerebellar stimulation in ataxia. *Cerebellum*. 2012;11(2):440-2.
- [35] Groiss SJ, Ugawa Y. *Handb Clin Neurol*. 2013;116:643-53.
- [36] Daskalakis ZJ, Paradiso GO, Christensen BK, Fitzgerald PB, Gunraj C, Chen R. Exploring the connectivity between the cerebellum and motor cortex in humans. *J Physiol*. 2004;557(Pt 2):689-700.
- [37] Pinto AD, Chen R. Suppression of the motor cortex by magnetic stimulation of the cerebellum. *Exp Brain Res*. 2001;140(4):505-10.
- [38] Ugawa Y, Uesaka Y, Terao Y, Hanajima R, Kanazawa I. Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. *Ann Neurol*. 1995;37(6):703-13.
- [39] Werhahn KJ, Taylor J, Ridding M, Meyer BU, Rothwell JC. Effect of transcranial magnetic stimulation over the cerebellum on the excitability of human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996;101(1):58-66.
- [40] Iwata NK, Hanajima R, Furubayashi T, Terao Y, Uesugi H, Shiio Y, et al. Facilitatory effect on the motor cortex by electrical stimulation over the cerebellum in humans. *Exp Brain Res*. 2004;159(4):418-24.
- [41] Miall RC, King D. State estimation in the cerebellum. *Cerebellum*. 2008;7(4):572-6.
- [42] Hardwick RM, Lesage E, Miall RC. Cerebellar transcranial magnetic stimulation: the role of coil geometry and tissue depth. *Brain Stimul*. 2014;7(5):643-9.
- [43] Fisher KM, Lai HM, Baker MR, Baker SN. Corticospinal activation confounds cerebellar effects of posterior fossa stimuli. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(12):2109-13.
- [44] Shirota Y, Hanajima R, Hamada M, Terao Y, Matsumoto H, Tsutsumi R, et al. Inter-individual variation in the efficient stimulation site for magnetic brainstem stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2011;122(10):2044-8.
- [45] Baarbe J, Yilder P, Daligadu J, Behbahani H, Haavik H, Murphy B. A novel protocol to investigate motor training-induced plasticity and sensorimotor integration in the cerebellum and motor cortex. *J Neurophysiol*. 2014;111(4):715-21.

- [46] Neva JL, Vesia M, Singh AM, Staines WR. Bilateral primary motor cortex circuitry is modulated due to theta burst stimulation to left dorsal premotor cortex and bimanual training. *Brain Res.* 2015;1618:61-74.
- [47] Bonni S, Lupo F, Lo Gerfo E, Martorana A, Perri R, Caltagirone C, et al. Altered parietal-motor connections in Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis.* 2013;33(2):525-33.
- [48] Zittel S, Heinbokel C, van der Vegt JP, Niessen E, Buhmann C, Gerloff C, et al. Effects of dopaminergic treatment on functional cortico-cortical connectivity in Parkinson's disease. *Exp Brain Res.* 2015;233(1):329-37.
- [49] Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol.* 2006;5(8):708-12.
- [50] Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol.* 2004;55(3):400-9.
- [51] Takeuchi N, Izumi S. Maladaptive plasticity for motor recovery after stroke: mechanisms and approaches. *Neural Plast.* 2012;2012:359728.
- [52] Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Ikoma K. Correlation of motor function with transcallosal and intracortical inhibition after stroke. *J Rehabil Med.* 2010;42(10):962-6.
- [53] Schulz R, Frey BM, Koch P, Zimmerman M, Bonstrup M, Feldheim J, et al. Cortico-Cerebellar Structural Connectivity Is Related to Residual Motor Output in Chronic Stroke. *Cereb Cortex.* 2015;10.1093/cercor/bhv251.
- [54] Schmitt A, Hasan A, Gruber O, Falkai P. Schizophrenia as a disorder of disconnectivity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;261 Suppl 2:S150-4.
- [55] Daskalakis ZJ, Christensen BK, Chen R, Fitzgerald PB, Zipursky RB, Kapur S. Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59(4):347-54.
- [56] Ribolsi M, Mori F, Magni V, Codeca C, Kusayanagi H, Monteleone F, et al. Impaired inter-hemispheric facilitatory connectivity in schizophrenia. *Clin Neurophysiol.* 2011;122(3):512-7.
- [57] Koch G, Ribolsi M, Mori F, Sacchetti L, Codeca C, Rubino IA, et al. Connectivity between posterior parietal cortex and ipsilateral motor cortex is altered in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2008;64(9):815-9.

- [58] Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Chen R. Transcranial magnetic stimulation: a new investigational and treatment tool in psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(4):406-15.
- [59] Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ, Kulkarni J. A transcranial magnetic stimulation study of the effects of olanzapine and risperidone on motor cortical excitability in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;162(1):74-81.
- [60] Hahamy A, Behrmann M, Malach R. The idiosyncratic brain: distortion of spontaneous connectivity patterns in autism spectrum disorder. *Nat Neurosci*. 2015;18(2):302-9.
- [61] Naro A, Russo M, Leo A, Bramanti P, Quartarone A, Calabro RS. A Single Session of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Patients With Unresponsive Wakefulness Syndrome: Preliminary Results. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015;29(7):603-13.
- [62] Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain*. 2000;123 Pt 3:572-84.
- [63] Carson RG, Kennedy NC. Modulation of human corticospinal excitability by paired associative stimulation. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:823.
- [64] Rizzo V, Siebner HS, Morgante F, Mastroeni C, Girlanda P, Quartarone A. Paired associative stimulation of left and right human motor cortex shapes interhemispheric motor inhibition based on a Hebbian mechanism. *Cereb Cortex*. 2009;19(4):907-15.
- [65] Koganemaru S, Mima T, Nakatsuka M, Ueki Y, Fukuyama H, Domen K. Human motor associative plasticity induced by paired bihemispheric stimulation. *J Physiol*. 2009;587(Pt 19):4629-44.
- [66] Buch ER, Johnen VM, Nelissen N, O'Shea J, Rushworth MF. Noninvasive associative plasticity induction in a corticocortical pathway of the human brain. *J Neurosci*. 2011;31(48):17669-79.
- [67] Veniero D, Ponzo V, Koch G. Paired associative stimulation enforces the communication between interconnected areas. *J Neurosci*. 2013;33(34):13773-83.
- [68] Chao CC, Karabanov AN, Paine R, Carolina de Campos A, Kukke SN, Wu T, et al. Induction of motor associative plasticity in the posterior parietal cortex-primary motor network. *Cereb Cortex*. 2015;25(2):365-73.



- [69] Lu MK, Tsai CH, Ziemann U. Cerebellum to motor cortex paired associative stimulation induces bidirectional STDP-like plasticity in human motor cortex. *Front Hum Neurosci.* 2012;6:260.
- [70] Deblieck C, Thompson B, Iacoboni M, Wu AD. Correlation between motor and phosphene thresholds: a transcranial magnetic stimulation study. *Hum Brain Mapp.* 2008;29(6):662-70.
- [71] Wassermann EM. Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. *Clin Neurophysiol.* 2002;113(7):1165-71.
- [72] Ngomo S, Leonard G, Moffet H, Mercier C. Comparison of transcranial magnetic stimulation measures obtained at rest and under active conditions and their reliability. *J Neurosci Methods.* 2012;205(1):65-71.
- [73] Ugawa Y, Genba-Shimizu K, Rothwell JC, Iwata M, Kanazawa I. Suppression of motor cortical excitability by electrical stimulation over the cerebellum in ataxia. *Ann Neurol.* 1994;36(1):90-6.
- [74] Ugawa Y, Terao Y, Hanajima R, Sakai K, Furubayashi T, Machii K, et al. Magnetic stimulation over the cerebellum in patients with ataxia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997;104(5):453-8.
- [75] Wagner G, De la Cruz F, Schachtzabel C, Gullmar D, Schultz CC, Schlosser RG, et al. Structural and functional dysconnectivity of the fronto-thalamic system in schizophrenia: a DCM-DTI study. *Cortex.* 2015;66:35-45.
- [76] Frantseva MV, Fitzgerald PB, Chen R, Moller B, Daigle M, Daskalakis ZJ. Evidence for impaired long-term potentiation in schizophrenia and its relationship to motor skill learning. *Cereb Cortex.* 2008;18(5):990-6.
- [77] Jung NH, Janzarik WG, Delvendahl I, Munchau A, Biscaldi M, Mainberger F, et al. Impaired induction of long-term potentiation-like plasticity in patients with high-functioning autism and Asperger syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(1):83-9.
- [78] Voineskos D, Rogasch NC, Rajji TK, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. A review of evidence linking disrupted neural plasticity to schizophrenia. *Can J Psychiatry.* 2013;58(2):86-92.
- [79] Koch G, Oliveri M, Cheeran B, Ruge D, Lo Gerfo E, Salerno S, et al. Hyperexcitability of parietal-motor functional connections in the intact left-hemisphere of patients with neglect. *Brain.* 2008;131(Pt 12):3147-55.

## 2.10 Table legends

**Table 1. Connectivity protocols**

Legend: aMT: active motor threshold; aIPS: anterior inferior intraparietal sulcus; AP: antero-posterior; cIPS: caudal inferior intraparietal sulcus; c: contralateral; CS: conditioning stimulus; CSE: corticospinal excitability; DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex; IHI: interhemispheric inhibition; ISI: interstimulus interval; LH: left hemisphere; M1: primary motor cortex; MEP: motor evoked potential; PA: postero-anterior; PMd: dorsal premotor cortex; PMv: ventral premotor cortex; PPC: parietal posterior cortex; RH: right hemisphere; S1: primary somatosensory cortex; SMA: supplementary motor areas; TS: test stimulus.

Articles	Regions	CS Intensity	TS intensity / MEP amplitude	ISIs	Main results	Comments
Ferbert et al., 1992	M1-M1 (R to LH)	120% rMT or 110-125% rMT	1.5 mV	6, 7, 12 and 15 ms or 6-30 ms	↓ CSE between 6 to 30 ms with a peak between 7 and 10 ms	Reports of a “capricious facilitation” at 3-5ms.  ↑CS intensity induce ↑inhibition  ↑TS intensity induce ↓inhibition
Hanajima et al. 2001	M1-M1 (R to LH)	105-130% rMT	0.2-0.4 mV	3-15 ms	105-110%: ↑ CSE at 4 ms (CS in medial current direction; TS in PA orientation)  110-130%: ↓ CSE at 11-15 ms (CS in medially directed current; TS in posteriorly directed current)  105-130%: ↓ CSE at 11-15 ms (CS and TS posteriorly directed current)	
Daskalakis et al., 2002	M1-M1 (R to LH)	75% stimulator output	0.2, 1 and 4 mV	10 ms	↓IHI as the TS intensity increase from 0.2 to 1 to 4 mV	
Baumer et al., 2006	M1-M1 PMd-M1 (L to RH)	60-80 % of aMT	1 mV	3 to 10 ms	M1: 80% aMT: ↑ CSE at 6-8ms (AP)  M1: 60% aMT: ↑ CSE at 6ms (PA)  PMd: 80% aMT ↑ CSE at 8ms (PA)	Interaction Coil Orientation X CS Intensity

Ni et al., 2008	M1-cM1 PMd-cM1 S1-cM1 DLPFC-cM1 (R to LH)	60-200% aMT	1 mV	4-100 ms	M1: ↓ CSE 8 to 12, 20 to 50 ms (max 10-50 ms) PMd: ↓ CSE 6 to 10, 40-60 ms S1: ↓ CSE 30 to 50 ms DLPFC: ↓ CSE 30 to 60 ms	Short and Long IHI are mediated by difference in neuronal population. No effect of current direction
Koch et al., 2007	cIPS-iM1 aIPS-iM1 (Both H)	70 to 130% rMT	1 mV	2 to 20 ms	cIPS: 90% rMT; ↑ CSE, max at 4 and 15 ms in RH; 4-6 ms in LH aIPS: 90% rMT: ↓ CSE at 4 ms in RH	Sensitive to current direction of CS (only PA effective)
Koch et al., 2009	cIPS-cM1 aIPS-cM1 (Both H)	70-110% rMT	1 mV	6-12 ms for cIPS 10 ms for aIPS	90% rMT: cIPS: ↑ CSE at 6-12 ms; ↓ SICI at 12 ms 90% rMT: aIPS: ↓ CSE 10 ms	Higher CS intensity required in LH for cIPS-M1 facilitation (110% rMT) Facilitation observed when coil at M1 oriented PA but not AP
Ziluk et al., 2010	SPL-iM1 (LH)	90% rMT	1 mV	6 to 50 ms	No effect at rest	During somatosensory processing: ISI 6 ms ↑ CSE ; 40 ms ↓ CSE
Vesia et al., 2013	aIPS-iM1 (LH)	90% rMT	120% rMT	4 ms	aIPS-iM1: ↓ CSE	
Karabanov et al., 2013	aIPL-iM1 cIPL-iM1 pIPL-iM1 (LH, RH)	90% rMT	1 mV	2 to 8 ms	aIPL: ↓ CSE in both H at 2, 4, 6 ms cIPL: ↑ CSE at 8ms in LH (trend)	Interaction between CS intensity and site. Generally, stronger CS led to stronger inhibition
Davare et al., 2008	PMv-M1 (LH)	80% rMT	120% rMT	1 to 15 ms	↓ CSE at 6 and 8ms	
Baumer et al., 2009	PMv-iM1 PMd-iM1 (LH)	80% aMT to 110% rMT	1 mV	2 to 10 ms	PMv: 80% aMT: ↑ CSE at 4-6 ms PMv: 90% rMT: ↓ CSE at 4-6 ms PMd: 110% rMT: ↓ CSE at 2-4 ms PMd: 90% aMT: ↓ CSE at 8 ms	
Mochizuki et al., 2004	PMd -cM1 (both H)	90-110 % rMT	1 mV	4 to 20ms	110% rMT: ↓ CSE at 8-10 ms 110% rMT: ↓ SICI at 2 ms	Trend for stronger effects in AP position

Civardi et al., 2001	PM-iM1 (3-5 cm anterior to M1) (LH)	80% to 120% aMT	120% rMT 0.5-1 mV	4 to 15 ms	90% aMT: ↓ CSE at 6 ms 120% aMT: ↑ CSE at 6 ms 90% aMT: ↑ CSE at 15 ms	An effect of conditioning current orientation is suggested: AP more effective than PA
Groppa et al., 2012a	PMd-iM1 (LH) *TS before CS	50,70,90% of TS	0.5 mV	2 to 5.2 ms	↑ CSE at 2.8 and 4.4 ms	
Groppa et al., 2012a	PMd-iM1 (LH) *TS before CS	70-90% rMT	0.5 mV	0.8 to 2 ms	↑ CSE at 1.2 ms	Facilitation absent during muscle contraction
Ugawa et al., 1995	Cerebellum-cM1	90-95% aMT of descending motor tracts	0.5-1 mV	4 to 10 ms	↓ CSE at 5 to 7 ms	Max effect: CS 100% aMT descending motor tracts. No effect when CS induced with downward current
Daskalakis et al., 2004	Cerebellum-cM1 (R to LH)	95% aMT of descending motor tracts	0.2, 1, 4 mV	5 ms	TS of 0.2 and 1mV: ↓ CSE at 5 ms	
Arai et al., 2012	SMA-iM1 (LH)	90-140% aMT	1 mV	6 ms	140% aMT: ↑ CSE	Only when CS positioned antero-medially
Hardwick et al., 2014	Cerebellum-cM1 (R to LH)	65 to 80% of maximum stimulator output	1 mV	5 ms	↓ CSE with double-cone at all CS intensity ↓ CSE with batwing at 75-80%	Double cone more potent than Batwing; Figure-of-8 ineffective
Koch et al., 2011	PPCc-PPCi-iM1 (both H)	30-130% rMT	1 mV	10ms for PPCc-PPCi; 5 ms for PPCi-M1	IPPC-rPPC-rM1: ↓ CSE at 70% rMT at 6 to 15 ms between both CS (not effect for rPPC-IPPC-IM1)	
Koch et al., 2011	Trifocal TMS: PPC-PPC-M1	CS1= PPC <sub>contra</sub> 70% rMT CS2=PPC <sub>ipsi</sub> 90% rMT	1 mV	ISI before TS: CS1 = 15 ms CS2 = 5 ms	CS1 ↓ CSE PPC-M1 <sub>ipsi</sub> connection	Right PPC stimulation induces a more pronounced inhibition of the contralateral PPC-M1

**Table 2. Plasticity protocols**

Legend: aMT: active motor threshold; aIPS: anterior inferior intraparietal sulcus; AP: antero-posterior; CBI: cerebellar brain inhibition; CS: conditioning stimulus; CSE: corticospinal excitability; ICF: intracortical facilitation; IHI: interhemispheric inhibition; ISI: interstimulus interval; LH: left hemisphere; LTD: long-term depression; LTP: long-term potentiation; M1: primary motor cortex; MEP: motor evoked potential; PA: postero-anterior; PMv: ventral premotor cortex; PPC: parietal posterior cortex; RH: right hemisphere; SICI: short-interval intracortical inhibition; SMA: supplementary motor areas; TS: test stimulus.

Articles	Regions	CS Intensity	TS intensity / MEP amplitude	ISI	Number of Pairings	Main results	Comments
Rizzo et al., 2009	M1-M1 (Both directions)	1 mV (115-125% rMT)	1 mV	1 and 8 ms	90	8 ms: L to RH: ↑ CSE ; ↓ IHI (8, 9, 10, 35, 40, 45 ms), no effect on SICI and ICF 8ms: R to LH: ↓ IHI (8-10 ms)	L to RH increased cortical excitability from 30 to 60 min; faster response with left index. Asymmetric increase in cortical excitability
Rizzo et al, 2011	M1-M1 (Both directions)	Set to induce an inhibition of the TS MEP of 40–50% at ISI of 8 ms	1 mV	8 ms	90	8 ms: L to RH: ↑ CSE ; ↓ IHI (8-10 ms) 8 ms: R to LH: ↓ IHI (8-10 ms); trend for ↑ CSE ( $p = .06$ )	Influence the performance of a simple finger opposition movement (inter tapping interval and the touch duration)
Koganemaru et al. 2009	M1-M1 (Both directions)	90 and 120% rMT	120% rMT for pairing; 1 mV	5 to 25 ms	180	R to LH at 120%: ↑ in CSE and input-output curve at 15 ms; no effect on silent period or rMT L to RH at 120%: increase in CSE at 15 ms	Increase in cortical excitability lasting for 20 min. Improve fine motor dexterity
Veniero et al., 2013	PPC-iM1 M1-iPPC (LH)	90% rMT	1 mV	5 ms	100	PPC-iM1 (AP): ↑ CSE PPC-iM1 (PA): ↓ CSE M1-iPPC (PA): ↑ CSE	Increase beta coherence for LTD; increase alpha coherence for LTP. Sensitive to coil orientation
Chao et al., 2015	PPC-iM1 (Both H)	90% rMT	1 mV	8 and 100 ms	180	LH: 8 ms ↑ CSE , ↑ Input-output curve, ↓ facilitatory effect of PPC over iM1 (8 ms) 100ms: no effect RH: Trend of ↑ CSE ( $p = .07$ ), ↑ Input-output curve	Most effects present 60 min after end of stimulation

Buch et al., 2011	PMv-iM1 SMA-iM1 (LH)	110% rMT	1 mV	8 ms	90	PMv-iM1: ↑inhibitory effect of PMv over iM1 SMA-iM1: no effect
Lu et al., 2012	Cerebellum-M1 (R to LH)	95% aMT of descending motor tracts	1 mV	2, 6, 10 ms	120	Unspecific ↓SICI and ↓CBI observed in all protocols. 2 ms: ↑ CSE 6 and 10 ms: ↓ CSE

**Table 3. Proposed dual-coil connectivity test battery**

Legend: aMT: active motor threshold; aIPS: anterior inferior intraparietal sulcus; CS: conditioning stimulus; CSE: corticospinal excitability; ISI: interstimulus interval; LH: left hemisphere; M1: primary motor cortex; MEP: motor evoked potential; PMd: dorsal premotor cortex; PMv: ventral premotor cortex; PPC: parietal posterior cortex; RH: right hemisphere.

Regions (CS-TS)	CS intensity	TS intensity (MEP amplitude)	ISI	Effect	Supporting articles
Interhemispheric (R to LH)					
M1-M1	125% rMT	1 mv	10 ms	↓ CSE	Ferbert et al., 1992; Ni et al., 2008 ; Rizzo et al., 2009
PMd-M1	120% rMT	1 mv	10 ms	↓ CSE	Mochizuki et al., 2004; Ni et al., 2008
Cerebellum-M1	90% BS-aMT	1 mv	5 ms	↓ CSE	Ugawa et al., 1995; Daskalakis et al., 2004
Intrahemispheric (LH)					
aIPS-M1	90% rMT	1 mv	4 ms	↓ CSE	Koch et al., 2007; Karabanov et al., 2013; Vesia et al., 2013
PMv-M1	90% rMT	1 mv	8 ms	↓ CSE	Davare et al., 2008; Buch et al., 2011
PPC-M1	90% rMT	1 mv	8 ms	↑ CSE	Karabanov et al., 2013; Chao et al., 2015

## **Chapitre 3**

### **Article 2: Neurophysiological aftereffects of 10 Hz and 20 Hz transcranial alternating current stimulation over bilateral sensorimotor cortex**

## **Neurophysiological aftereffects of 10 Hz and 20 Hz transcranial alternating current stimulation over bilateral sensorimotor cortex**

Louis-Philippe Lafleur <sup>1,2</sup>, Gabrielle Klees-Themens <sup>1</sup>, Christine Chouinard-Leclaire <sup>1</sup>, Félix Larochelle-Brunet <sup>1</sup>, Sara Tremblay <sup>3</sup>, Jean-Francois Lepage <sup>4</sup>, Hugo Théoret <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of psychologie, Université de Montréal, Montréal, Canada

<sup>2</sup> Centre de recherche du Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montréal, Canada

<sup>3</sup> Department of psychology, Carleton University, Ottawa, Canada

<sup>4</sup> Département de Pédiatrie, Médecine nucléaire et radiobiologie, Centre de recherche du CHU Sherbrooke, Sherbrooke, Canada

**Running head:** tACS over sensorimotor cortex

Corresponding author:

Hugo Théoret. PhD

Département de Psychologie

Université de Montréal

CP 6128. Succ. Centre-Ville

Montréal. QC. Canada. H3C 3J7

Tel : 514-343-6362

e-mail : hugo.theoret@umontreal.ca

Article publié dans *Brain Research*, 2020, 1727, 146542.



### 3.1 Abstract

Alpha (8-12 Hz) and beta (13-30 Hz) oscillations are believed to be involved in motor control. Their modulation with transcranial alternating current stimulation (tACS) has been shown to alter motor behavior and cortical excitability. The aim of the present study was to determine whether tACS applied bilaterally over sensorimotor area at 10 Hz and 20 Hz modulates interhemispheric interactions and corticospinal excitability. Thirty healthy volunteers participated in a randomized, cross-over, sham-controlled, double-blind protocol. Sham and active tACS (10Hz, 20 Hz, 1 mA) were applied for 20 minutes over bilateral sensorimotor areas. The physiological effects of tACS on corticospinal excitability and interhemispheric inhibition were assessed with transcranial magnetic stimulation. Physiological mirror movements were assessed to measure the overflow of motor activity to the contralateral M1 during voluntary muscle contraction. Bilateral 10 Hz tACS reduced corticospinal excitability. There was no significant effect of tACS on physiological mirror movements and interhemispheric inhibition. Ten Hz tACS was associated with response patterns consistent with corticospinal inhibition in 57% of participants. The present results indicate that application of tACS at the alpha frequency can induce aftereffects in sensorimotor area of healthy individuals.

**Keywords:** EEG, inter-hemispheric inhibition, transcranial magnetic stimulation, transcranial alternating electrical stimulation, corticospinal excitability.

## 3.2 Introduction

Transcranial alternating current stimulation (tACS) is a non-invasive brain stimulation technique that utilizes a sinusoidal current to modulate endogenous oscillatory activity of the brain at targeted frequencies (Paulus, 2011). Several studies have shown that the application of tACS during the execution of cognitive and perceptual tasks can alter behavior (Thut et al., 2011; Zaehle et al., 2010). Furthermore, the effects of tACS are not limited to the stimulation period and can be observed after the end of stimulation (Veniero et al., 2015). There have been several reports of enduring “offline” effect of tACS on behavior (Sugata et al., 2018; Wach et al., 2013a, Wach et al., 2013b; Pahor et al., 2019) and neurophysiological function (Kasten et al., 2015; Sugata et al., 2018; Wach et al., 2013a, Wach et al., 2013b; Alekseichuk et al., 2017; Heise et al., 2019). Importantly, these after-effects have been suggested to reflect different mechanisms than those associated with on-line tACS (Vossen et al., 2015). Whereas on-line tACS likely induces entrainment of brain oscillations (Helfrich et al., 2014), off-line tACS appears to rely on changes occurring through spike-timing dependent plasticity (Zaehle et al., 2010; Vossen et al., 2015). However, despite encouraging results, the assessment of the physiological and behavioral aftereffects of tACS has resulted in contradictory findings. There have been relatively few replication studies, stimulation parameters have not been applied uniformly, and sample sizes have generally been small (Veniero et al., 2015).

The rhythmic activity of the sensorimotor region was one the first reported observation of oscillatory activity in the human brain (Gastaut and Bert, 1954). The dominant frequencies observed over central regions, corresponding approximately to the central fissure, are the alpha (8-12 Hz) and beta bands (13-30 Hz). Several studies using electrocorticograms (ECoG) have conclusively linked alpha- and beta-band rhythms to the central sulcus region (Jasper and Penfield, 1949; Crone et al., 1998; Szurhaj et al., 2003). While the spatial resolution of scalp EEG does not permit to precisely establish the cortical origin of these rhythms, studies combining functional magnetic resonance imaging (fMRI) and EEG suggest that the alpha and beta bands emanate from the postcentral and precentral gyri, respectively (Ritter et al., 2009). However, the functional significance of alpha and beta bands with regards to motor function have remained elusive, as the activity of both rhythms are tightly linked. It has been suggested that increases in

alpha-band power contributes to the suppression of neuronal firing in regions interfering with motor action while decreases in beta power are indicative of disinhibition of neuronal populations involved in movement execution (Brinkman et al., 2014, 2016). Furthermore, patterns of alpha and beta activity may differ with respect to movement preparation and execution (Szurhaj et al., 2003). In that respect, the use of tACS to modulate these frequencies separately has allowed a better understanding of their role in the motor system. For example, both 10 Hz and 20 Hz tACS, applied over the contralateral M1 during task performance, improve motor learning (Pollok et al., 2015), but only 20 Hz tACS has been shown to slow voluntary movement (Pogosyan et al., 2009; Wach et al., 2013) and force generation (Joundi et al., 2012). Moreover, the amplitude of transcranial magnetic stimulation (TMS)-induced motor evoked potentials (MEP) was shown to increase during 20 Hz tACS over M1 (Feurra et al., 2011, 2013), suggesting a state of enhanced excitability, but not during 10 Hz stimulation (Nakazono et al., 2016).

Offline tACS, in which the effects of stimulation are assessed after the stimulation period, has revealed a more complex picture with regards to motor function. Although 10 Hz and 20 Hz tACS do not appear to consistently produce lingering effects on corticospinal excitability (CSE) (Capon et al., 2016; Wach et al., 2013; Antal et al., 2008; Rjosk et al., 2016), some studies have reported significant alterations in motor behavior after the end of stimulation. Indeed, automatic inhibition was reported to be modulated by 10Hz and 20 Hz stimulation (Capon et al., 2016), while 10 Hz tACS increased movement variability (Wach et al., 2013) and 20 Hz tACS slowed movement execution (Wach et al., 2013). Interestingly, 10 Hz tACS appears to reduce the duration of the corticospinal silent period (CSP; Wach et al., 2013), raising the possibility that tACS may induce lasting effects on inhibitory circuits.

An important issue related to tACS is whether the behavioral effects observed following stimulation result from changes occurring locally, or from the modification of connectivity between interconnected cortical regions involved in motor function. This may have significant clinical implications as unilateral stroke has been associated with abnormal interactions between primary motor cortices, in the form of movement-related increases in inhibition from the healthy to the damaged hemisphere (Murase et al., 2004). Furthermore, it has been shown that transcranial direct current stimulation (tDCS) applied over M1 can modulate interhemispheric

inhibition (IHI) in healthy individuals (Tazoe et al., 2014) and possibly reduce motor impairment in stroke patients (Lüdemann-Podubecka et al., 2014). It has also been shown that poor motor function associated with stroke correlated with an excess of beta oscillatory activity in the affected central cortical area (Thibault et al., 2017).

Only one study has investigated the effects of tACS on TMS measures of interhemispheric inhibition, reporting no effect of 20 Hz stimulation (Rjosk et al., 2016). However, considering the apparent discrepancies between the physiological and behavioral after-effects of tACS, whether tACS can modulate long range, interhemispheric interactions remain an open question. Moreover, there is evidence that interhemispheric interactions are mediated by phase coupling of the alpha band (Stefanou et al., 2018), but the effects of alpha tACS on IHI has not been investigated and its effects on interhemispheric interactions are unknown. Considering that 10 Hz tACS has been shown to modulate the CSP, and that some inhibitory mechanisms likely involved in the CSP and IHI overlap (Reis et al., 2008), it is possible that tACS may modulate interhemispheric communication.

The first objective of the present study was to determine if offline 10 Hz and 20 Hz tACS can modulate interhemispheric interactions when applied over bilateral sensorimotor area. Interhemispheric interactions were assessed using double-coil TMS to measure IHI and physiological mirror movements (PMM; Mayston et al., 1999) to measure transcallosal overflow of motor signals during unilateral movement. The second objective of the present study was to examine the off-line effects of alpha- and beta-tACS on CSE. To this end, CSE was measured with TMS following 20 minutes of bilateral tACS over sensorimotor areas in a randomized, crossover, double-blind, sham-controlled design.

## **3.3 Results**

### **3.3.1 Participants blinding**

After each stimulation session, participants were asked if they believed they had received active or sham stimulation, independently of the responses given in previous sessions. A numerical score was attributed to their answer: « 1 » for a good answer (they correctly identified

sham or active stimulation) and « 0 » for a wrong answer. Seventy percent of participants correctly identified sham stimulation, while the 10Hz and 20Hz stimulation conditions were identified as « active » by 61% and 70% of participants, respectively. Cochran's Q test did not reveal significant differences between conditions ( $\chi^2 (2) = 0.50; p = 0.78$ ). Additional analysis was performed to account for the possibility that participants were biased by previous sessions when determining active stimulation. Thus, to remove the « visit » effect and increase response independence, responses to the first visit were separately analyzed. A numerical score was attributed to their answer: « 0 » for « no stimulation » and « 1 » for « true stimulation ». Seventy-four percent of participants correctly identified stimulation sessions. This was significant as revealed by a Chi-square test ( $\chi^2 (1) = 5.49; p = 0.02$ ).

For the blinding assessment, there was an effect of condition ( $F_{1.88, 41.30} = 5.96; p = 0.01; \eta^2$  partial = 0.21), as most of the subjects (70%) responded that the sham stimulation was « not a true stimulation », and most of them also responded that the active stimulations were « true stimulation » (61% for 10Hz and 70% for 20Hz, respectively). For each condition, the type of answer given was significantly different between sham and 10Hz ( $p = 0.001$ ), sham and 20Hz ( $p < 0.001$ ), but not between active 10Hz and 20Hz ( $p = 0.60$ ).

### **3.3.2 Corticospinal excitability**

Figure 1 shows field modeling for the active stimulation conditions with the anode over left sensorimotor cortex and cathode over right sensorimotor cortex (Figure 1). A rmANOVA (Figure 2A and Table 1) showed a significant *Time X Condition* interaction ( $F_{1.51, 43.87} = 4.93; p = 0.02; \eta^2$  partial = 0.15). Post-hoc pairwise comparisons showed that mean MEP amplitude was significantly reduced after 10 Hz stimulation ( $t_{29} = 22.13; p < 0.000; \eta^2$  partial = 0.43) but not after 20 Hz stimulation ( $t_{29} = 0.05; p = 0.82; \eta^2$  partial = 0.00) or sham stimulation ( $t_{29} = 0.18; p = 0.67; \eta^2$  partial = 0.01). A rmANOVA revealed no significant difference between MEP baseline values between conditions ( $F_{1.79, 51.84} = 1.69; p = 0.20; \eta^2$  partial = 0.06). Pre-stimulation maximum stimulator output (MSO) was also not different between conditions ( $F_{1.97, 57.19} = 2.50; p = 0.09; \eta^2$  partial = 0.08).

For response rates, the criterion for cluster classification was +/- 0.24. As such, participants were divided into three clusters for the active and sham conditions as follows: *facilitation* (MEP ratio > 1.24), *no response* (0.76 > MEP ratio < 1.24), and *inhibition* (MEP ratio < .76). As shown in Figure 3, 10Hz stimulation resulted in 3% facilitation, 40% no response and 57% inhibition, whereas 20Hz stimulation resulted in 33% facilitation, 37% no response and 30% inhibition. For sham stimulation, there was 17% facilitation, 60% no response and 23% inhibition. A Friedman test revealed no statistical difference in clusters between the three conditions ( $\chi^2(2) = 3.42, p = 0.18$ ).

### 3.3.3 Interhemispheric inhibition

A rmANOVA revealed no significant *Condition X Time* interaction ( $F_{1,92,55.77} = 1.76; p = 0.18; \eta^2$  partial = 0.06), no significant effect of *Time* ( $F_{1,29} = 0.89; p = 0.35; \eta^2$  partial = 0.03), and a significant effect of *Condition* ( $F_{1,98,57.52} = 3.22; p = 0.05; \eta^2$  partial = 0.10) (Figure 2B). Comparison of the separate levels of the main *Condition* effect revealed no significant difference between conditions: sham vs 10 Hz ( $p = 1.00$ ), sham vs 20 Hz ( $p = 0.07$ ), and 10 Hz vs 20 Hz ( $p = 0.18$ ). There was no significant difference between conditions before stimulation on MSO measures of the CS ( $F_{1,20, 57.97} = 2.02; p = 0.14; \eta^2$  partial = 0.07), and TS ( $F_{1,97, 57.20} = 0.06; p = 0.94; \eta^2$  partial = 0.002).

### 3.3.4 Physiological mirror movements

A rmANOVA revealed no significant of *Condition X Time* interaction ( $F_{1,48,42.78} = 0.14; p = 0.81$ ), no significant effect of *Condition* ( $F_{1,44,41.61} = 1.12; p = 0.32$ ), and no significant effect of *Time* ( $F_{1,29} = 0.99; p = 0.33$ ) (Figure 2C). No PMM pre-stimulation differences were found between conditions ( $F_{1,43, 41.55} = 0.21; p = 0.74; \eta^2$  partial = 0.01).

## 3.4 Discussion

In the present study, the effects of offline-tACS over bilateral sensorimotor area at frequencies of 10 Hz and 20 Hz were examined. We found that tACS had no effect on measures of interhemispheric inhibition and physiological mirror movements. Corticospinal excitability, on the other hand, was significantly reduced following 10Hz tACS.

### **3.4.1 Blinding**

Analysis of the blinding data suggests that the procedure did not adequately prevent participants from distinguishing between active and sham stimulation. This is an important point as the ramp-up/ramp-down procedure used in the present study is similar to that used in most tACS/tDCS studies (Greinacher et al., 2019). Data on the efficacy of ramp-up/ramp-down blinding in tDCS have been mixed and a recent study reported that participants can often accurately guess the stimulation condition when stimulation is turned off after a short period of time (Greinacher et al., 2019), as was the case here. Due to the fact that participants verbally reported their sensations after each condition, the presence of phosphenes is another factor that may contribute to unblinding the participant or experimenter. However, in the present study, no participant reported the presence of phosphenes following any of the stimulation conditions. It should also be noted that the stimulation condition may not have been completely blind for the experimenter, as possible skin redness on the scalp of participants after active conditions may have provided clues as to sham vs active stimulation conditions. Although this was not explicitly noted by the experimenter, future studies should employ a procedure whereby the stimulating electrodes are not removed by the experimenter conducting the pre/post assessments. In the present study, although participants could discriminate between active and sham stimulation, no response difference was reported for the two active stimulation protocols. Thus, inefficient blinding cannot entirely explain the difference between the two active conditions in terms of corticospinal excitability modulation.

### **3.4.2 Interhemispheric interactions**

Interhemispheric inhibition is thought to reflect GABA<sub>B</sub> activity in the target hemisphere originating from excitatory transcallosal input synapsing with inhibitory circuits (Reis et al., 2008). Physiological mirroring, on the other hand, is believed to occur through the transcallosal overflow of motor activity reaching the contralateral hemisphere during voluntary movement (Cincotta and Ziemann, 2008). Physiological mirror movements and IHI appear to be tightly linked, as mirror activity was reported to be negatively correlated with IHI while modulation of activity in the active M1 with rTMS increased IHI and reduced mirror activity in the contralateral M1 (Hübbers et al., 2008). In the present study, IHI and PMM were not modulated by either 10 Hz or 20 Hz tACS,

suggesting that bilateral tACS does not result in a change in the interhemispheric balance of inhibitory and excitatory activity. Physiological mirror movements and IHI having been shown to be correlated (Hübers et al., 2008), the absence of tACS effects on EMG mirror activity in the present study further support previous data reporting no effect of oscillatory stimulation on interhemispheric interactions. Indeed, the present results are in line with a previous study that reported no change in IHI following 10 minutes of 10Hz with a M1-Pz electrodes montage (Rjosk et al., 2016).

It has been shown that oscillations in the alpha and beta range are associated with inhibition in motor cortex (Jensen et al., 2005; Heise et al., 2019). For example, low EEG-alpha activity has been associated with increased corticospinal excitability measured with single-pulse TMS (Sauseng et al., 2009), and similar findings have been reported for the beta band (Lepage et al., 2008; Schulz et al., 2014). These effects, however, appear to be strongly related to the phase of oscillatory activity. In a recent study, the strength of IHI was assessed as a function of the interhemispheric phase of the alpha mu-rhythm (Stefanou et al., 2018). In that study, TMS-induced IHI was triggered according to the synchronization of mu-rhythm phase across bilateral sensorimotor cortex. It was found that the strongest IHI occurred when both sensorimotor areas were in the negative peak of the mu-rhythm, reflecting high excitability states (Stefanou et al., 2018). With regards to tACS, these data are in line with previous studies showing that the phase of the tACS current has differential effects on cortical reactivity. For example, Schilberg and collaborators (2018) applied beta and alpha tACS over primary motor cortex while TMS-induced MEPs were triggered at one of eight predetermined phases of a full sinusoidal tACS signal. Whereas alpha and beta tACS did not modulate MEP amplitude during or after stimulation in a frequency-specific manner, there was a significant effect of phase for the beta frequency, which was stronger in low-beta individuals compared to high-beta individuals (tACS was administered according to peak individual frequency; Schilberg et al., 2018). The absence of significant modulation of interhemispheric interactions in the present study could thus be explained by the fact that stimulation frequencies were not individually defined, leading to the sub-optimal matching of intrinsic alpha/beta oscillations with tACS frequency.



### 3.4.3 Corticospinal excitability

Contrary to most published studies where no aftereffects of tACS at 10Hz have been reported (Antal et al., 2008; Wach et al., 2013; Cappon et al., 2016; Schilberg et al., 2018), it was associated here with a significant reduction in corticospinal excitability. One study also reported a significant *increase* in corticospinal excitability following tACS at peak alpha individual frequency (Fresnoza et al., 2018). In these previous studies, however, tACS was administered with one electrode over M1 while the other was positioned over areas outside primary cortex (SMA, Pz or supraorbital area). In a single study where tACS was administered bilaterally to M1 (1mA, 10 minutes), Schutter and Hortensius (2011) found no significant modulation of corticospinal excitability. The presence of aftereffects following tACS is well established and appears to be consistent across studies (Veniero et al., 2015). Indeed, numerous studies have reported significant modulation of EEG frequency bands following oscillatory stimulation of cortical areas (Veniero et al., 2015). For example, Helfrich and collaborators (2014) applied 10Hz tACS (1mA, 20 minutes) over parieto-occipital cortex and reported significant increases in alpha band power that outlasted the stimulation period. Consistent with the present findings, increased alpha activity in primary motor cortex has been associated with reduced corticospinal excitability (Sauseng et al., 2009). These data suggest that 10 Hz bilateral tACS may have increased intrinsic alpha oscillations, leading to reductions in corticospinal excitability. This is at odds, however, with data showing a decrease in cortical silent period (CSP) duration following 10 Hz tACS over primary motor cortex (Wach et al., 2013). As CSP duration reflects intracortical inhibition (Reis et al., 2008), if the net effect of alpha tACS is a reduction in cortical excitability, an increase in CSP should have been expected. It should be mentioned, however, that Wischnewski and collaborators (2018) reported increases in corticospinal excitability and beta oscillatory activity that were not correlated following 20Hz tACS. Studies combining TMS with EEG are therefore needed to better understand how oscillatory activity and corticospinal excitability reflect changes induced by 10Hz tACS. However, considering the heterogeneity of the results reported in the literature, as well as those in the present study, it is important to remain cautious when interpreting these findings.

Non-invasive brain stimulation is associated with considerable inter-individual variability (Lopez-Alonso et al., 2014; Wiethoff et al., 2014) and may partly explain the present findings and

the inconsistencies found in the literature with regards to the aftereffects of tACS. Indeed, individual characteristics may greatly influence response patterns to tACS, highlighting the need to identify objective predictors of intervention response. Furthermore, stimulation parameters such as stimulation intensity (Moliadze et al., 2012; Cancelli et al., 2015), stimulation duration, electrode size, and electrode montage (Heise et al., 2016) may have a significant impact on the effectiveness of a given intervention. To address this issue, individual response rates were classified according to MEP standard error of the mean (Simeoni et al., 2016; Tremblay et al., 2016). This allowed the classification of participants as responding to the three stimulation protocols (10 Hz, 20 Hz, sham) with inhibition, facilitation, or with no distinct pattern. In addition to confirm important inter-individual variability, the classification procedure is in line with the finding of reduced corticospinal excitability following 10 Hz tACS. Indeed, whereas the majority of participants showed no response to sham stimulation, alpha tACS was associated with a majority of « inhibition responders » (57%). Beta tACS was also associated with a majority of « responders » (63%), although their response patterns were inhibitory and excitatory in almost equal numbers. Despite these differences in response rates, however, stimulation conditions were not statistically different from each other in terms of percentage of participants presenting one of the three response patterns.

Finally, it should be noted that a limitation of the present study is that a thorough TMS assessment of corticospinal and intracortical excitability, which would include additional post-stimulation time points, input/output curves, paired-pulse curves, as well measures of intracortical inhibition such as the cortical silent period, was not performed. As a result, tACS-induced changes in cortical excitability may have been missed with the present design. This stresses the need for additional studies that provide a multimodal assessment of the physiological effects of tACS, a systematic evaluation of parameter variation as well as computational modeling of current strength at the cortical surface in order to establish standard protocols that can be tested in a large number of individuals.

## 3.5 Materials and methods

This study conformed to the standards set by the *Declaration of Helsinki* and all the procedures were approved by the *Comité d'éthique de la recherche en arts et en sciences* (CÉRAS) of *Université de Montréal*. Written informed consent was obtained from all participants.

### 3.5.1 Participants and experimental design

Thirty healthy right-handed (Edinburgh Handedness Inventory:  $93.06 \pm 8.18$ ) volunteers (16 females, 18-36 years, mean age =  $23.47 \pm 4.2$ ) participated in the study. Exclusion criteria were history of neurological or psychiatric disorders, history of head injury resulting in loss of consciousness, cardiac pacemaker, presence of intracranial metal implant, tinnitus, history of seizure, history of fainting, substance abuse (use of drugs and/or alcohol having required an intervention) or other contraindications to TMS and transcranial electric stimulation (Rossi et al., 2009). Each participant took part in three experimental sessions: 1) 10 Hz bilateral M1 stimulation; 2) 20 Hz bilateral M1 stimulation; 3) sham stimulation. The conditions were counterbalanced across subjects, each session was separated by at least 72 hours, and the experiment was double-blinded.

### 3.5.2 Procedure

Participants were seated in a chair for the duration of each experimental session. Baseline measurements were assessed in the following order: 1) Physiological mirror movements; 2) Corticospinal excitability; and 3) Interhemispheric inhibition. Stimulation was then applied for 20 minutes. Immediately after stimulation, the three baseline measurements were collected again in the same order.

### 3.5.3 Physiological mirror movements (PMM)

Physiological mirror movements were assessed according to the protocol described by Mayston et al. (1999). Adhesive electrodes were placed over the first dorsal interosseus (FDI) muscle of the left hand in a belly-tendon montage. Participants were asked to maintain a tonic contraction with the left hand (FDI<sub>mirror</sub>) by holding a pencil between the index finger and thumb with the minimum strength required to hold the pencil steady. They were then instructed to

simultaneously perform a voluntary phasic pinch contraction of the contralateral index finger and thumb ( $FDI_{vol}$ ) each time an auditory signal was heard. Between each signal, participants returned  $FDI_{vol}$  to rest while maintaining the  $FDI_{mirror}$  tonically contracted. Twenty trials, with an inter-trial interval of 6 seconds, were performed. To ensure constant strength contraction of the  $FDI_{vol}$ , visual feedback of the EMG signal was provided to participants, which were asked to maintain EMG activity within a pre-defined window. No trials were rejected based on this criterion. PMM were defined as an increase in EMG activity in the  $FDI_{mirror}$  in the 100ms following the start of the phasic contraction, compared to the preceding 1000ms of activity (Mayston et al., 1999). The EMG  $FDI_{mirror}$  signal was rectified and averaged off-line and a coefficient was computed for each participant (activity in the 100ms following the start of the phasic contraction over activity in the 1000ms preceding the start of the phasic contraction).

### **3.5.4 Corticospinal excitability and interhemispheric inhibition**

Single-pulse TMS was performed with a Magstim custom-made 50 mm branding iron coil connected to a Magstim 200 stimulator (Magstim Company Ltd. Spring Gardens. UK). Small-diameter coils were used throughout the experiment to allow both coils to fit comfortably on smaller heads, with maximum surface contact, during the double-coil procedure. The coil was held on the head of participants at an angle of 45° from the midline. TMS was applied over left sensorimotor area at the position (hotspot) from which it induced MEPs of maximum amplitude in the contralateral FDI muscle, as visually determined on-line by the experimenter on the EMG trace. The hotspot was determined by systematically moving the coil in 1cm steps around a predetermined point centered over C3 or C4. This position was marked directly on the scalp with a washable pencil. Two self-adhesive electrodes were placed over the belly and tendon of the FDI muscle and a ground electrode was attached to the wrist. The EMG signal was filtered (20–1000 Hz) and digitized (4 kHz) with a Powerlab 4/30 system (ADInstruments. Colorado Springs. CO). MEPs were recorded with Scope v4.0 software (ADInstruments. Colorado Springs. CO) and stored off-line for analysis. Stimulation intensity (mean stimulator output = 49.5%; range = 32%-71%) was adjusted to induce MEPs of approximately 1mV peak-to-peak amplitude. Before the start of each session, twenty MEPs were collected and discarded to account for the progressive stabilization of the TMS response (Schmidt et al., 2009). Twenty MEPs were then recorded at a

frequency of 0.1-0.2 Hz. Pre-TMS muscle contractions were monitored online. When background activity was higher than 100 $\mu$ V, the trial was discarded and repeated.

For IHI, a double-coil procedure was used (Ferber et al., 1992). Two Magstim custom-made 50 mm branding iron coils, connected to two Magstim 200 stimulators (Magstim Company Ltd. Spring Gardens. UK), were positioned over the left and right M1 hotspots following the procedure described earlier. Stimulation intensities were adjusted for each hemisphere to induce MEPs of approximately 1mV peak-to-peak amplitude. A conditioning stimulus (CS), delivered over the left sensorimotor area, was paired with a test stimulus (TS) delivered over the right sensorimotor area at a 10 ms interval. Ten paired-pulse stimulations and 10 single pulses were applied randomly at a frequency of 0.1-0.2 Hz. IHI was expressed as the ratio of CS-TS MEPs / TS-only MEPs.

### **3.5.5 Transcranial alternating current stimulation**

Electrical stimulation was delivered with a StarStim stimulator (Neuroelectrics, Barcelona, Spain) through round, saline-soaked sponge electrodes (6 cm diameter; 28.26 cm<sup>2</sup>). Two electrodes were held in place using the cap and positioned over the previously determined TMS « hot spots » of the left and right sensorimotor areas. The cap was removed after stimulation to allow for post-stimulation measurements. Stimulation was applied for 20 minutes at an intensity of 1 mA peak-to-peak, with a current density of 0.35 A/m<sup>2</sup>. For active stimulation, the current was progressively ramped up during the first 30 seconds and ramped down during the last 30 seconds of stimulation. For sham stimulation, the current was turned off after the ramp up period for the remainder of the stimulation session. Impedance was verified before each session and stimulation started when it was below 10k $\Omega$ . The system was set up to stop stimulation if impedance exceeded 15 k $\Omega$ , although it did not occur in the present experiment.

### **3.5.6 Blinding procedure**

For the double-blind procedure, a research assistant not involved in the experiment paired each of the three stimulation conditions (10 Hz, 20 Hz and sham) with a letter (A, B or C) on the Neuroelectrics device. A randomization table informed the experimenter on which letter to select

for each participant. As a result, the experimenter and participant were not aware of the stimulation condition.

### **3.5.7 Statistical analysis**

For PMM, CSE and IHI, a repeated-measures ANOVA (rmANOVA) was performed with *Condition* (sham, 10 Hz, 20 Hz) and *Time* (pre, post) as factors. For all statistical analyses, a Greenhouse-Geisser correction was applied when required and post-hoc t-tests with Bonferroni corrections were performed for significant results. Response rates to each tACS condition were assessed using the group-averaged standard error of the mean (SEM) of baseline MEPs as a criterion (Simeoni et al., 2015; Tremblay et al., 2016). SEM of baseline MEPs were calculated for each participant and the grand-average for all participants was calculated. This was conducted independently for each of the three stimulation conditions and averaged to obtain a single grand-SEM value. A final criterion was obtained by calculating a 95% confidence interval of the grand-SEM value ( $\text{grand-SEM} \pm 1.96$ ) to classify each participant in one of three clusters: inhibition, facilitation, and no response. To determine whether there was an effect of condition on response rates, a numerical value was given to each cluster (inhibition = 1, facilitation = 2, no response = 3) and conditions were compared with a Friedman test.

## **3.6 Funding sources**

This work was supported by a grant from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (RGPIN-2016-05079). LPL was supported by a scholarship from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada.

## **3.7 Declaration of interest**

Declaration of interest: none.

### 3.8 References

Alekseichuk I, Pabel SC, Antal A, Paulus W. Intrahemispheric theta rhythm desynchronization impairs working memory. *Restor Neurol Neurosci.* 2017;35(2):147-158.

Antal A, Boros K, Poreisz C, Chaieb L, Terney D, Paulus W. Comparatively weak after-effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cortical excitability in humans. *Brain Stimul.* 2008;1(2):97-105.

Brinkman L, Stolk A, Dijkerman HC, de Lange FP, Toni I. Distinct roles for alpha- and beta-band oscillations during mental simulation of goal-directed actions. *J Neurosci.* 2014;34(44):14783-92.

Brinkman L, Stolk A, Marshall TR, Esterer S, Sharp P, Dijkerman HC, de Lange FP, Toni I. Independent Causal Contributions of Alpha- and Beta-Band Oscillations during Movement Selection. *J Neurosci.* 2016;36(33):8726-33.

Brown P. Abnormal oscillatory synchronisation in the motor system leads to impaired movement. *Curr Opin Neurobiol.* 2007;17(6):656-64.

Cancelli A, Cottone C, Zito G, Di Giorgio M, Pasqualetti P, Tecchio F. Cortical inhibition and excitation by bilateral transcranial alternating current stimulation. *Restor Neurol Neurosci.* 2015;33(2):105-14.

Cappon D, D'Ostilio K, Garraux G, Rothwell J, Bisiacchi P. Effects of 10 Hz and 20 Hz Transcranial Alternating Current Stimulation on Automatic Motor Control. *Brain Stimul.* 2016;9(4):518-524.

Cincotta M, Ziemann U. Neurophysiology of unimanual motor control and mirror movements. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(4):744-62.

Crone NE, Miglioretti DL, Gordon B, Sieracki JM, Wilson MT, Uematsu S, and Lesser RP. Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. I. Alpha and beta event-related desynchronization. *Brain*. 1998;121(12):2271-2299.

Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol*. 1992; 453:525-46.

Feurra M, Bianco G, Santarnecchi E, Del Testa M, Rossi A, Rossi S. Frequency-dependent tuning of the human motor system induced by transcranial oscillatory potentials. *J Neurosci*. 2011;31(34):12165-70.

Feurra M, Pasqualetti P, Bianco G, Santarnecchi E, Rossi A, Rossi S. State-dependent effects of transcranial oscillatory currents on the motor system: what you think matters. *J Neurosci*. 2013;33(44):17483-9.

Fresnoza S, Christova M, Feil T, Gallasch E, Körner C, Zimmer U, Ischebeck A. The effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) at individual alpha peak frequency (iAPF) on motor cortex excitability in young and elderly adults. *Exp Brain Res*. 2018;236(10):2573-2588.

Gastaut HJ, Bert J. EEG changes during cinematographic presentation; moving picture activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1954;6(3):433-44.

Greinacher R, Buhôt L, Möller L, Learmonth G. The time course of ineffective sham-blinding during low-intensity (1 mA) transcranial direct current stimulation. *Eur J Neurosci*. 2019; doi: 10.1111/ejn.14497.

Heise KF, Kortzorg N, Saturnino GB, Fujiyama H, Cuypers K, Thielscher A, Swinnen SP. Evaluation of a Modified High-Definition Electrode Montage for Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) of Pre-Central Areas. *Brain Stimul*. 2016;9(5):700-704.



Heise KF, Monteiro TS, Leunissen I, Mantini D, Swinnen SP. Distinct online and offline effects of alpha and beta transcranial alternating current stimulation (tACS) on continuous bimanual performance and task-set switching. *Sci Rep.* 2019;9(1):3144.

Helfrich RF, Knepper H, Nolte G, Strüber D, Rach S, Herrmann CS, Schneider TR, Engel AK. Selective modulation of interhemispheric functional connectivity by HD-tACS shapes perception. *PLoS Biol.* 2014;12(12):e1002031.

Huang Y, Liu AA, Lafon B, Friedman D, Dayan M, Wang X, Bikson M, Doyle WK, Devinsky O, Parra LC. Measurements and models of electric fields in the in vivo human brain during transcranial electric stimulation. *Elife.* 2017;6.

Hübers A, Orekhov Y, Ziemann U. Interhemispheric motor inhibition: its role in controlling electromyographic mirror activity. *Eur J Neurosci.* 2008;28(2):364-71.

Jasper H, Penfield W (1949) Electrocorticograms in man: Effect of voluntary movement upon the electrical activity of the precentral gyrus. *Arch Für Psychiatr Nervenkrankh.* 183:163-174.

Jensen O, Goel P, Kopell N, Pohja M, Hari R, Ermentrout B. On the human sensorimotor-cortex beta rhythm: sources and modeling. *Neuroimage.* 2005;26(2):347-55.

Joundi RA, Jenkinson N, Brittain JS, Aziz TZ, Brown P. Driving oscillatory activity in the human cortex enhances motor performance. *Curr Biol.* 2012;22(5):403-407.

Kasten FH, Dowsett J, Herrmann CS. Sustained Aftereffect of  $\alpha$ -tACS Lasts Up to 70 min after Stimulation. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:245.

Lepage JF, Saint-Amour D, Théoret H. EEG and neuronavigated single-pulse TMS in the study of the observation/execution matching system: are both techniques measuring the same process? *J Neurosci Methods*. 2008;175(1):17-24.

Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Nair D, and Schlaug G. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology*. 2010;75(24):2176-2184.

Lopez-Alonso V, Cheeran B, Rio-Rodriguez D, Fernandez-Del-Olmo M. Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms. *Brain Stimul*. 2014;7(3):372-380.

Ludemann-Podubecka J, Bosl K, Rothhardt S, Verheyden G, and Nowak DA. Transcranial direct current stimulation for motor recovery of upper limb function after stroke. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47: 245-259.

Mayston MJ, Harrison LM, Stephens JA. A neurophysiological study of mirror movements in adults and children. *Ann Neurol*. 1999;45(5):583-94.

Moliadze V, Atalay D, Antal A, Paulus W. Close to threshold transcranial electrical stimulation preferentially activates inhibitory networks before switching to excitation with higher intensities. *Brain Stimul*. 2012;5(4):505-511.

Murase N, Duque J, Mazzocchio R, and Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol*. 2004;55(3):400-409.

Nakazono H, Ogata K, Kuroda T, Tobimatsu S. Phase and Frequency-Dependent Effects of Transcranial Alternating Current Stimulation on Motor Cortical Excitability. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162521.

Pahor A, Jaušovec N. The Effects of Theta and Gamma tACS on Working Memory and Electrophysiology. *Front Hum Neurosci.* 2018;11:65.

Paulus W. Transcranial electrical stimulation (tES - tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychol Rehabil.* 2011;21(5):602-617.

Pogosyan A, Gaynor LD, Eusebio A, Brown P. Boosting cortical activity at Beta-band frequencies slows movement in humans. *Curr Biol.* 2009;19(19):1637-1641.

Pollok B, Boysen AC, Krause V. The effect of transcranial alternating current stimulation (tACS) at alpha and beta frequency on motor learning. *Behav Brain Res.* 2015;293:234-240.

Reis J, Swayne OB, Vandermeeren Y, Camus M, Dimyan MA, Harris-Love M, Perez MA, Ragert P, Rothwell JC, Cohen LG. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J Physiol.* 2008;586(2):325-51

Ritter P, Moosmann M, Villringer A. Rolandic alpha and beta EEG rhythms' strengths are inversely related to fMRI-BOLD signal in primary somatosensory and motor cortex. *Hum Brain Mapp.* 2009;30(4):1168-87.

Rjosk V, Kaminski E, Hoff M, Gundlach C, Villringer A, Sehm B, Ragert P. Transcranial alternating current stimulation at beta frequency: lack of immediate effects on excitation and interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:560.

Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(12) 2008-2039.

Sauseng P, Klimesch W, Gerloff C, Hummel FC. Spontaneous locally restricted EEG alpha activity determines cortical excitability in the motor cortex. *Neuropsychologia*. 2009;47(1):284-8.

Schilberg L, Engelen T, Ten Oever S, Schuhmann T, de Gelder B, de Graaf TA, Sack AT. Phase of beta-frequency tACS over primary motor cortex modulates corticospinal excitability. *Cortex*. 2018;103:142-152.

Schmidt S, Cichy RM, Kraft A, Brocke J, Irlbacher K, Brandt SA. An initial transient-state and reliable measures of corticospinal excitability in TMS studies. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(5) 987-993.

Schulz H, Ubelacker T, Keil J, Müller N, Weisz N. Now I am ready-now i am not: The influence of pre-TMS oscillations and corticomuscular coherence on motor-evoked potentials. *Cereb Cortex*. 2014;24(7):1708-19.

Schutter DJ, Hortensius R. Brain oscillations and frequency-dependent modulation of cortical excitability. *Brain Stimul*. 2011;4(2):97-103.

Simeoni S, Hannah R, Sato D, Kawakami M, Rothwell J, Simeoni S, Gigli GL, Sato D, Kawakami M. Effects of Quadripulse Stimulation on Human Motor Cortex Excitability: A Replication Study. *Brain Stimul*. 2016;9(1):148-50.

Stefanou MI, Desideri D, Belardinelli P, Zrenner C, Ziemann U. Phase Synchronicity of  $\mu$ -Rhythm Determines Efficacy of Interhemispheric Communication Between Human Motor Cortices. *J Neurosci*. 2018;38(49):10525-10534.

Sugata H, Yagi K, Yazawa S, Nagase Y, Tsuruta K, Ikeda T, Matsushita K, Hara M, Kawakami K, Kawakami K. Modulation of Motor Learning Capacity by Transcranial Alternating Current Stimulation. *Neuroscience*. 2018;391:131-139.

Szurhaj W, Derambure P, Labyt E, Cassim F, Bourriez JL, Isnard J, Guieu JD, and Mauguiere F. Basic mechanisms of central rhythms reactivity to preparation and execution of a voluntary movement: a stereoelectroencephalographic study. *Clin Neurophysiol.* 2003;114(1):107-119.

Tazoe T, Endoh T, Kitamura T, and Ogata T. Polarity specific effects of transcranial direct current stimulation on interhemispheric inhibition. *PLoS One.* 2014;9:e114244.

Thibaut A, Simis M, Battistella LR, Fanciullacci C, Bertolucci F, Huerta-Gutierrez R, Chisari C, Fregni F. Using brain oscillations and corticospinal excitability to understand and predict post-stroke motor function. *Front Neurol.* 2017;8:187.

Thut G, Schyns PG, Gross J. Entrainment of perceptually relevant brain oscillations by non-invasive rhythmic stimulation of the human brain. *Front Psychol.* 2011;2:170.

Tremblay S, Larochelle-Brunet F, Lafleur LP, El Mouderrib S, Lepage JF, Théoret H. Systematic assessment of duration and intensity of anodal transcranial direct current stimulation on primary motor cortex excitability. *Eur J Neurosci.* 2016;44(5):2184-90.

Veniero D, Vossen A, Gross J, Thut G. Lasting EEG/MEG aftereffects of rhythmic transcranial brain stimulation: level of control over oscillatory network activity. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:477.

Vossen A, Gross J, Thut G. Alpha power increase after transcranial Alternating Current Stimulation at Alpha Frequency (alpha-tACS) reflects plastic changes rather than entrainment. *Brain Stimul.* 2015;8(3):499-508.

Wach C, Krause V, Moliadze V, Paulus W, Schnitzler A, Pollok B. The effect of 10 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) on corticomuscular coherence. *Front Hum Neurosci.* 2013a;7:511.

Wach C, Krause V, Moliadze V, Paulus W, Schnitzler A, Pollok B. Effects of 10 Hz and 20 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) on motor functions and motor cortical excitability. *Behav Brain Res.* 2013b;241:1-6.

Wiethoff S, Hamada M, Rothwell JC. Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain Stimul.* 2014;7(3):468-475.

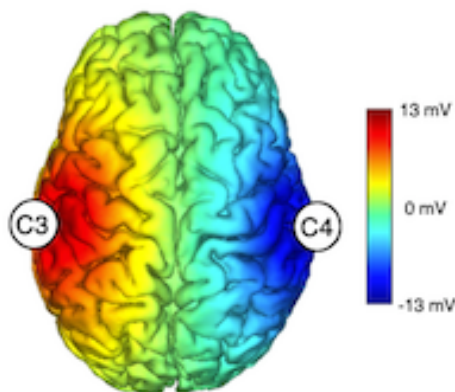
Wischnewski M, Engelhardt M, Salehinejad MA, Schutter D, Kuo MF, Nitsche MA. NMDA Receptor-Mediated Motor Cortex Plasticity After 20 Hz Transcranial Alternating Current Stimulation. *Cereb Cortex.* 2019;29(7):2924-2931.

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

### 3.9 Figure legends

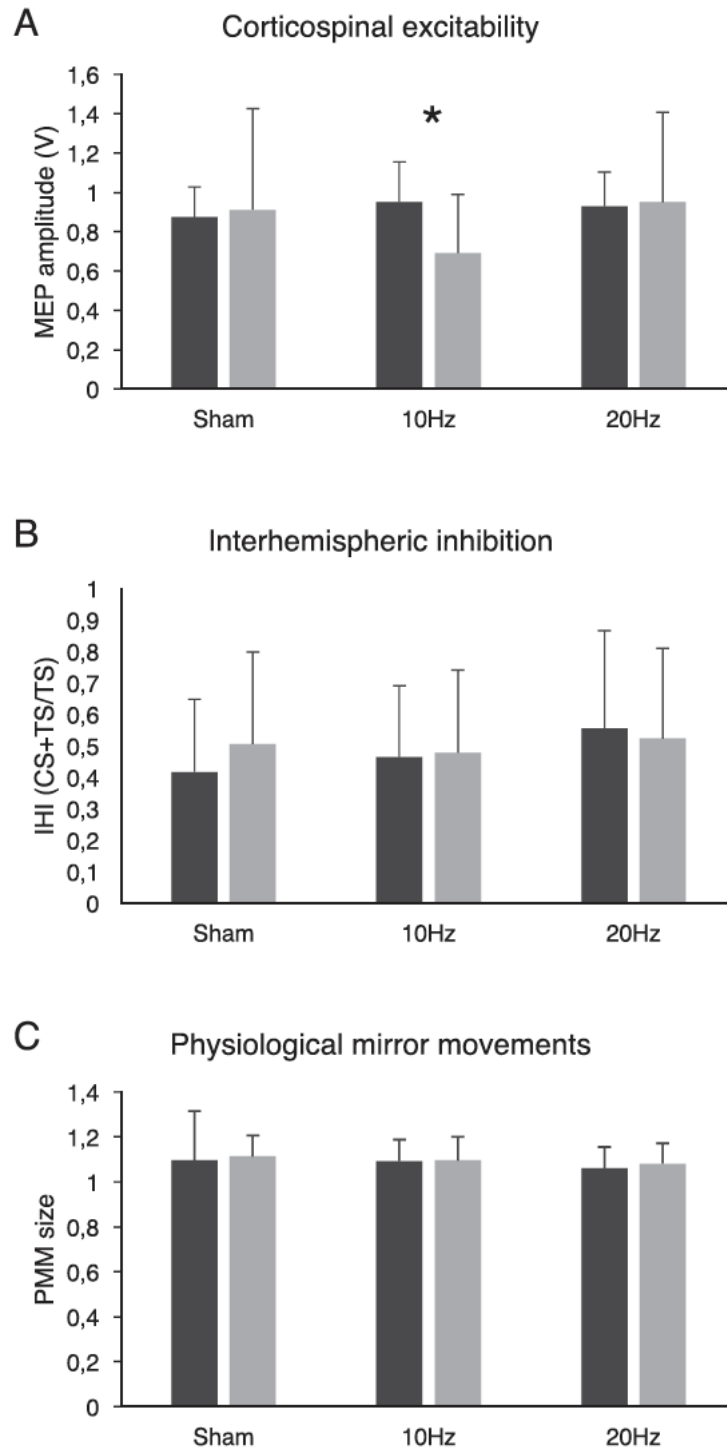
#### Figure 1. Field modeling

Field modeling for the active stimulation conditions (anode over left sensorimotor cortex and cathode over right sensorimotor cortex).



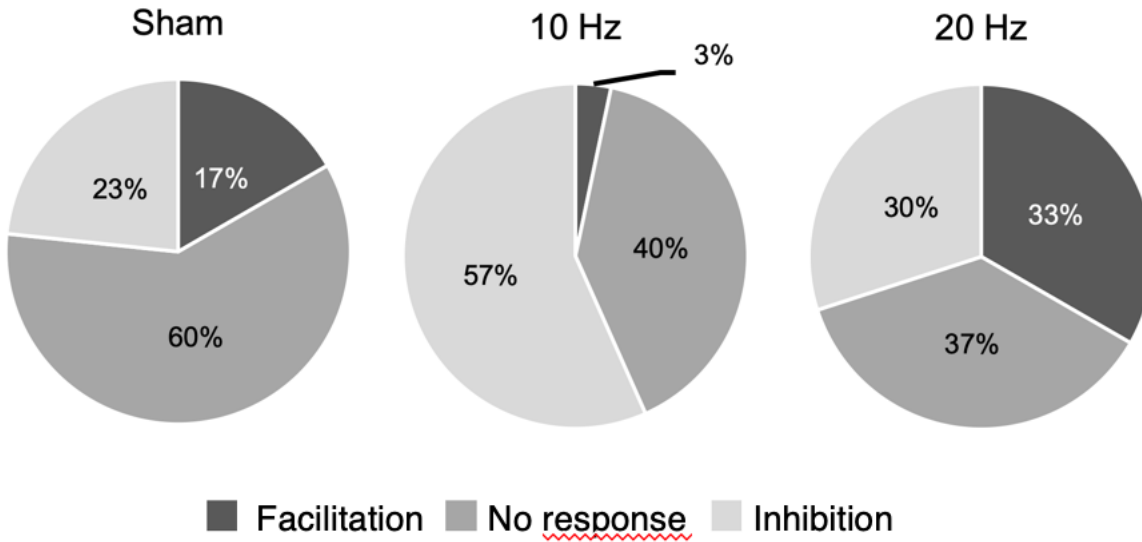
**Figure 2. Effects of tACS on CSE, IHI and PMM**

The effects of tACS on measures of **(A)** corticospinal excitability, **(B)** Interhemispheric inhibition and **(C)** physiological mirror movements. \*:  $p < 0.001$ .



**Figure 3. Response rates**

Response rates for (A) Sham, (B) 10Hz tACS and (C) 20Hz tACS.



### 3.10 Table

**Table 1. Means  $\pm$  SD of CSE, IHI, PPM.**

Effects of tACS on CSE, IHI and PPM (Mean  $\pm$  SD (Min - Max)). Measures are in mV.

	CSE		IHI		PMM	
	Baseline	Post	Baseline	Post	Baseline	Post
<b>10 Hz</b>	0.95 $\pm$ 0.20 (0.67 - 1.45)	0.69 $\pm$ 0.30 (0.30 - 1.64)	0.46 $\pm$ 0.23 (0.11 - 0.83)	0.48 $\pm$ 0.26 (0.06 - 1.03)	1.09 $\pm$ 0.10 (0.94 - 1.44)	1.10 $\pm$ 0.11 (0.82 - 1.30)
<b>20 Hz</b>	0.93 $\pm$ 0.17 (0.62 - 1.21)	0.95 $\pm$ 0.46 (0.25 - 1.90)	0.56 $\pm$ 0.31 (0.04 - 1.21)	0.52 $\pm$ 0.29 (0.07 - 1.13)	1.06 $\pm$ 0.09 (0.80 - 1.28)	1.08 $\pm$ 0.09 (0.90 - 1.26)
<b>Sham</b>	0.87 $\pm$ 0.15 (0.50 - 1.18)	0.91 $\pm$ 0.51 (0.30 - 2.56)	0.42 $\pm$ 0.23 (0.05 - 0.96)	0.51 $\pm$ 0.29 (0.05 - 1.05)	1.10 $\pm$ 0.22 (0.85 - 2.16)	1.11 $\pm$ 0.09 (0.96 - 1.30)



## **Chapitre 4**

**Article 3: No aftereffects of high current density 10 Hz and 20 Hz tACS on sensorimotor alpha and beta oscillations**

## **No aftereffects of high current density 10Hz and 20Hz tACS on sensorimotor alpha and beta oscillations**

Louis-Philippe Lafleur <sup>1</sup>, Audrey Murray <sup>2,3,4</sup>, Manon Desforges <sup>5,6</sup>, Kevin Pacheco-Barrios<sup>7</sup>, Felipe Fregni <sup>7</sup>, Sara Tremblay <sup>5,6</sup>, Dave Saint-Amour <sup>2,3</sup>, Jean-François Lepage <sup>8</sup>, Hugo Théoret <sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup> Département de psychologie, Université de Montréal, Montréal, Canada

<sup>2</sup> Département de psychologie, Université du Québec à Montréal, Montréal, Canada

<sup>3</sup> Centre de recherche du Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montréal, Canada

<sup>4</sup> Centre Intégré Universitaire de Santé et de Services Sociaux du Nord-de-l'île-de-Montréal, Montréal, Canada

<sup>5</sup> Département de psychoéducation et de psychologie, Université du Québec en Outaouais, Gatineau, Canada

<sup>6</sup> University of Ottawa Institute of Mental Health Research at The Royal, Ottawa, Canada

<sup>7</sup> Neuromodulation Center and Center for Clinical Research Learning, Spaulding Rehabilitation Hospital and Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

<sup>8</sup> Département de Pédiatrie, Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé de l'Université de Sherbrooke, Centre de recherche du CHU Sherbrooke, Sherbrooke, Canada

**Running head:** Aftereffects of tACS over sensorimotor areas

\*Corresponding author:

Hugo Théoret. PhD

Département de Psychologie

Université de Montréal

CP 6128. Succ. Centre-Ville

Montréal. QC. Canada. H3C 3J7

Tel : 514-343-6362

e-mail : hugo.theoret@umontreal.ca

Article publié dans *Scientific Reports*, 2021, 11, 21416.

## 4.1 Abstract

Application of transcranial alternating current stimulation (tACS) is thought to modulate ongoing brain oscillations in a frequency-dependent manner. However, recent studies report various and sometimes inconsistent results regarding its capacity to induce changes in cortical activity beyond the stimulation period. Here, thirty healthy volunteers participated in a randomized, cross-over, sham-controlled, double-blind study using EEG to measure the offline effects of tACS on alpha and beta power. Sham and high current density tACS (1 mA; 10 Hz and 20 Hz; 0.32 mA/cm<sup>2</sup>) were applied for 20 minutes over bilateral sensorimotor areas and EEG was recorded at rest before and after stimulation for 20 minutes. Bilateral tACS was not associated with significant changes in local alpha and beta power frequencies at stimulation sites (C3 and C4 electrodes). Overall, the present results fail to provide evidence that bilateral tACS with high current density applied over sensorimotor regions at 10 and 20 Hz reliably modulates offline brain oscillation power at the stimulation site. These results may have implications for the design and implementation of future protocols aiming to induce sustained changes in brain activity, including in clinical populations.

## 4.2 Introduction

The endogenous oscillations of the brain are associated with specific cognitive functions and are believed to play an important role in regimenting communication between cortical and subcortical areas<sup>1,2</sup>. Considering their putative association with various cognitive states and pathophysiological disorders<sup>3,4</sup>, there is high interest in modulating these oscillations non-invasively. Among non-invasive brain stimulation tools, transcranial alternative current stimulation (tACS) appears particularly well-suited for this task, as it consists in the application of a weak (<2mA) sinusoidal electric current passing through the scalp that entrains cortical oscillations at a specific frequency in the nearby cortex<sup>5,6</sup>.

Several studies have shown that tACS can modulate cognition<sup>7</sup>, perception<sup>8</sup>, corticospinal excitability<sup>9</sup> and cortical oscillations<sup>6</sup> during the stimulation period (*on-line* effects). For example, studies using transcranial magnetic stimulation (TMS) have shown frequency-specific tACS effects on corticospinal excitability<sup>9-11</sup>. Similarly, administration of tACS in the alpha band (8-12 Hz) to the occipital and parietal cortex has been shown to entrain oscillations in this frequency range<sup>6,12</sup>. Furthermore, the immediate effects of tACS are not restricted to the vicinity of the stimulated sites, as changes in resting-state fMRI connectivity have been reported during alpha<sup>13,14</sup>, beta<sup>15</sup> and gamma<sup>16</sup> tACS.

While the neurophysiological consequences of online tACS may explain its documented influence on behavior<sup>17-22</sup>, one outstanding question is whether tACS can induce changes that outlast the stimulation period (*off-line* effects). Although the precise mechanism of its action is not completely understood, it is believed that tACS-induced oscillation entrainment and neuronal synchronization may lead to lasting neuroplastic changes<sup>5,12,23,24</sup>. The most consistent finding for offline tACS has been that stimulation applied at alpha frequencies over occipital areas can increase alpha power<sup>12,24-27</sup> for up to 70 minutes after the end of stimulation<sup>28</sup>. Recent studies, however, reported no aftereffect in the alpha band following alpha tACS over occipital<sup>29,30</sup>, parietal<sup>31</sup>, somatosensory<sup>32</sup> and frontal<sup>32</sup> cortex. Beta tACS has also been shown to increase beta power following stimulation of visual<sup>27</sup> and parietal cortex<sup>33</sup>, although Berger and collaborators<sup>34</sup> found no effect of 20 Hz stimulation on beta power.

Alpha and beta oscillations are known to be predominant in sensorimotor cortex, peaking at approximately 10 Hz and 20 Hz, respectively<sup>35,36</sup>. Studies using TMS to assess tACS-induced changes in corticospinal excitability have provided conflicting results. Whereas some studies have reported offline effects of alpha or beta tACS on corticospinal excitability<sup>11,37,38</sup>, most studies have shown no aftereffects<sup>19,39-43</sup> or mixed results<sup>21,44,45</sup>.

The aftereffects of alpha and beta tACS in sensorimotor cortex have also been investigated using EEG and MEG, and here again results have been inconsistent. Wach and collaborators<sup>46</sup> and Sugata et al.<sup>47</sup> found no evidence for offline modulation of MEG alpha and beta oscillations following 10Hz and 20Hz tACS with almost identical stimulation parameters. In both of these studies, tACS was administered for ten minutes in a C3-supraorbital montage with an intensity of 1mA<sup>46,47</sup>. Similarly, a recent EEG study reported no aftereffects in the alpha and beta frequencies of 10Hz and 20Hz tACS applied for 10 minutes in a C3-supraorbital montage at 1mA<sup>48</sup>. The induction of significant tACS aftereffects in sensorimotor cortex, however, has been reported in a recent study that used a different stimulation approach. Wischnewski and collaborators<sup>49</sup> applied 20Hz tACS using high-definition stimulation<sup>50</sup>, where a small round electrode (3.14 cm<sup>2</sup>) positioned over C3 was surrounded by four return electrodes at T7, F3, Cz and P3. Stimulation at 20Hz was applied for 15 minutes at an intensity of 2mA. Resting-state oscillations in the beta frequency were significantly increased for up to 60 minutes after the end of stimulation, and the effects were restricted to the stimulated frequency and electrode<sup>49</sup>.

Taking into consideration the fact that tACS modulation of resting-state EEG in sensorimotor cortex has been reported for high<sup>49</sup> but not low<sup>46-48</sup> current densities and that TMS evidence shows that tACS-induced changes corticospinal excitability are also dependent on current intensity and density<sup>11,51</sup>, the present study was designed to probe the effects of high current density tACS on sensorimotor alpha and beta oscillations. To this end, 10 Hz, 20 Hz, and sham stimulation were applied with a current density of 0.32 mA/cm<sup>2</sup> in 30 healthy participants in a randomized, cross-over, sham-controlled, double-blind protocol. Stimulating electrodes (3.14 cm<sup>2</sup>) were positioned over C3 and C4 in a bilateral protocol that has been previously shown to induce aftereffects in alpha and beta frequencies<sup>34,52,53</sup>. Resting-state EEG was acquired with the

same electrodes used for stimulation for 5 minutes prior to tACS and for 20 minutes after the end of stimulation.

## 4.3 Results

### 4.3.1 Participant blinding

Participants were asked if they believed they had received active or sham stimulation after each session. For all testing sessions, 72% of participants correctly identified sham stimulation, while 83% and 93% of participants correctly identified as « active » the 10 Hz and 20 Hz stimulation conditions, respectively. Cochran's Q test did not reveal significant differences between conditions ( $\chi^2(2) = 4.91; p = 0.086$ ). To remove the bias of previous responses given by each participant through the sessions, an additional analysis was performed on the first visit data only. Nine participants out of ten correctly identified 10 Hz stimulation as active, 10 participants out of ten correctly identified 20 Hz stimulation as active, and 7 participants out of ten correctly identified sham stimulation as inactive at their first visit. Fisher's exact test revealed no significant difference between groups for the proportion of correct answers ( $p = 0.29$ ).

### 4.3.2 Alpha and beta power

For  $\alpha$ -power at electrode site C3 (Figure 2A), there was no main effect of *Condition* ( $F_{1.69, 49.14} = 1.70; p = 0.20; \eta^2_{\text{partial}} = 0.06$ ), no main effect of *Time* ( $F_{2.15, 62.29} = 2.35; p = 0.10; \eta^2_{\text{partial}} = 0.08$ ) and no *Condition X Time* interaction ( $F_{4.39, 127.18} = 0.83; p = 0.52; \eta^2_{\text{partial}} = 0.03$ ).

For  $\alpha$ -power at electrode site C4 (Figure 2B), there was no main effect of *Condition* ( $F_{1.81, 52.52} = 0.40; p = 0.66; \eta^2_{\text{partial}} = 0.01$ ), no main effect of *Time* ( $F_{1.89, 54.87} = 1.86; p = 0.17; \eta^2_{\text{partial}} = 0.06$ ) and no *Condition X Time* interaction ( $F_{3.53, 102.25} = 1.97; p = 0.11; \eta^2_{\text{partial}} = 0.06$ ).

For  $\beta$ -power at electrode site C3 (Figure 2C), there was no main effect of *Condition* ( $F_{1.34, 38.80} = 1.87; p = 0.18; \eta^2_{\text{partial}} = 0.06$ ), no main effect *Time* ( $F_{2.20, 63.81} = 0.84; p = 0.45; \eta^2_{\text{partial}} = 0.03$ ) of and no *Condition X Time* interaction ( $F_{2.89, 83.77} = 0.95; p = 0.42; \eta^2_{\text{partial}} = 0.03$ ).

For  $\beta$ -power at electrode site C4 (Figure 2D), there was no main effect of *Condition* ( $F_{1.43, 41.36} = 1.03$ ;  $p = 0.34$ ;  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.03$ ), no main effect of *Time* ( $F_{1.66, 48.02} = 0.29$ ;  $p = 0.71$ ;  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.01$ ) and no *Condition X Time* interaction. ( $F_{4.28, 124.24} = 2.39$ ;  $p = 0.05$ ;  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.08$ ).

Pearson's correlations were computed to determine if baseline alpha or beta activity was associated with the strength of the tACS effect in the alpha and beta frequencies. There was no statistically significant correlation between baseline alpha or beta power and tACS effects on post stimulation alpha ratios (T1/T0, T2/T0, T3/T0, T4/T0) at electrodes C3 and C4 (all  $r$  between -0.08 and -0.33 and all  $p > 0.07$  for alpha; all  $r$  between -0.09 and -0.30 and all  $p > 0.10$  for beta). Individual data normalized to pre-tACS values are shown in Figure 3.

Bayesian repeated measures ANOVAs were also conducted to quantify the plausibility of both the null and the alternative hypotheses, permitting interpretation of null findings. In Bayesian inference, the likelihood of the data is considered under both hypotheses, and these probabilities are compared via the Bayes factor (BF). According to Lee and Wagenmakers' classification<sup>54</sup> (see also Stefan et al.<sup>55</sup>), the level of evidence is deemed inconclusive/anecdotal for BF between 0.33 and 3, moderate for BF  $< 0.33$  or  $> 3$ , and strong for BF  $< 0.01$  or  $> 10$ . Following the JASP guidelines, BF comparing the null model against all other models were computed and each experimental effect was obtained by calculating the inclusion BF across matched models. Results revealed relatively strong evidence supporting the null hypothesis ( $H_0$ ) over  $H_1$  for the *Condition X Time* interaction under both  $\alpha$  and  $\beta$  frequencies and both electrodes C3 and C4 (all BF values were lower than 0.01 (from 0.003 to 0.006)). For more complete Bayesian analysis, see Table S1-S8, and Table S9 for a summary of the classification.

Electrical field simulation of the tACS protocol using the Finite-Element Method (FEM) showed focal and strong fields occurring bilaterally in the sensorimotor areas (precentral and postcentral gyri) with a peak electrical field strength of 0.268 V/m). As intended, the electrical fields were in phase between both hemispheres and confirmed the focal distribution over central areas (Figure 4).

## 4.4 Discussion

The goal of the present study was to determine whether tACS applied at fixed frequencies of 10 Hz and 20 Hz over sensorimotor areas can induce oscillatory aftereffects in the stimulated areas. To this end, tACS was administered bilaterally with high current densities. Compared to sham stimulation, active tACS did not modulate alpha or beta oscillations. Bayesian analyses further support the absence of effects on alpha and beta power post-tACS. Given the magnitude of the Bayes factor, it appears reasonable to assume that the present results not only represent ‘absence of evidence’, but also ‘evidence of absence’ of aftereffects.

A simple explanation for the present results is that tACS does not induce robust, reliable aftereffects in oscillatory power. This is supported by studies suggesting that tACS applied at common stimulation intensities does not induce enough intracranial current to entrain neuronal populations<sup>56-58</sup>. Furthermore, it has been suggested that stimulation of peripheral nerves in the skin, rather than direct neuronal stimulation, explains neuronal entrainment<sup>59</sup> (see Kasten et al.<sup>60</sup> for an opposite view). Even if enough current does reach cortical neurons, the absence of significant aftereffects could be explained by the high levels of inter-individual variability associated with transcranial electrical stimulation (tES<sup>61-65</sup>). Kasten and collaborators<sup>60</sup> recently reported that three individual factors accounted for up to 87% of the variance in the strength of tACS induced aftereffects: strength of the intracranial electric field, location of the electric field with respect to the stimulation target, and match between stimulation and peak endogenous frequencies. These data suggest that individual factors such as brain anatomy have a considerable impact on the size of tACS-induced neuronal modulation<sup>60</sup> and may thus significantly influence group-level effects. Individual data in the present study clearly show that significant inter-individual variability occurred in the response to both 10 Hz and 20 Hz tACS.

An alternative explanation for the present negative findings is that specific methodological factors prevented optimal stimulation effects. For example, the stimulation frequency was not matched to individual endogenous peak frequencies. For stimulation of occipital cortex, most studies have used individual alpha frequency (IAF), which resulted in predominantly significant aftereffects<sup>24,26-28,66</sup> whereas fixed intensity stimulation has been less successful<sup>29,32</sup>. In motor



cortex, fixed intensity stimulation has provided inconsistent results with some studies reporting aftereffects<sup>47,49</sup> while others have not<sup>46,48</sup>. It is therefore possible that if tACS had been administered at individual alpha and beta frequencies in the present study, aftereffects would have been observed. However, it should be noted that using IAF does not necessarily lead to a perfect match between stimulation frequency and peak oscillatory activity. Indeed, Stecher et al.<sup>26</sup> reported an average mismatch between the IAF stimulation frequency and post-stimulation alpha peak of 0.8 Hz that reached 2.5 Hz in some participants. Vossen et al.<sup>24</sup> also reported that stimulation frequency and IAF can show discrepancies in the order of -1.5 Hz to 3.0 Hz. Interestingly, it was found that the strength of aftereffects is negatively correlated with the match between stimulation frequency and IAF, suggesting that a closer match between endogenous alpha oscillation peak frequency and stimulation frequency leads to weaker aftereffects<sup>24</sup>. More recently, Kasten and collaborators<sup>60</sup> provided contradictory evidence, showing that the mismatch between IAF and stimulation frequency is a contributing factor to tACS aftereffects (less mismatch leads to greater power increases). Taken together, the available data do not provide a definitive answer as to whether stimulating at individual peak frequencies increases stimulation effects. Studies directly comparing the efficacy of fixed- and individual-intensity protocols are needed to determine whether tACS is more effective when the stimulation frequency is matched with baseline peak frequencies.

Another factor that has been shown to modulate the effects of tES is electrode size and placement, as well as stimulation intensity. Most previous studies assessing the effects of alpha or beta tACS on cortical oscillations have used at least one large stimulation electrode (35 cm<sup>2</sup>) with relatively low stimulation intensity ( $\approx 1\text{mA}$ )<sup>12,24,25,27,30,46-48</sup>. For both EEG<sup>49,51</sup> and TMS<sup>11,51</sup> measures of tACS aftereffects, however, higher stimulation intensities (and current densities) have been associated with stronger effects. In the present study, tACS was applied at an intensity of 1mA but with much smaller electrodes than what is usually used. Thus, despite using a current density that was significantly higher than what was used in most previous studies, aftereffects were not found following stimulation. One possible explanation for this is that the effect of tES intensity is non-linear. For example, increasing tDCS stimulation duration from 13 to 26 minutes<sup>67</sup> or current intensity from 1 to 2 mA<sup>68</sup> has been shown to reverse the direction of aftereffects.

More recently, De Koninck and collaborators<sup>69</sup> reported that 1 mA IAF tACS induced stronger aftereffects in alpha power than stimulation at 4-6 mA. Thus, it is possible that increasing current density had the paradoxical effect of reducing the ability of tACS to produce aftereffects in sensorimotor cortex. It should be noted, however, that similar off-line protocols to the one used in the present study (bilateral, 1mA, 3.14 cm<sup>2</sup> electrode size) have been shown to modulate brain oscillations. For example, Berger and collaborators<sup>34</sup> reported that 20 minutes of bilateral alpha-tACS (P3-P4) increased alpha oscillations while Hsu et al.<sup>53</sup> reported that bilateral theta-tACS (F3-F4) increased beta oscillations. Nevertheless, FEM data show that most of the current in the present study was distributed over the sensorimotor areas. Furthermore, despite higher current densities being delivered owing to smaller electrode surface, electrical field strengths were within the range of previously reported models, albeit near the upper limit<sup>30,44,70</sup>. This suggests that the stimulation protocol used in the present study was efficient in targeting sensorimotor areas with relatively high current strength.

Another feature of tES protocols that may have an effect on physiological response is the state of the brain at the time of stimulation. It has been repeatedly shown that stimulation protocols are state-dependent<sup>71</sup>. For example, the effects of tACS on alpha oscillations have been shown to disappear when participants have their eyes closed during the experiment, which could be explained by increased endogenous alpha activity<sup>25</sup>. Here again, there is variability in the studies that have assessed the aftereffects of alpha and beta tACS with regards to state-dependency. In some studies, participants were required to perform a task that was relevant to the experimental question during stimulation<sup>29,31-34</sup>. In other studies, a simple task was performed throughout the entire experiment (before, during, and after stimulation) to maintain vigilance levels<sup>12,24-26,28,30</sup>. In the present study, participants were asked to watch a documentary film during the entire experiment, as previously described<sup>66</sup>. It is possible that passive film viewing was not engaging enough for participants, which led to fatigue and increases in alpha power. Indeed, although post-hoc comparisons did not reach the significance threshold, unadjusted analyses for multiple comparison showed main effects of *time* for both electrodes and frequencies, with higher power values 5 minutes after stimulation, including the sham condition. Alpha power at baseline, however, was not correlated with the strength of the aftereffects in the

alpha frequency, suggesting that pre-stimulation alpha levels were not related to the efficacy of tACS in inducing aftereffects.

In conclusion, the present data do not support the idea that administration of higher current density by using smaller electrodes leads to robust aftereffects in oscillatory activity following tACS. The important interindividual variability and selection of specific stimulation parameters may account for the negative findings. As a result, individually tailored stimulation protocols<sup>60</sup> may increase the reliability and efficacy of tACS protocols and help determine what specific factors contribute to overall response.

## **4.5 Methods**

### **4.5.1 Participants**

Thirty healthy right-handed (Edinburgh Handedness Inventory:  $90.28 \pm 10.67$ ) volunteers (20 females, 18-37 years, mean age =  $23.50 \pm 3.86$ ) were recruited via public ads to take part in the experiment. Exclusion criteria were history of neurological or psychiatric disorders, history of head injury resulting in loss of consciousness, cardiac pacemaker, presence of intracranial metal implant, tinnitus, history of seizures, history of fainting, substance abuse, and other contraindications to TMS and tACS<sup>72</sup>. This study conformed to the standards set by the *Declaration of Helsinki* and all the procedures were approved by the *Comité d'éthique de la recherche en arts et sciences* (CÉRAS) of the *Université de Montréal*. Written informed consent was obtained from all participants.

### **4.5.2 Procedure**

In a fully within-subject, counterbalanced and double-blind design, participants took part in three experimental sessions, each separated by at least 72 hours: 1) 10 Hz tACS bilateral stimulation; 2) 20 Hz tACS bilateral stimulation; 3) sham stimulation. During experimental sessions, participants were comfortably seated in a chair located in an electrically shielded cabin. Electrodes were mounted on a Starstim (Neuroelectronics, Barcelona, Spain) headcap placed on the head of the participant. Once the headcap was in place, electrode gel (SignaGel, Parker Laboratories, Fairfield, USA) was applied on the contact surface between the electrode and the

scalp to decrease impedance and improve conductivity. Each session lasted approximately 45 minutes and consisted of three blocks: 1) Baseline EEG recording for 5 minutes; 2) 10 Hz tACS, 20 Hz tACS or sham stimulation for 20 minutes; 3) EEG recording for 20 minutes (Figure 1A). During the experimental sessions, participants watched an episode of the British Broadcasting Corporation's "Planet Earth" on a computer screen located 60cm from the participant. This was used to maintain attention without producing overt emotional response.

#### **4.5.3 tACS and EEG recordings**

tACS was delivered for 20 minutes with a Starstim 8 tCS-EEG system (Neuroelectronics, Barcelona, Spain) at an intensity of 1 mA peak-to-peak. Hybrid tCS and EEG Pistim Ag-AgCl pellet electrodes with a 12 mm diameter and 3.14 cm<sup>2</sup> circular contact area were used for stimulation with a current density of 0.32mA/cm<sup>2</sup>. Stimulation was administered with two electrodes positioned on C3 and C4 (Figure 1B). Stimulation intensity was progressively ramped up for the first 30 seconds of stimulation and ramped down for the last 30 seconds of stimulation. For sham stimulation, the current was turned off after the ramp up period for the remainder of the stimulation session. Electrode impedance was verified before each session and stimulation started only when it was below 10k $\Omega$ . The system was set up to stop stimulation if impedance exceeded 15 k $\Omega$ , which did not occur in the present experiment.

EEG was recorded using the same system and electrodes at a sampling rate of 500 Hz and analyzed offline. Signal was obtained from eight electrodes (F3, F4, Fz, C3, C4, Cz, P3, P4) mounted on a neoprene headcap in accordance with the international 10-20 EEG system. Online electrical reference earclips consisted of two opposed Ag/AgCl pellets of 8 mm diameter on the right ear.

#### **4.5.4 EEG data analysis**

The offline analysis of the EEG data was performed using BrainVision Analyzer 2.2 (Brain Products GmbH, Gilching, Germany). Continuous raw data were low-pass filtered at 50 Hz (fourth-order Butterworth, zero-phase shift) and high-pass filtered at 0.5 Hz. A 60Hz notch filter was applied to attenuate electrical interference. Data were re-referenced to electrode Fz and downsampled at 256Hz. EEG segments were separated into five-minute periods. The first

segment corresponded to baseline (T0; pre-stimulation), and the four others to post-stimulation recordings (T1; 0-5 mins, T2; 5-10 mins, T3; 10-15 mins, T4; 15-20 mins).

All segments were then split into 1s epochs, and segments contaminated by eye blinks or muscle movements were excluded using a semiautomatic artifact detection algorithm (min-max 100  $\mu\text{V}$  criterion). A minimum number of 100 EEG clean segments per time interval for each stimulation condition was set as a criterion for a participant to be included in the analysis. No participant was excluded on this basis, with most participants having more than 250 clean segments in each time interval. For power analysis, Fast Fourier Transforms (FFT) were computed on individual epochs with 1 Hz frequency resolution using a Hanning window function (10%). Epochs were averaged for each time interval and condition and the mean power activity ( $\mu\text{V}^2$ ) was extracted for alpha ( $\alpha$ ) and beta ( $\beta$ ) frequencies, corresponding to the average power between 8Hz-12Hz, and 13Hz-30Hz, respectively. Power data were log-transformed using a natural logarithm to meet the normality assumption required for analysis of variance since raw data and their residuals for the ANOVA model were not normally distributed. To avoid negative values, a value of 1 was added to all raw data before being log-transformed.

#### **4.5.5 Electrical field simulation**

The SimNIBS 2 software pipeline was used for electrical field simulation<sup>73</sup>, based on a finite-element method (FEM) that allows for precise calculations of electric fields in complex geometrical shapes such as a human head. tACS electrical distribution was simulated under a quasi-static regime assumption<sup>74,75</sup> since at relatively low frequencies of tDCS (<1 kHz, in the present study 10 and 20 Hz) the electrical fields can be separated into spatial and temporal components. In the case of a sinusoidal current with a specific frequency and amplitude, the electric field will vary in time and with the same frequency and phase of the input current<sup>74,75</sup>. As a result, the electrical field obtained at peak currents can be simulated, with the temporal variations of the current scaling the field with no changes of its distribution in the brain.

The spatial component was calculated by solving Laplace's equation for the electrostatic potential  $\phi$

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla \phi) = 0$$

using Dirichlet boundary conditions at the electrodes ( $\sigma$  representing the ohmic conductivity, and  $\nabla$  the divergence and gradient differential vector operators, respectively). The FEM solver<sup>76</sup> used the Galerkin method based on tetrahedral first order elements, and the residuals for the conjugate gradient solver were required to be  $< 10^{-9}$ .

The electric field vector (E) was then determined by the numerical differentiation of  $\phi$ .

$$E = -\nabla \phi$$

The current density J was determined via Ohm's law ( $J = \sigma * E$ ). The electrostatic potential and the field values were scaled such that a current unit (i.e., 1) was passing through the electrodes.

#### 4.5.6 Statistical analysis

Repeated measures analysis of variance (rmANOVA), with factors Condition (10 Hz, 20 Hz, sham) and Time (T0, T1, T2, T3, T4) was used separately to test for changes in  $\alpha$  and  $\beta$  EEG power. This analysis was conducted for the two electrodes of interest (C3 and C4) at each of the two frequency bands. In the case of significant interaction effects, *post-hoc* analyses were performed with Bonferroni corrections to control for multiple comparisons, and non-sphericity was adjusted using Greenhouse-Weisser correction when required. To determine whether baseline alpha or beta activity is associated with the effects of tACS, Pearson's correlation coefficients were computed with the log-transformed baseline power values and T1/T0, T2/T0, T3/T0 and T4/T0 power ratios for electrodes C3 and C4. No participant data were removed from analysis.

Additional Bayesian statistical analyses were tested with the JASP package (version 0.14.1<sup>77</sup>) to quantify the plausibility of alternative  $H_1$  versus the null  $H_0$  hypotheses. Bayesian repeated measures ANOVAs were conducted using JASP default priors, and effects are reported as the Bayes factor for the inclusion ( $BF_{incl}$ ) of a particular effect, calculated as the ratio between the likelihood of the data given the model compared to the model without that specific effect (see Keyzers et al.<sup>78</sup> for detailed description of  $BF_{incl}$ ).

## 4.6 Data availability

The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on request.

## 4.7 Acknowledgements

This work was supported by a grant from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (RGPIN-2016-05079). LPL was supported by a scholarship from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada.

## 4.8 Author contributions

Conception and design: L.P.L., D.S.A., J.F.L., F.F., H.T.; Data acquisition and analysis: L.P.L., A.M., M.D., K.P.C. Data Interpretation: L.P.L., A.M., K.P.C., F.F., D.S.A., J.F.L, H.T.; Drafting of the manuscript: L.P.L., A.M., K.P.C; All authors reviewed the manuscript.

## 4.9 Competing interests

The authors declare no competing interests.

## 4.10 References

1. Thut, G. & Miniussi, C. New insights into rhythmic brain activity from TMS-EEG studies. *Trends Cogn. Sci.* **13**, 182-189 (2009).
2. Siegel, M., Donner, T.H. & Engel, A.K. Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions. *Nat. Rev. Neurosci.* **13**, 121-134 (2012).
3. Buzsaki, G. & Draguhn, A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, **304**, 1926-1929 (2004).
4. Uhlhaas, P.J. & Singer, W. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron* **52**, 155-68 (2006).

5. Herrmann, C.S., Rach, S., Neuling, T. & Struber, D. Transcranial alternating current stimulation: a review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes. *Front. Hum. Neurosci.*, 7, 279 (2013).
6. Helfrich, R.F. *et al.* Entrainment of brain oscillations by transcranial alternating current stimulation. *Curr. Biol.* 24, 333-9 (2014).
7. Vosskuhl, J., Huster, R.J. & Herrmann, C.S. Increase in short-term memory capacity induced by down-regulating individual theta frequency via transcranial alternating current stimulation. *Front. Hum. Neurosci.* 9, 257 (2015).
8. Helfrich, R.F. *et al.* Selective modulation of interhemispheric functional connectivity by HD-tACS shapes perception. *PLoS Biol.*, 12, e1002031 (2014).
9. Feurra, M. *et al.* Frequency-dependent tuning of the human motor system induced by transcranial oscillatory potentials. *J. Neurosci.* 31, 12165-12170 (2011).
10. Feurra, M. *et al.* State-dependent effects of transcranial oscillatory currents on the motor system: what you think matters. *J. Neurosci.* 33, 17483-17489 (2013).
11. Wischnewski, M., Schutter, D.J.L.G. & Nitsche, M. A. Effects of beta-tACS on corticospinal excitability: A meta-analysis. *Brain Stimul.* 12, 1381-1389 (2019).
12. Zaehle, T., Rach, S. & Herrmann, C.S. Transcranial alternating current stimulation enhances individual alpha activity in human EEG. *PLoS One* 5, e13766 (2010).
13. Bächinger, M. *et al.* Concurrent tACS-fMRI Reveals Causal Influence of Power Synchronized Neural Activity on Resting State fMRI Connectivity. *J. Neurosci.* 37, 4766-4777 (2017).
14. Gundlach, C. *et al.* Reduction of somatosensory functional connectivity by transcranial alternating current stimulation at endogenous mu-frequency. *Neuroimage* 221, 117175 (2020).
15. Weinrich, C.A. *et al.* Modulation of long-range connectivity patterns via frequency-specific stimulation of human cortex. *Curr. Biol.* 27, 3061-3068 (2017).



16. Moisa, M., Polania, R., Grueschow, M. & Ruff, C. C. Brain network mechanisms underlying motor enhancement by transcranial entrainment of gamma oscillations. *J. Neurosci.* 36, 12053-12065 (2016).
17. Pogosyan, A., Gaynor, L.D., Eusebio, A. & Brown, P. Boosting cortical activity at Beta-band frequencies slows movement in humans. *Curr. Biol.* 19, 1637-1641(2009).
18. Joundi, R.A., Jenkinson, N., Brittain, J.S., Aziz, T.Z. & Brown, P. Driving oscillatory activity in the human cortex enhances motor performance. *Curr. Biol.*, 22, 403-407 (2012).
19. Wach, C. *et al.* Effects of 10 Hz and 20 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) on motor functions and motor cortical excitability. *Behav. Brain Res.* 241, 1-6 (2013).
20. Pollok, B., Boysen, A.C. & Krause, V. The effect of transcranial alternating current stimulation (tACS) at alpha and beta frequency on motor learning. *Behav. Brain Res.* 293, 234-40 (2015).
21. Cappon, D., D'Ostilio, K., Garraux, G., Rothwell, J. & Bisiacchi, P. Effects of 10 Hz and 20 Hz Transcranial Alternating Current Stimulation on Automatic Motor Control. *Brain Stimul.* 9, 518-24 (2016).
22. Heise, K.-F., Monteiro, T. S., Leunissen, I., Mantini, D. & Swinnen, S. P. Distinct online and offline effects of alpha and beta transcranial alternating current stimulation (tACS) on continuous bimanual performance and task-set switching. *Sci. Rep.* 9, 3144 (2019).
23. Veniero, D., Vossen, A., Gross, J. & Thut, G. Lasting EEG/MEG aftereffects of rhythmic transcranial brain stimulation: level of control over oscillatory network activity. *Front. Cell. Neurosci.* 9, 477 (2015).
24. Vossen, A., Gross, J. & Thut, G. Alpha power increase after transcranial alternating current stimulation at alpha frequency (alpha-tACS) reflects plastic changes rather than entrainment. *Brain Stimul.* 8, 499-508 (2015).
25. Neuling, T., Rach, S. & Herrmann, C.S. Orchestrating neuronal networks: sustained after-effects of transcranial alternating current stimulation depend upon brain states. *Front. Hum. Neurosci.* 7, 161 (2013).

26. Stecher, H.I., Pollok, T.M., Strüber, D., Sobotka, F. & Herrmann, C.S. Ten minutes of  $\alpha$ -tACS and ambient illumination independently modulate EEG  $\alpha$ -power. *Front. Hum. Neurosci.* **11**, 257 (2017).
27. Nakazono, H. *et al.* Transcranial alternating current stimulation of  $\alpha$  but not  $\beta$  frequency sharpens multiple visual functions. *Brain Stimul.* **13**, 343-352 (2020).
28. Kasten, F.H., Dowsett, J. & Herrmann, C.S. Sustained aftereffect of  $\alpha$ -tACSI up to 70 min after stimulation. *Front. Hum. Neurosci.* **10**, 245 (2016).
29. Clayton, M.S., Yeung, N. & Cohen Kadosh, R. The Effects of 10 Hz Transcranial Alternating Current Stimulation on Audiovisual Task Switching. *Front. Neurosci.* **12**, 67 (2018).
30. Stecher, H.I. & Herrmann, C.S. Absence of alpha-tACS aftereffects in darkness reveals importance of taking derivations of stimulation frequency and individual alpha variability into account. *Front. Psychol.* **9**, 984 (2018).
31. Ronconi, L., Melcher, D., Junghöfer, M., Wolters, C.H. & Busch, N.A. Testing the effect of tACS over parietal cortex in modulating endogenous alpha rhythm and temporal integration windows in visual perception. *Eur. J. Neurosci.* doi: 10.1111/ejn.15017 (2020).
32. May, E.S. *et al.* Modulating brain rhythms of pain using transcranial alternating current stimulation (tACS) - a sham-controlled study in healthy human participants. *J. Pain.* **9**, S1526-5900 (2021).
33. Battaglini, L., Ghiani, A., Casco, C. & Ronconi L. Parietal tACS at beta frequency improves vision in a crowding regime. *Neuroimage* **208**, 116451 (2020).
34. Berger, A., Pixa, N.H., Steinberg, F. & Doppelmayr, M. Brain oscillatory and hemodynamic activity in a bimanual coordination task following transcranial alternating current stimulation (tACS): a combined EEG-fNIRS study. *Front. Behav. Neurosci.* **12**, 67 (2018).
35. Salmelin, R. & Hari, R. Characterization of spontaneous MEG rhythms in healthy adults. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **91**, 237–248 (1994).

36. Ritter, P., Moosmann, M. & Villringer, A. Rolandic alpha and beta EEG rhythms' strengths are inversely related to fMRI-BOLD signal in primary somatosensory and motor cortex. *Hum. Brain Mapp.* **30**, 1168-11687 (2009).
37. Zaghi, S. *et al.* Inhibition of motor cortex excitability with 15Hz transcranial alternating current stimulation (tACS). *Neurosci. Lett.* **479**, 211-214 (2010).
38. Gallasch, E., Rafolt, D., Postruznik, M., Fresnoza, S. & Christova, M. Decrease of motor cortex excitability following exposure to a 20 Hz magnetic field as generated by a rotating permanent magnet. *Clin. Neurophysiol.* **129**, 1397-1402 (2018).
39. Antal, A. *et al.* Comparatively weak after-effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cortical excitability in humans. *Brain Stimul.* **1**, 97-105 (2008).
40. Rjosk, V. *et al.* Transcranial alternating current stimulation at beta frequency: lack of immediate effects on excitation and interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *Front. Hum. Neurosci.* **10**, 560 (2016).
41. Nowak, M. *et al.* Driving human motor cortical oscillations leads to behaviorally relevant changes in local GABAA inhibition: a tACS-TMS study. *J. Neurosci.* **37**, 4481-4492 (2017).
42. Schilberg, L. *et al.* Phase of beta-frequency tACS over primary motor cortex modulates corticospinal excitability. *Cortex* **103**, 142-152 (2018).
43. Pozdniakov, I., Vorobiova, A. N., Galli, G., Rossi, S. & Feurra, M. Online and offline effects of transcranial alternating current stimulation of the primary motor cortex. *Sci. Rep.* **11**, 3854 (2021).
44. Heise, K.F. *et al.* Evaluation of a modified high-definition electrode montage for transcranial alternating current stimulation (tACS) of pre-central areas. *Brain Stimul.* **9**, 700-704 (2016).
45. Lafleur, L. P. *et al.* Neurophysiological aftereffects of 10Hz and 20Hz transcranial alternating current stimulation over bilateral sensorimotor cortex. *Brain Res.* **1727**, 146542 (2020).
46. Wach, C. *et al.* The effect of 10 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) on corticomuscular coherence. *Front. Hum. Neurosci.* **7**, 511 (2013).

47. Sugata, H. *et al.* Modulation of motor learning capacity by transcranial alternating current stimulation. *Neuroscience*. **391**, 131-139 (2018).
48. Harada, T. *et al.* Off-line effects of alpha-frequency transcranial alternating current stimulation on a visuomotor learning task. *Brain Behav.* **10**, e01754 (2020).
49. Wischnewski, M. *et al.* NMDA receptor-mediated motor cortex plasticity after 20 Hz transcranial alternating current stimulation. *Cereb. Cortex*. **29**, 2924-2931 (2019).
50. Datta, A. *et al.* Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain Stimul.* **2**, 201–207 (2009).
51. Cancelli, A. *et al.* Cortical inhibition and excitation by bilateral transcranial alternating current stimulation. *Restor. Neurol. Neurosci.* **33**, 105-114 (2015).
52. D'Atri A *et al.* Bilateral 5 Hz transcranial alternating current stimulation on fronto-temporal areas modulates resting-state EEG. *Sci. Rep.* **7**, 15672 (2017).
53. Hsu, W.Y., Zanto, T.P., van Schouwenburg, M.R. & Gazzaley, A. Enhancement of multitasking performance and neural oscillations by transcranial alternating current stimulation. *PLoS One* **12**, e0178579 (2017).
54. Lee, M. D., & Wagenmakers, E. J. Bayesian cognitive modeling: A practical course. Cambridge: Cambridge University Press. (2014).
55. Stefan, A.M. *et al.* A tutorial on Bayes Factor Design Analysis using an informed prior. *Behav. Res.* **51**, 1042–1058 (2019).
56. Lafon, B., *et al.* Low frequency transcranial electrical stimulation does not entrain sleep rhythms measured by human intracranial recordings. *Nat Commun.* **8**, 1199 (2017).
57. Vöröslakos M *et al.* Direct effects of transcranial electric stimulation on brain circuits in rats and humans. *Nat. Commun.* **9**, 483 (2018).

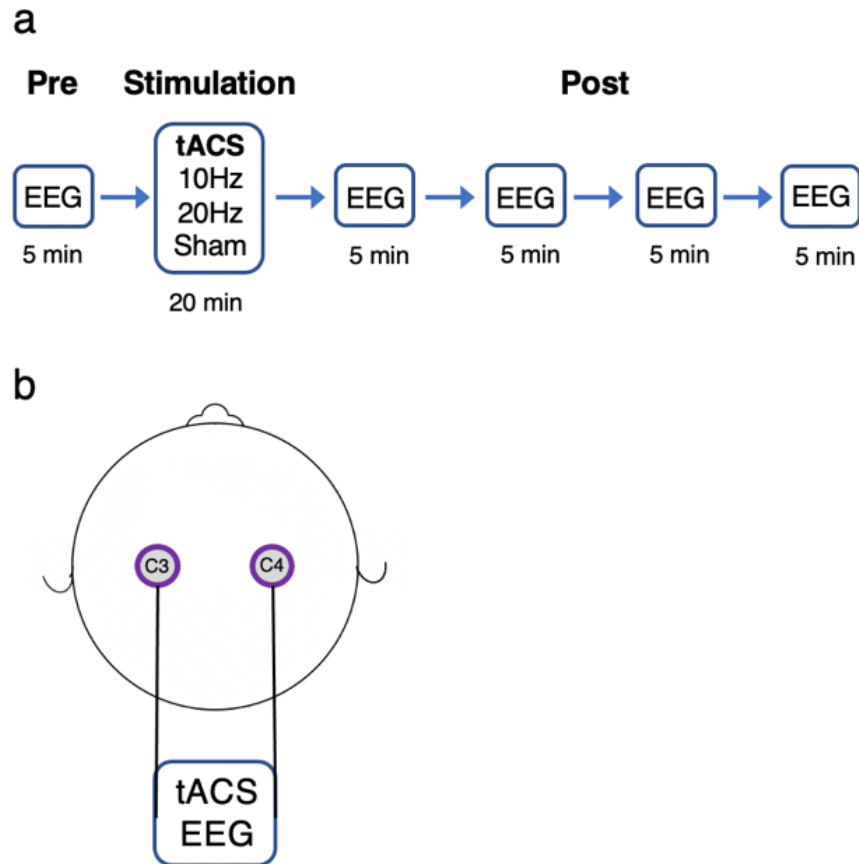
58. Huang, Y. *et al.* Measurements and models of electric fields in the in vivo human brain during transcranial electric stimulation. *Elife* **6**, e18834 (2017).
59. Asamoah, B., Khatoun A. & Mc Laughlin, M. tACS motor system effects can be caused by transcutaneous stimulation of peripheral nerves. *Nat Commun.***10**, 266 (2019).
60. Kasten, F.H., Duecker, K., Maack, M.C., Meiser, A. & Herrmann, C.S. Integrating electric field modeling and neuroimaging to explain inter-individual variability of tACS effects. *Nat Commun.* **10**, 5427 (2019).
61. Krause, B, Cohen Kadosh, R. Not all brains are created equal: the relevance of individual differences in responsiveness to transcranial electrical stimulation. *Front Syst Neurosci.* **8**, 25 (2014).
62. Wiethoff, S., Hamada, M. & Rothwell, J. C. Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain Stimul.* **7**, 468-475 (2014).
63. Chew, T., Ho, K.A. & Loo, C.K. Inter- and intra-individual variability in response to transcranial direct current stimulation (tDCS) at varying current intensities. *Brain Stimul.***8**, 1130-1137 (2015).
64. Horvath, J.C., Forte, J.D. & Carter, O. Evidence that transcranial direct current stimulation (tDCS) generates little-to-no reliable neurophysiologic effect beyond MEP amplitude modulation in healthy human subjects: A systematic review. *Neuropsychologia* **66**, 213-236 (2015).
65. Lopez-Alonso, V., Cheeran, B., Rio-Rodriguez, D. & Fernandez-Del-Olmo, M. Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms. *Brain Stimul.* **7**, 372-380 (2014).
66. Gundlach, C., Müller, M. M., Nierhaus, T., Villringer, A. & Sehm, B. Modulation of somatosensory alpha rhythm by transcranial alternating current stimulation at mu-frequency. *Front. Hum. Neurosci.* **11**, 432 (2017).
67. Monte-Silva, K. *et al.* Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul.* **6**, 424–432 (2013).

68. Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M.F. & Nitsche, M.A. Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *J. Physiol.* **591**, 1987–2000 (2013).
69. De Koninck, B.P., Guay, S., Blais, H. & De Beaumont, L. Parametric study of transcranial alternating current stimulation for brain alpha power modulation. *Brain Commun.* **3**, fcab010 (2021).
70. Antonenko, D., Grittner, U., Puonti, O., Flöel, A. & Thielscher, A. Estimation of individually induced e-field strength during transcranial electric stimulation using the head circumference. *Brain Stimul.* **14**, 1055-1058 (2021).
71. Silvanto, J., Muggleton, N. & Walsh, V. State-dependency in brain stimulation studies of perception and cognition. *Trends Cogn. Sci.* **12**, 447-454 (2008).
72. Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A. & Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin. Neurophysiol.* **120**, 2008-2039. (2009).
73. Thielscher, A., Antunes, A., & Saturnino, G.B. Field modeling for transcranial magnetic stimulation: a useful tool to understand the physiological effects of TMS? *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* **2015**, 222-225 (2015).
74. Miranda, P.C., Mekonnen, A., Salvador, R. & Basser, P.J. Predicting the electric field distribution in the brain for the treatment of glioblastoma. *Phys. Med. Biol.* **59**, 4137-4147 (2014).
75. Opitz, A. *et al.* Spatiotemporal structure of intracranial electric fields induced by transcranial electric stimulation in humans and nonhuman primates. *Sci. Rep.* **6**, 31236 (2016).
76. Geuzaine, C. GetDP: a general finite-element solver for the de Rham complex. *Proc. Appl. Math. Mech.* **7**, 1010603–1010604 (2007).
77. JASP Team. JASP (Version 0.14.1) [Computer software]. <https://jasp-stats.org> (2020).
78. Keyesers, C., Gazzola, V. & Wagenmakers, E.J. Using Bayes factor hypothesis testing in neuroscience to establish evidence of absence. *Nat. Neurosci.* **23**, 788–799 (2020).

## 4.11 Figure legends

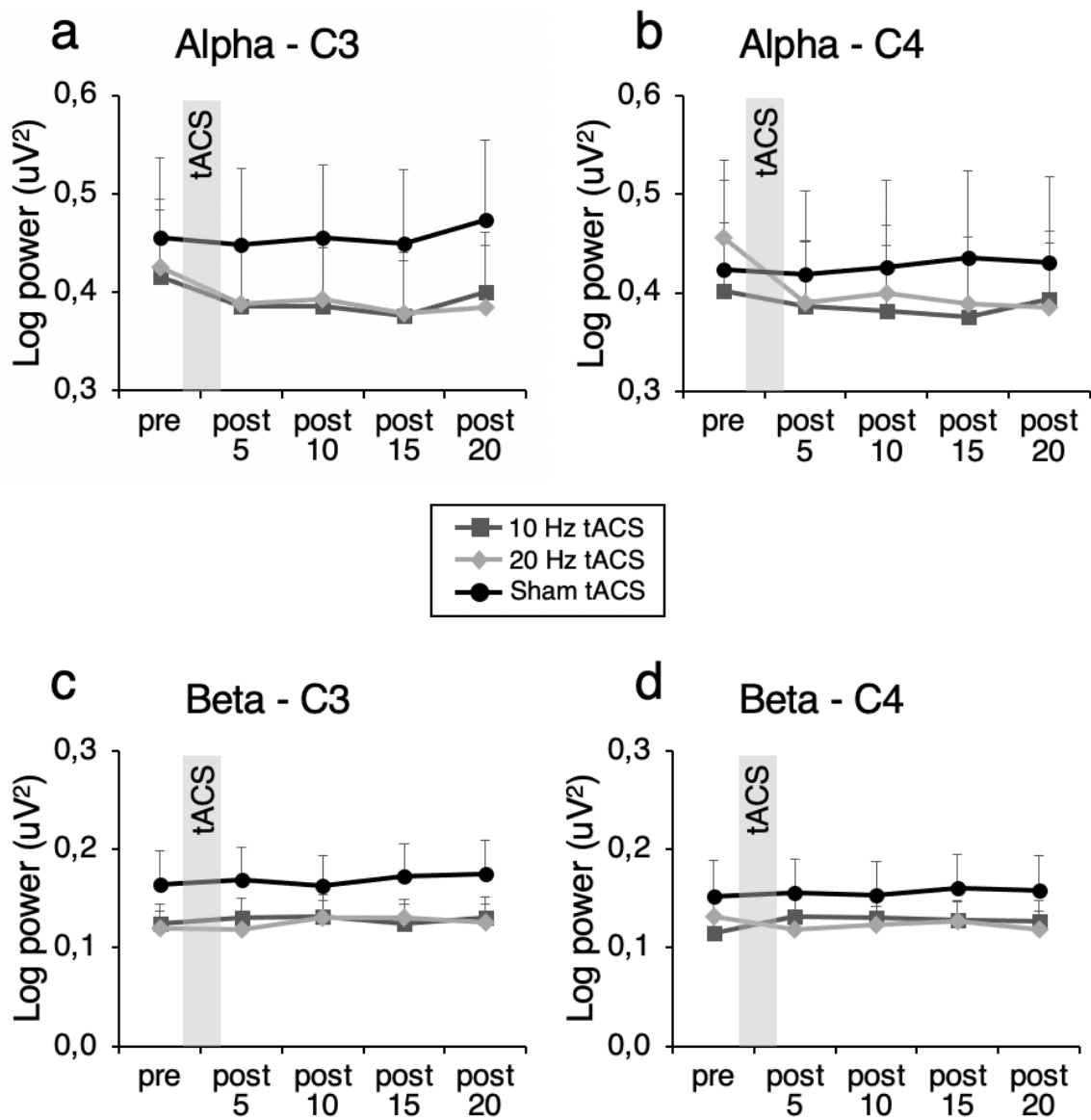
**Figure 1. Experimental design**

Legend: **(a)** Five minutes of resting-state EEG were acquired before tACS. Immediately following the end of stimulation, resting-state EEG was recorded for an additional 20 minutes **(b)** Stimulating and recording electrodes were positioned over C3 and C4.



**Figure 2. Effects of tACS on alpha and beta oscillations**

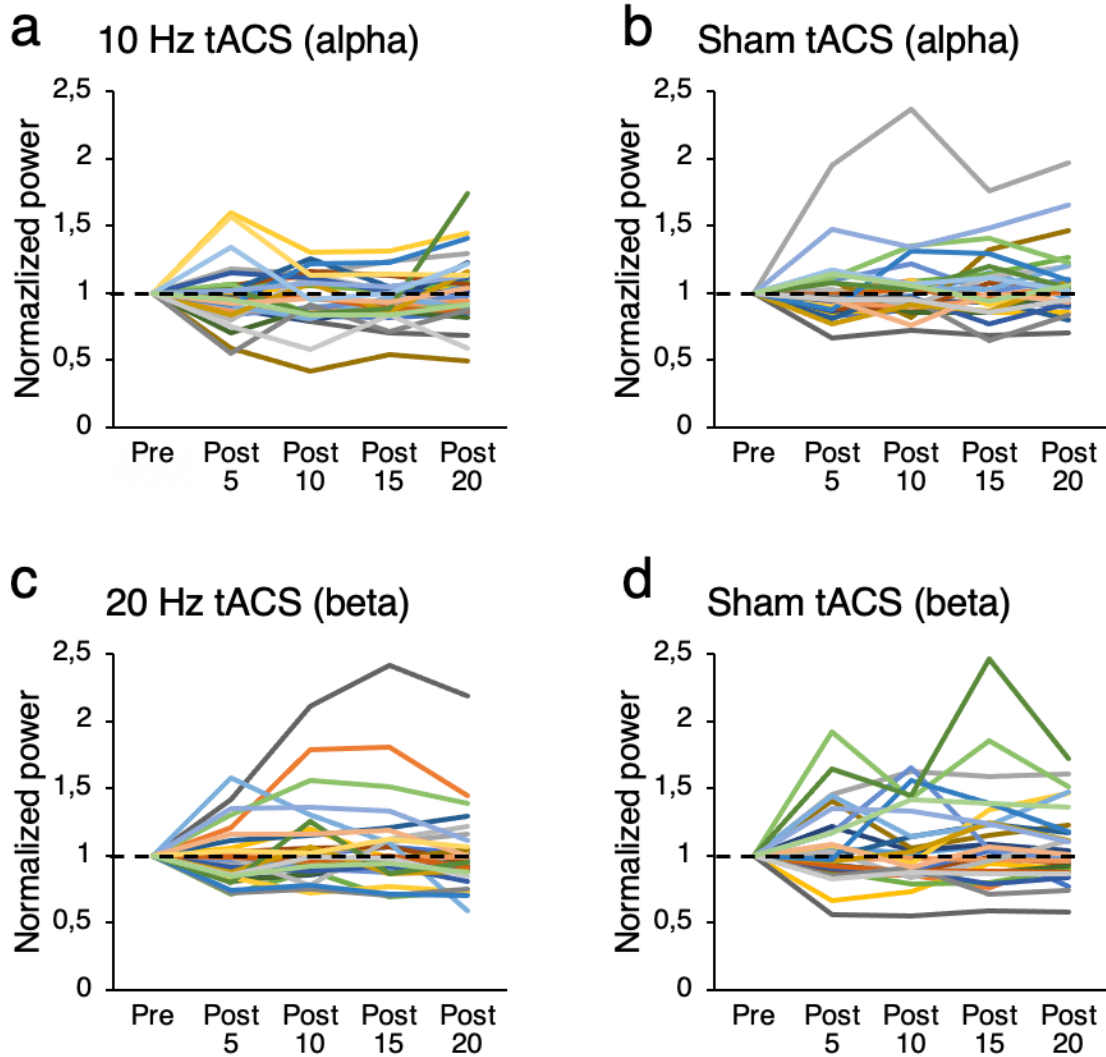
Legend: Log-transformed alpha power at electrode (a) C3 and (b) C4 following stimulation. Log-transformed beta power at electrode (c) C3 and (d) C4 following stimulation. Error bars represent SEM.





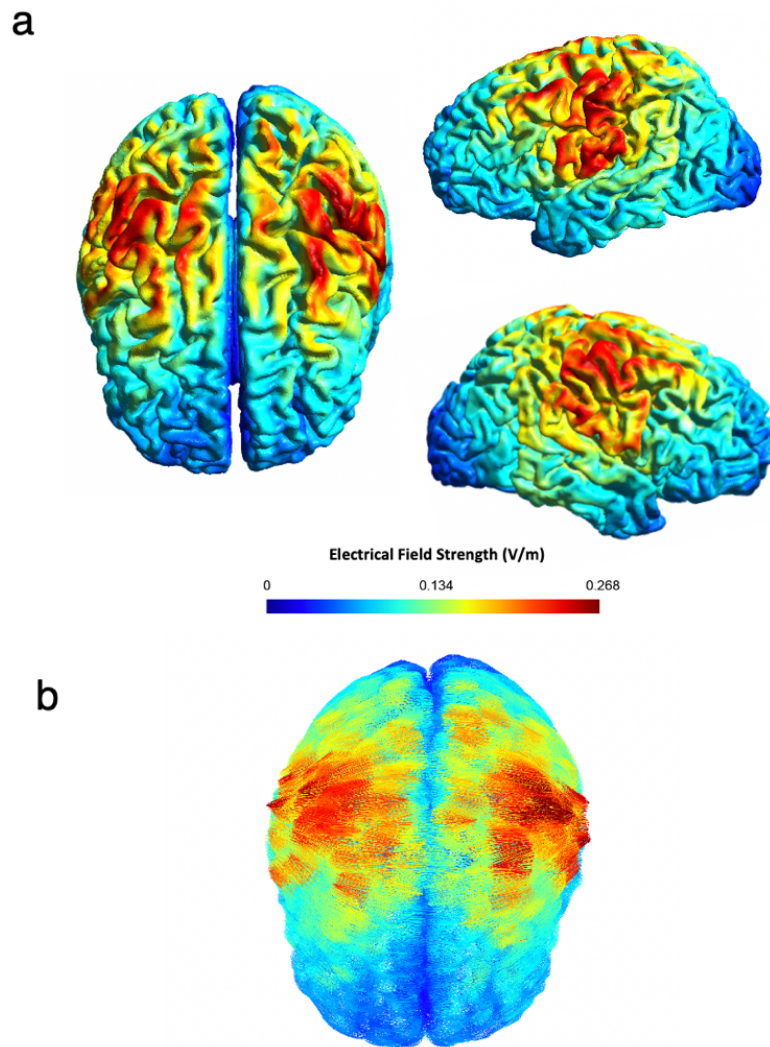
**Figure 3. Individual response to tACS normalized to baseline values**

Individual alpha and beta log-transformed power following 10 Hz, 20 Hz, or sham stimulation at electrode C3. Note that one participant with high power values is not presented in the figure for clarity but was included in the statistical analysis.



**Figure 4. Electrical field model**

Legend: (a) Normal component of the electrical field (electrical field strength in V/m) and its neuroanatomical distribution. (b) Representation of the electrical field vectors for the same model results.



## 4.12 Supplementary tables

**Table 1. Model comparison from Bayesian rmANOVA for  $\alpha$ -power C3**

Model comparison table obtained from Bayesian repeated measures ANOVA for  $\alpha$ -power at electrode site C3. Results were computed using JASP program.

### Model Comparison

Models	P(M)	P(M data)	BF <sub>M</sub>	BF <sub>10</sub>	error %
Null model (incl. subject)	0.200	0.004	0.018	1.000	
Condition	0.200	0.984	246.577	219.289	5.806
Condition + Time	0.200	0.011	0.046	2.535	1.229
Time	0.200	5.330e-5	2.132e-4	0.012	0.666
Condition + Time + Condition * Time	0.200	4.481e-5	1.793e-4	0.010	1.814

**Table 2. Effects from Bayesian rmANOVA for  $\alpha$ -power at C3**

Effects obtained from Bayesian repeated measures ANOVA for  $\alpha$ -power at electrode site C3. Relative strong evidence (BF<sub>incl</sub>) was found in favor of an effect of *Condition* and relative moderate evidence against a main effect of *Time*. There was relative strong evidence for the null hypothesis ( $H_0$ ) over the alternative ( $H_1$ ) for *Condition X Time* interaction.

### Analysis of Effects

Effects	P(incl)	P(excl)	P(incl data)	P(excl data)	BF <sub>incl</sub>
Condition	0.400	0.400	0.995	0.005	219.220
Time	0.400	0.400	0.011	0.989	0.012
Condition * Time	0.200	0.200	4.481e-5	0.011	0.004

**Table 3. Model comparison from Bayesian rmANOVA for  $\alpha$ -power at C4**

Model comparison table obtained from Bayesian repeated measures ANOVA for  $\alpha$ -power at electrode site C4. Results were computed using JASP program.

<b>Model Comparison</b>						
<b>Models</b>	<b>P(M)</b>	<b>P(M data)</b>	<b>BF<sub>M</sub></b>	<b>BF<sub>10</sub></b>	<b>error %</b>	
Null model (incl. subject)	0.200	0.818	17.958	1.000		
Condition	0.200	0.172	0.834	0.211	0.842	
Time	0.200	0.008	0.032	0.010	1.059	
Condition + Time	0.200	0.002	0.007	0.002	1.621	
Condition + Time + Condition * Time	0.200	1.006e -5	4.022e -5	1.230e -5	1.120	

**Table 4. Effects from Bayesian rmANOVA for  $\alpha$ -power at C4**

Effects obtained from Bayesian repeated measures ANOVA for  $\alpha$ -power at electrode site C4. Relative moderate evidence (BF<sub>incl</sub>) was found against a main effect of *Condition* and *Time*. There was relative strong evidence for the null hypothesis ( $H_0$ ) over the alternative ( $H_1$ ) for *Condition X Time* interaction.

<b>Analysis of Effects</b>						
<b>Effects</b>	<b>P(incl)</b>	<b>P(excl)</b>	<b>P(incl data)</b>	<b>P(excl data)</b>	<b>BF<sub>incl</sub></b>	
Condition	0.400	0.400	0.174	0.826	0.211	
Time	0.400	0.400	0.010	0.990	0.010	
Condition * Time	0.200	0.200	1.006e -5	0.002	0.006	

**Table 5. Model comparison from Bayesian rmANOVA for  $\beta$ -power at C3**

Model comparison table obtained from Bayesian repeated measures ANOVA for  $\beta$ -power at electrode site C3. Results were computed using JASP program.

**Model Comparison**

Models	P(M)	P(M data)	BF <sub>M</sub>	BF <sub>10</sub>	error %
Null model (incl. subject)	0.200	5.106e -4	0.002	1.000	
Condition	0.200	0.995	750.316	1947.961	2.003
Condition + Time	0.200	0.005	0.019	9.351	0.986
Condition + Time + Condition * Time	0.200	1.492e -5	5.966e -5	0.029	1.248
Time	0.200	2.460e -6	9.842e -6	0.005	0.502

**Table 6. Effects from Bayesian rmANOVA for  $\beta$ -power at C3**

Effects obtained from Bayesian repeated measures ANOVA for  $\beta$ -power at electrode site C3. Relative strong evidence (BF<sub>incl</sub>) was found in favor of a main effect of *Condition*. There were relative strong evidences supporting null hypothesis ( $H_0$ ) compared to  $H_1$  for the main effect of *Time*, and for the *Condition X Time* interaction.

**Analysis of Effects**

Effects	P(incl)	P(excl)	P(incl data)	P(excl data)	BF <sub>incl</sub>
Condition	0.400	0.400	0.999	5.131e -4	1947.926
Time	0.400	0.400	0.005	0.995	0.005
Condition * Time	0.200	0.200	1.492e -5	0.005	0.003

**Table 7. Model comparison from Bayesian rmANOVA for  $\beta$ -power at C4**

Model comparison table obtained from Bayesian repeated measures ANOVA for  $\beta$ -power at electrode site C4. Results were computed using JASP program.

**Model Comparison**

Models	P(M)	P(M data)	BF <sub>M</sub>	BF <sub>10</sub>	error %
Null model (incl. subject)	0.200	0.071	0.305	1.000	
Condition	0.200	0.925	49.203	13.070	0.617
Condition + Time	0.200	0.004	0.016	0.058	1.042
Time	0.200	3.132e -4	0.001	0.004	0.658
Condition + Time + Condition * Time	0.200	1.499e -5	5.995e -5	2.118e -4	1.546

**Table 8. Effects from Bayesian rmANOVA for  $\beta$ -power at C4**

Effects obtained from Bayesian repeated measures ANOVA for  $\beta$ -power at electrode site C4. Relative strong evidences (BF<sub>incl</sub>) were found in favor of a main effect of *Condition*, and against a main effect of *Time*. There was relative strong evidence supporting null hypothesis ( $H_0$ ) over  $H_1$  for *Condition X Time* interaction.

**Analysis of Effects**

Effects	P(incl)	P(excl)	P(incl data)	P(excl data)	BF <sub>incl</sub>
Condition	0.400	0.400	0.929	0.071	13.070
Time	0.400	0.400	0.004	0.996	0.004
Condition * Time	0.200	0.200	1.499e -5	0.004	0.004

**Table 9. Summary table for Bayesian  $H_1$  or null  $H_0$  hypotheses**

Summary table of the relative evidence in favor of both alternative  $H_1$  or null  $H_0$  hypotheses using the qualitative description of the JASP guidelines classification.

		$\alpha$ -power		$\beta$ -power	
		C3	C4	C3	C4
Condition		strong $H_1$	moderate $H_0$	strong $H_1$	strong $H_1$
Time		moderate $H_0$	moderate $H_0$	strong $H_0$	strong $H_0$
Condition	Time	strong $H_0$	strong $H_0$	strong $H_0$	strong $H_0$





## **Chapitre 5**

### **Discussion**

## 5.1 Discussion générale

L'objectif de cette thèse était d'évaluer l'impact de la stimulation électrique transcrânienne à courant alternatif sur les régions sensorimotrices à l'aide d'un montage bilatéral. Le but était de déterminer, à l'aide de la stimulation magnétique transcrânienne et de l'électroencéphalographie, si un tel montage pouvait moduler l'excitabilité corticale, les interactions interhémisphériques et les oscillations neuronales des régions sensorimotrices.

Premièrement, une recension de la littérature avait pour objectif de décrire les techniques de SMT à pulsation double utilisées dans l'étude de la connectivité des régions motrices du cerveau et dans la présente thèse (Article 1).

Deuxièmement, l'évaluation de l'excitabilité corticospinale a été utilisée pour mesurer les changements locaux de l'activité neuronale en réponse à la SEtCA (Article 2). L'examen des effets post-stimulation s'est également effectué à l'aide de mesures de connectivité entre les cortex sensorimoteurs à l'aide de deux mesures physiologiques de leur interaction: l'inhibition interhémisphérique et les mouvements miroirs physiologiques. L'effet de la SEtCA sur les mesures d'IIH représentait un élément central de la première étude expérimentale en raison de son caractère méthodologique unique ainsi que de ses possibles implications sur diverses pathologies motrices.

Troisièmement, le présent ouvrage avait comme objectif de mesurer l'effet de la SEtCA sur la puissance des oscillations des régions sensorimotrices (Article 3). La principale caractéristique de la stimulation à courant alternatif étant sa capacité à interagir directement avec les oscillations endogènes du cerveau, il paraissait intuitif d'anticiper une modulation de ces oscillations en fonction des fréquences de stimulation spécifiques associées aux régions cérébrales ciblées.

Dans le présent ouvrage, les effets *offline* d'une stimulation à courant alternatif bilatérale à des fréquences fixes de 10 Hz et 20 Hz ont été étudiés à l'aide de la SMT et de l'EEG. Nous avons constaté que la SEtCA n'avait aucun effet sur les mesures d'interaction entre les régions sensorimotrices, tant au niveau de l'inhibition interhémisphérique que des mouvements miroirs physiologiques. En revanche, l'excitabilité corticospinale a été significativement réduite suite à la

stimulation de 10 Hz. Ces mêmes effets *offline* ont été évalués au niveau des oscillations cérébrales. À cette fin, le même montage bilatéral a été appliqué, mais avec une densité de courant plus élevée. Comparativement à la stimulation placebo, les conditions actives de 10 et 20 Hz n'ont pas modifié les oscillations alpha ou bêta de façon significative.

## **5.2 Impact de la SEtCA sur l'interaction interhémisphérique sensorimotrice et l'excitabilité corticospinale**

### **5.2.1 Les mesures d'interactions interhémisphériques sensorimotrices**

Les études recensées dans la revue de la littérature (Article 1) ont permis de répertorier les nombreuses connexions présentes entre le cortex moteur et différentes régions du cerveau. Les différents protocoles de SMT à double impulsion développés au fil du temps permettent de mesurer la connectivité effective entre M1, le cervelet, ainsi que les cortex pariétal, prémoteur et moteur controlatéral. Bien que la technique de la SMT à double impulsion soit imparfaite et puisse être affectée par la variabilité inter- et intrasujets, ces protocoles ont contribué à faire la lumière sur la physiopathologie de nombreuses conditions neurologiques, notamment les AVC, la schizophrénie et certaines maladies neurodégénératives (Bonni et al., 2013; Murase et al., 2004; Zittel et al., 2015). Par exemple, la SMT à double impulsion peut être utilisée pour caractériser les modifications de connectivité M1-M1 survenant à la suite d'un AVC, dans lequel un déséquilibre est associé à une mauvaise récupération fonctionnelle (Hummel et Cohen, 2006; Murase et al., 2004; Takeuchi et Izumi, 2012).

Dans la présente thèse, le protocole SMT à double impulsion développé par Ferbert et ses collaborateurs (1992), lequel mesure l'inhibition entre les deux cortex moteur primaires, a révélé l'absence de modulation des mesures d'inhibition interhémisphérique suite à une SEtCA bilatérale de 10 Hz et 20 Hz. De la même manière, la stimulation n'a produit aucun effet observable sur une deuxième mesure d'interaction interhémisphérique, les mouvements miroirs physiologiques (MMP). À la base, les mouvements miroirs (MM) sont des mouvements involontaires consécutifs à un mouvement volontaire du côté opposé du corps (controlatéral; Connolly et Stratton, 1968; Mayston et al., 1999). Chez l'adulte, ces mouvements miroirs sont

pathologiques (Connolly et Stratton, 1968), mais leur présence chez l'enfant et l'adolescent fait partie du développement normal et leur intensité est modulée par divers facteurs tels que la complexité du mouvement effectué, le développement du corps calleux, la maturation des réseaux moteurs et le développement de l'IIH (Gasser et al., 2010; Kwon et al., 2014; Lazarus et Todor, 1987; Mayston et al., 1999).

Le cerveau a donc une tendance naturelle à exécuter des mouvements de manière bilatérale et synchronisée (Cincotta et al., 2004; Grefkes et al., 2008). Pour contrer cette tendance naturelle et exécuter un mouvement unilatéral de façon efficace, le cerveau utilise différents mécanismes reposant sur des interactions interhémisphériques complexes transitant par le corps calleux (Cincotta et Ziemann, 2008). Malgré la capacité du cerveau à inhiber ces mouvements, une activité « miroir » subtile, caractérisée par une augmentation de l'activité du cortex moteur primaire non sollicité par le mouvement, peut être mesurée chez l'adulte en santé au niveau de la main inactive par électromyographie lors de mouvements contralatéraux unilatéraux. Ce phénomène physiologique peut, par exemple, être observé lors d'une tâche requérant une contraction musculaire unilatérale soutenue, en cas de fatigue ou lors d'une tâche complexe (Armatas et al., 1994; Baliz et al., 2005; Bodwell et al., 2003). Cette activité subtile découlant d'interactions entre les deux M1 est mesurée grâce aux MMP (Mayston et al., 1999).

Il est généralement reconnu que l'inhibition interhémisphérique reflète l'activité de neurotransmetteurs inhibiteurs GABA<sub>B</sub> localisés dans l'hémisphère cérébral d'où provient le phénomène d'inhibition (Reis et al., 2008). Les fibres transcalleuses, qui constituent le corps calleux, relient les deux hémisphères entre eux et jouent un rôle important dans le phénomène d'IIH (De Gennaro et al., 2004; Jang et al., 2009; Wahl et al., 2007; Wahl et Ziemann, 2008). De façon similaire, l'activité physiologique miroir observée lors d'une tâche motrice serait tributaire d'un « débordement » de l'activité physiologique provenant du cortex moteur contrôlant le mouvement volontaire et atteignant l'hémisphère contralatéral via les fibres calleuses (Cincotta et Ziemann, 2008). Les MMP et l'IIH semblent étroitement liés, notamment parce qu'ils sont négativement corrélés (plus l'inhibition interhémisphérique est importante, plus petits sont les MMP; Hubers et al., 2008).

#### 5.2.1.1 Capacité de la SEtCA à moduler les interactions interhémisphériques

Dans l'Article 2 de la présente thèse, tant l'IIH que les MMP n'ont pas été modulés par la SEtCA, suggérant que la stimulation des régions homologues motrices à l'aide du courant alternatif n'entraîne pas de changement dans l'équilibre interhémisphérique de l'activité inhibitrice et excitatrice. Sachant que les MMP et l'IIH sont corrélés (Hubers et al., 2008), l'absence d'effets sur l'activité miroir concorde avec l'absence d'effet sur l'IIH, et appuie les données d'une étude précédente rapportant une absence de changement d'IIH suite à la SEtCA (Rjosk et al., 2016). Malgré les données suggérant la présence de changements persistants de la connectivité cérébrale suite à la SEtCA (Mondino et al., 2019), notamment entre les cortex moteurs (Weinrich et al., 2017; Bächinger et al., 2017), l'étude des effets d'une stimulation *bilatérale* sur les interactions interhémisphériques mesurés avec la SMT demeure rare. Comme les mesures d'excitabilité corticospinale, le protocole de SMT à double impulsion est caractérisé par une variabilité élevée entre et à même les individus (De Gennaro et al., 2003). Il n'en demeure pas moins que les résultats de la présente thèse diffèrent de ceux rapportés précédemment au niveau du cortex moteur et des voies transcalleuses suite à une SEtCD bilatérale M1-M1 (Tazoe et al., 2014).

#### 5.2.1.2 Interactions interhémisphériques et paramètres de stimulation

Les effets d'une stimulation transcrânienne sur l'inhibition interhémisphérique ont été induits à l'aide de plusieurs protocoles de stimulation tels que la SMTr (Gilio et al., 2003; Pal et al., 2005), la stimulation *thêta burst* (Di Lazzaro et al., 2008b; Suppa et al., 2008), la stimulation associative pairée (Shin et Sohn, 2011) et la SEtCD (Tazoe et al., 2014; Williams et al., 2010). Même si ces protocoles ont été associés à un changement bidirectionnel de l'excitabilité corticospinale, une modulation de l'inhibition transcalleuse n'a pas toujours été observée (Di Lazzaro et al., 2008b; Suppa et al., 2008). Les éléments neuronaux impliqués dans l'inhibition interhémisphérique pourraient avoir des susceptibilités différentes selon le type de protocole de stimulation (Tazoe et al., 2014).

##### 5.2.1.2.1 Temps de mesure

Par exemple, dans la présente thèse, aucun effet sur l'IIH n'a été observé 15 minutes après la SEtCA, ce qui concorde avec les résultats de Rjosk et al. (2016). Les résultats de ces derniers ont

toutefois été obtenus immédiatement après la stimulation (Rjosk et al., 2016). Cappon et ses collègues (2016) ont rapporté une diminution significative des PÉM immédiatement après la stimulation de 20 Hz, mais les effets étaient plus prononcés 13 minutes suivant l'arrêt de la stimulation. Il n'est donc pas impossible que notre protocole de stimulation ait induit des effets post-stimulation, mais que nous n'ayons pas été en mesure de les détecter avec notre protocole expérimental. Ainsi, il serait avantageux dans des études subséquentes de prendre des mesures à plusieurs intervalles post-stimulation, et ce, sur une longue période. Ceci permettrait de s'assurer que des effets ne se soient pas produits à l'extérieur de la fenêtre temporelle de mesure utilisée dans la présente thèse.

#### *5.2.1.2.2 Durée de stimulation*

De plus, malgré une durée de stimulation plus longue que Rjosk et ses collaborateurs (10 minutes; 2016), les 20 minutes de SEtCA n'ont pas permis de modifier l'IIH, ce qui aurait pu hypothétiquement mener à une meilleure efficacité de la stimulation (Wach et al., 2013a). Une étude en SEtCD a par exemple montré que pour une même intensité de stimulation (1 mA), les durées de stimulation de 10 et 20 minutes présentaient un taux de changement de l'excitabilité de M1 équivalent (Tremblay et al., 2016). Bien qu'une stimulation en-deçà de 10 minutes semble probablement insuffisante pour moduler efficacement l'activité neuronale de manière persistante (Antal et al., 2008), les études utilisant des durées de stimulation de 10 minutes ou plus ont rapporté des effets variés et contradictoires au niveau du cortex moteur (Kudo et al., 2022; Pozdniakov et al., 2021; Schutter et Hortensius, 2011; Wach et al., 2013a; Wischnewski et al., 2018; Zaghi et al., 2010b).

#### *5.2.1.2.3 Montage des électrodes*

Contrairement à Rjosk et ses collègues (2016), qui ont utilisé un montage unilatéral (M1-Pz), cette thèse proposait un montage bilatéral M1-M1. Ce montage a été utilisé dans plusieurs études cliniques de SEtCD (Di Lazzaro et al., 2014; Vines et al., 2008). Par exemple, ce protocole a montré des résultats prometteurs chez des patients ayant subi un AVC et présentant un déséquilibre interhémisphérique entre les régions motrices (Hummel et Cohen, 2006; Murase et al., 2004). Plus précisément, certaines études cliniques ont montré que la stimulation bilatérale M1-M1 permettait d'induire des effets plus importants et plus durables sur la récupération

motrice que la stimulation M1-supraorbitale (Lindenberg et al., 2013; Sehm et al., 2013; Vines et al., 2008). En effet, un montage bi-hémisphérique pourrait théoriquement rétablir l'équilibre entre les deux hémisphères. Ce montage pourrait donc induire des effets additionnels sur l'excitabilité de M1 via les connexions interhémisphériques, lesquelles sont plus focales que celles associées à la stimulation M1-supraorbitale (Di Lazzaro et al., 2014). Il est important de mentionner, par contre, que certaines études n'ont pas observé d'effets associés à une SEtCD bi-hémisphérique M1-M1 (O'Shea et al., 2013; Tremblay et al., 2016) ou pariéto-pariétale (Duecker et al., 2017; Li et al., 2015a). Il est donc possible que le montage M1-M1 utilisé à l'Article 2 soit équivalent au montage unilatéral utilisé par Rjosk et ses collègues (2016) en regard aux mesures d'IIH. Notons tout de même que certaines études récentes ont investigué l'effet de la SEtCA sur la connectivité du cortex moteur à l'aide de IRMf. Par exemple, Weinrich et al. (2017) ont rapporté que la SEtCA 20 Hz bilatérale (M1-supraorbital) permettait de modifier certains patrons de connectivité du cortex moteur, sans toutefois changer la connectivité M1-M1. En revanche, Bächinger et ses collègues (2017) ont montré une modulation de la connectivité sensorimotrice avec un montage bilatéral (C3-C4). Il est donc possible que les mesures d'IIH liées à la SMT à double impulsion ne soient pas appropriées pour détecter la présence d'un effet sur l'interaction entre les aires motrices suite à l'application de la SEtCA sur ces régions homologues.

#### *5.2.1.2.4 L'IIH en pleine action*

L'inhibition interhémisphérique entre les régions motrices est progressivement modifiée selon l'évolution temporelle d'un mouvement (Duque et al., 2007; Tazoe et Perez, 2013). Williams et al. (2010) ont étudié l'inhibition interhémisphérique à l'aide de la SMT à double impulsion et ont constaté que l'IIH était supprimée après l'application de SEtCD bilatérale combinée à un entraînement moteur unimanuel. De récentes études en IRMf ont rapporté que l'activation de M1 liée à une tâche motrice était plus grande lors de la SEtCD bilatérale comparativement à la SEtCD anodique unilatérale (Lindenberg et al., 2013) tandis qu'une absence de modulation de la connectivité fonctionnelle interhémisphérique entre les M1 a été observée pour la SEtCD unilatérale anodique ou bilatérale à l'état de repos (Sehm et al., 2013). Ces résultats pourraient suggérer que la présence concomitante d'une tâche motrice lors de la SEtCA puisse mener à une altération de l'IIH plus marquée. À cet effet, Cappon et al. (2016) ont rapporté qu'une stimulation

SEtCA à 20 Hz sur le cortex moteur appliquée durant une tâche motrice était associée à des effets neurophysiologiques.

Tout comme Rjosk et ses collègues (2016), l'Article 2 de la présente thèse utilisait une SEtCA appliquée au repos. Il est donc possible que le protocole de stimulation soit efficace uniquement lorsque le cortex moteur est activé par une tâche. En effet, des études précédentes ont rapporté des effets de la SEtCA dépendants de l'état d'activation du cerveau (Alagapan et al., 2016; Feurra et al., 2013; Neuling et al., 2013; Ruhnau et al., 2016). Par conséquent, il serait intéressant de modifier le contexte de la stimulation en appliquant cette dernière durant une tâche motrice et d'en évaluer les effets sur l'IIH. Paradoxalement, Bächinger et ses collègues (2017) ont rapporté qu'il était possible d'augmenter la connectivité dans le réseau sensorimoteur au repos. Fait important à mentionner, la stimulation dans cette étude était appliquée selon la fréquence individuelle alpha du participant. À ce jour, aucune étude n'a étudié l'effet d'une stimulation individualisée sur les mesures d'IIH. Ainsi, l'absence de modulation significative des interactions interhémisphériques dans la présente thèse pourrait s'expliquer par le fait que les fréquences de stimulation n'étaient pas définies selon la fréquence individuelle des participants, menant à une correspondance sous-optimale des oscillations alpha/bêta intrinsèques et de la fréquence de stimulation.

#### *5.2.1.2.5 La phase de stimulation*

Enfin, il a été montré que les oscillations des bandes alpha et bêta sont associées à une inhibition du cortex moteur (Heise et al., 2019; Jensen et al., 2005). Par exemple, une faible activité EEG-alpha semble être associée à une augmentation de l'excitabilité corticospinale (Sauseng et al., 2009), et des résultats similaires ont été rapportés pour la bande bêta (Lepage et al., 2008; Schulz et al., 2014). Toutefois, ces effets semblent être fortement liés à la phase des oscillations. Dans une étude récente, la force de l'IIH a été évaluée en fonction de la phase interhémisphérique du rythme alpha *mu* (Stefanou et al., 2018). Dans cette étude, l'IIH induite par la SMT à double impulsion a été déclenchée en fonction de la synchronisation de la phase du rythme alpha au niveau des régions sensorimotrices. Ainsi, une IIH plus forte était obtenue lorsque la SMT à double impulsion était déclenchée dans la phase négative de l'oscillation *mu*, reflétant des états d'excitabilité élevés (Stefanou et al., 2018). Ces résultats concordent avec les



études ayant montré que la phase de stimulation du courant alternatif peut avoir des effets différentiels sur le cerveau. Par exemple, Schilberg et ses collaborateurs (2018) ont stimulé M1 avec des fréquences bêta et alpha, et les mesures de PÉM induits par la SMT étaient déclenchées à différentes phases de stimulation. Alors que les stimulations alpha et bêta n'ont pas modulé l'amplitude des PÉM pendant ou après la stimulation de manière spécifique à une fréquence, un effet significatif de phase a été obtenu. Ainsi, des études futures pourraient adapter la phase de stimulation à l'oscillation cérébrale individuelle endogène, comme proposé par Brittain et al. (2013).

#### 5.2.1.3 Effet asymétrique de l'IIH

Dans la présente thèse, l'IIH a été mesurée dans une seule direction, de l'hémisphère dominant (gauche) vers l'hémisphère non-dominant (droit). Il est donc légitime de se demander si l'IIH n'aurait pas montré un changement si elle avait été mesurée dans la direction opposée (de l'hémisphère non-dominant vers l'hémisphère dominant). Dans leur étude, Rjosk et ses collègues (2016) ont appliqué une SEtCA unilatérale à 20 Hz, mais n'ont pas modulé l'IIH de façon bilatérale. En général, chez les droitiers, l'inhibition transcallosale est plus importante du M1 gauche vers le M1 droit que l'inverse (Bäumer et al., 2007; Netz et al., 1995). Certaines études ont par exemple rapporté des effets asymétriques suite à l'administration de la SEtCD anodale unilatérale; la stimulation appliquée sur l'hémisphère gauche était plus efficace pour moduler l'IIH (mesurée de gauche à droite) que lorsqu'elle était appliquée à l'hémisphère non dominant (Tazoe et al., 2014; Vines et al., 2008). En raison de l'asymétrie hémisphérique, il est possible que la SEtCA n'aurait pas pu modifier l'IIH de l'hémisphère droit vers le gauche. Notons que lorsque la SEtCD est appliquée bilatéralement, les effets sur l'IIH sont observés bilatéralement de façon similaire (Tazoe et al., 2014).

#### 5.2.1.4 Interactions interhémisphériques motrices et cervelet

Tel que mentionné dans la revue de la littérature (Article 1), le cortex moteur est relié à plusieurs régions du système nerveux central, notamment le cervelet. Les travaux d'Ugawa et ses collègues (1991, 1995) ont notamment démontré la présence de connexions entre le cervelet et le cortex moteur primaire à l'aide de la SMT à double impulsion. De plus, la stimulation électrique du cervelet peut mener à une réduction de l'excitabilité corticospinale de M1 à travers des

connexions cerebello-thalamo-corticales (Ugawa et al., 1991). Considérant la modulation de l'activité neuronale de M1 associée à la stimulation du cervelet, différents protocoles de stimulation ont été développés pour des populations cliniques présentant divers troubles neurologiques (Tremblay et al., 2016).

Outre l'excitabilité corticospinale, la stimulation du cervelet pourrait moduler des circuits locaux inhibiteurs et excitateurs (Daskalakis et al., 2004). Une étude animale utilisant l'électrocorticogramme a démontré que le cervelet pouvait influencer l'activité oscillatoire du cortex moteur et la cohérence interhémisphérique entre les régions homologues motrices (Georgescu Margarint et al., 2020). Cette dernière mesure correspond à la synchronisation des oscillations entre les deux régions motrices (Fein et al., 1988). À notre connaissance, aucun effet post-SEtCA sur la cohérence des cortex moteurs n'a été observé chez l'homme. De leur côté, Naro et ses collègues (2017) ont rapporté des changements significatifs de l'amplitude des PÉM suite à l'administration d'un courant alternatif sur le cervelet. Considérant la capacité de la SEtCA à moduler la connectivité fonctionnelle de différentes régions reliées à la zone stimulée (Gundlach et al., 2020), des protocoles permettant de modifier l'interaction interhémisphérique entre les régions motrices pourraient être développés. De plus, puisque que les connexions entre le cervelet et le cortex moteur semblent jouer un rôle important dans la récupération post-AVC (Schulz et al., 2015), il pourrait être pertinent d'utiliser la SMT à double impulsion comme outil de mesure de la connectivité entre ces régions afin de fournir un indicateur du potentiel de rééducation.

### **5.2.2 Les mesures d'excitabilité corticospinale**

Contrairement à la plupart des études publiées ne rapportant aucun effet *offline* de la SEtCA à 10 Hz (Antal et al., 2008; Cappon et al., 2016 ; Schilberg et al., 2018; Wach et al., 2013a), cette fréquence de stimulation a été associée, dans la présente thèse, à une réduction significative de l'excitabilité corticospinale. Ce résultat concorde avec la tendance vers l'inhibition des PÉM observée dans les études d'Antal et al. (2008) (5 min., 400  $\mu$ A; 10 sujets) et de Nakazono et al. (2016) (104 sec., 1 mA; 16 sujets). Tel que rapporté dans ces études, l'Article 2 de la présente thèse propose certains paramètres expérimentaux qui, lorsque combinés, pourraient permettre

d'augmenter l'impact de la stimulation. Notons par exemple la durée et l'intensité de la stimulation et le nombre de participants (20 min., 1 mA, 30 sujets). Par ailleurs, une étude a rapporté un effet inverse en utilisant une fréquence individuelle alpha : une augmentation significative de l'excitabilité corticospinale (Fresnoza et al., 2018). Soulignons cependant que dans ces études, la SEtCA était appliquée avec un montage où l'électrode de référence était placée au-dessus de régions à l'extérieur du cortex sensorimoteur (SMA, Pz ou région supraorbitale). Dans la seule étude où la SEtCA a été administrée bilatéralement sur les régions motrices en utilisant les fréquences de 10 et 20 Hz (1 mA, 10 minutes), Schutter et Hortensius (2011) n'ont rapporté aucune modulation significative de l'excitabilité corticospinale à 10 Hz, mais une augmentation de l'amplitude des PÉM à une fréquence de 20 Hz.

La présence d'effets persistants après la SEtCA est relativement bien établie (Veniero et al., 2015). En effet, de nombreuses études ont rapporté une modulation significative des bandes de fréquences EEG suite à une stimulation oscillatoire des aires corticales (Veniero et al., 2015). Par exemple, Helfrich et ses collaborateurs (2014b) ont appliqué la SEtCA à 10 Hz (1 mA, 20 minutes) sur le cortex pariéto-occipital et ont observé une augmentation significative de la puissance de la bande alpha. Conformément aux résultats qui nous concernent, une activité alpha accrue en M1 a été associée à une excitabilité corticospinale réduite (Sauseng et al., 2009). Ces données suggèrent que la SEtCA bilatérale à 10 Hz pourrait augmenter les oscillations alpha intrinsèques, menant à une réduction de l'excitabilité corticospinale. Ceci est cependant en contradiction avec les données montrant une diminution de la période silencieuse corticale (PSC) suite à une SEtCA à 10 Hz sur le cortex moteur primaire (Wach et al., 2013a). Comme la durée de la PSC reflète l'inhibition intracorticale (Reis et al., 2008), si l'effet net de la SEtCA est une réduction de l'excitabilité corticale, une augmentation de la PSC aurait été attendue. Ainsi, dans la présente thèse, d'autres mesures des systèmes inhibiteurs de M1, telles que la PSC ou la *SICI* (*short intracortical inhibition*), auraient pu être recueillies afin de mieux cerner les possibles effets inhibiteurs associés à la stimulation alpha. La PSC est obtenue par l'application d'une pulsation unique au-dessus de M1 tandis que le participant maintient une légère contraction volontaire dans le muscle controlatéral de la main, provoquant une période de pause dans le signal électromyographique (Merton et Morton, 1980). Cette mesure aurait été pertinente puisqu'elle

aurait pu confirmer la diminution locale de l'excitabilité corticospinale. D'autre part, la PSC pourrait refléter l'activité de récepteurs spécifiques ( $GABA_B$ ), lesquels sont associés à la mesure d'IIH (Daskalakis et al., 2002; Ziemann et al., 1996). De plus, il a été rapporté que la PSC est corrélée à plusieurs composantes du signal EEG, telles que l'amplitude de l'activité corticale globale dans le cortex moteur ipsilatéral, la durée du potentiel évoqué dans le cortex moteur ipsilatéral, et la puissance d'oscillation dans les bandes de fréquences delta à bêta dans les zones locales et distales (Farzan et al., 2013). Ceci suggère que les potentiels évoqués peuvent capturer les caractéristiques électrophysiologiques de la PSC, et les mesures provenant de la combinaison SMT-EEG peuvent servir de complément aux mesures SMT-EMG pour étudier l'inhibition  $GABA_B$  (Tremblay et al., 2019). Notons enfin que, tout comme ce fut mentionné pour les mesures d'IIH, l'évaluation approfondie de l'excitabilité corticospinale et intracorticale à plusieurs reprises après la stimulation aurait pu nous informer quant à la durée de l'effet. En conséquence, une modulation de l'excitabilité corticale induite par la SEtCA pourrait ne pas avoir été détectée avec le protocole actuel, notamment suite à la condition 20 Hz.

### **5.2.3 Article 2 : conclusion**

En résumé, l'Article 2 suggère que la SEtCA appliquée bilatéralement sur les régions sensorimotrices du cerveau permet de diminuer l'excitabilité corticospinale à la fréquence de 10 Hz, contrastant avec les études antérieures (Antal et al., 2008; Cappon et al., 2016; Fresnoza et al., 2018; Nakazono et al., 2016; Schilberg et al., 2018; Schutter et Hortensius, 2011; Wach et al., 2013a). De plus, la stimulation n'a pas modulé les interactions interhémisphériques entre les régions sensorimotrices, corroborant une étude antérieure (Rjosk et al., 2016). Des études combinant des mesures comportementales, neurophysiologiques et électrophysiologiques, qui évaluent systématiquement les effets des paramètres de stimulation, sont nécessaires afin de permettre le développement de protocoles standardisés avec des effets fiables et prévisibles à travers les études.

### 5.3 Impact de la SEtCA sur les mesures électroencéphalographiques

L'objectif du troisième Article était de déterminer si la SEtCA appliquée à des fréquences fixes de 10 Hz et 20 Hz sur les régions sensorimotrices pouvait induire des effets persistants sur les oscillations cérébrales. À cette fin, le même montage que l'Article 2 a été utilisé ; la SEtCA a été administrée bilatéralement avec des densités de courant élevées. Comparativement à la stimulation placebo, les conditions actives de 10 et 20 Hz n'ont pas modifié les oscillations alpha ou bêta de façon significative.

D'emblée, les résultats de cette étude peuvent sembler surprenants considérant que le principe même de la SEtCA est d'interférer de façon directe avec les oscillations cérébrales. De nombreuses études ont d'ailleurs confirmé de façon robuste cette caractéristique du courant alternatif, notamment en modulant la puissance oscillatoire alpha suite à l'application de la SEtCA sur les régions pariéto-occipitales (Fekete et al., 2018; Kasten et al., 2016; Nakazono et al., 2020; Neuling et al., 2013; Stecher et al., 2017; Vossen et al., 2015; Zaehle et al., 2010). Ceci étant dit, des études ciblant les régions sensorimotrices n'ont pas montré de modulation des oscillations alpha et bêta suite à des stimulations de 10 et 20 Hz, que ce soit par des mesures MEG (Sugata et al., 2018; Wach et al., 2013b) ou EEG (Harada et al., 2020; Rumpf et al., 2019), rejoignant les résultats des présents travaux.

Des études récentes ont remis en question la possibilité même que la SEtCA puisse avoir un quelconque effet sur l'activité cellulaire. En effet, certaines études suggèrent que la SEtCA appliquée aux intensités de stimulation usuelles n'induisent pas suffisamment de courant intracrânien pour entraîner les populations neuronales ciblées (Huang et al., 2017; Lafon et al., 2017; Voroslakos et al., 2018). Il a aussi été suggéré que la stimulation des nerfs périphériques, plutôt que la stimulation neuronale directe, expliquerait l'entraînement neuronal observé dans les régions motrices (Asamoah et al., 2019b) (voir Kasten et al. (2019) pour un point de vue opposé). Même si suffisamment de courant atteint les neurones corticaux, l'absence d'effet significatif pourrait s'expliquer par les niveaux élevés de variabilité interindividuelle associés à la stimulation électrique transcrânienne (tES; Chew et al., 2015; Horvath et al., 2015; Krause et Kadosh, 2014; Lopez-Alonzo et al., 2014; Wiethoff et al., 2014).

### 5.3.1 Fréquence de stimulation individualisée

Les résultats négatifs de l'Article 3 peuvent également être expliqués par des facteurs méthodologiques spécifiques. Par exemple, la fréquence de stimulation n'était pas adaptée aux fréquences endogènes individuelles. Pour la stimulation du cortex occipital, la plupart des études ont utilisé la fréquence individuelle alpha, qui a entraîné des effets persistants, majoritairement significatifs (Gundlach et al., 2017; Kasten et al., 2016; Nakazono et al., 2020; Stecher et al., 2017; Vossen et al., 2015), alors que la stimulation à intensité fixe a été moins efficace à certains égards (Battaglini et al., 2020; Clayton et al., 2018). Vossen et ses collègues (2015) ont discuté de l'importance de stimuler à l'aide de la fréquence individuelle dans le but de potentialiser l'effet d'entraînement tirant partie du principe de *STDP*. Au niveau de la région motrice, la stimulation à intensité fixe a fourni des résultats partagés, certaines études rapportant des effets persistants (Sugata et al., 2018; Wischnewski et al., 2018), mais une absence d'effets dans d'autres cas (Harada et al., 2020; Wach et al., 2013a). Il est donc possible que si la SEtCA avait été administrée à des fréquences individuelles alpha et bêta, des effets auraient été observés sur la puissance des oscillations. Selon certaines études, il semble en effet se dessiner une certaine tendance d'effets persistants neurophysiologiques induits par la SEtCA à la fréquence individuelle plutôt que la stimulation fixe (Fresnoza et al., 2018; Reato et al., 2013). Toutefois, une étude récente n'a pas réussi à produire d'effet *offline* sur les mesures de cohérence corticomusculaire et de PÉM grâce à la SEtCA à la fréquence individuelle bêta (2 mA), contrairement à la stimulation oscillatoire SEtCD (Kudo et al., 2022). Ceci étant, les fréquences fixes de la présente étude peuvent avoir été insuffisantes pour générer des changements dans l'activité neuronale oscillatoire. Il est important de noter que l'utilisation de fréquences individuelles ne mène pas nécessairement à une correspondance parfaite entre la fréquence de stimulation et l'activité oscillatoire maximale. En effet, Stecher et al. (2017) ont montré un décalage entre la fréquence de stimulation correspondant à la FIA préstimulation et le pic alpha en post-stimulation de 0,8 Hz à 2,5 Hz chez certains participants. Vossen et al. (2015) ont également montré que la fréquence de stimulation et la FIA peuvent présenter des écarts de l'ordre de -1,5 Hz à 3,0 Hz. Fait intéressant, il a été rapporté que la force des effets persistants est négativement corrélée avec la correspondance entre la fréquence de stimulation et la FIA, ce qui suggère qu'une correspondance plus étroite

entre la fréquence de crête de l'oscillation alpha endogène et la fréquence de stimulation conduirait à des effets *offline* plus faibles (Vossen et al., 2015). Plus récemment, Kasten et ses collaborateurs (2019) ont fourni des preuves contradictoires, montrant que l'inadéquation entre la FIA et la fréquence de stimulation est un facteur influençant les effets persistants de la SEtCA ; plus d'adéquation entraîne des augmentations de puissance plus importantes. Prises dans leur ensemble, les données disponibles ne fournissent pas de réponse définitive quant à savoir si la stimulation à des fréquences de crête individuelles augmente les effets de stimulation. Des études comparant directement l'efficacité des protocoles à intensité fixe et individuelle sont nécessaires pour déterminer si la SEtCA est plus efficace lorsque la fréquence de stimulation correspond aux fréquences endogènes du participant.

### **5.3.2 Intensité et densité du courant**

Comme vu précédemment pour les mesures électromyographiques, les facteurs paramétriques s'avèrent parfois cruciaux dans la production des effets liés aux SEt, notamment la taille et le placement des électrodes ainsi que l'intensité de la stimulation. La plupart des études précédentes évaluant les effets de la stimulation alpha ou bêta sur les oscillations corticales ont utilisé au moins une grande électrode de stimulation (35 cm<sup>2</sup>) avec une intensité de stimulation relativement faible ( $\approx$  1mA) (Harada et al., 2020; Nakazono et al., 2020; Neuling et al., 2013; Stecher et Herrmann, 2018; Sugata et al., 2018; Vossen et al., 2015; Wach et al., 2013a; Zaehle et al., 2010). Cependant, tant pour les mesures en EEG (Cancelli et al., 2015a; Wischnewski et al., 2018), SMT (Cancelli et al., 2015c; Wischnewski et al., 2019) ou comportementales (Schuhmann et al., 2019), des intensités de stimulation plus élevées (et par le fait même de densité de courant) ont été associées à des effets plus importants. Dans l'Article 3, la SEtCA a été appliquée à une intensité de 1 mA, mais avec des électrodes beaucoup plus petites que celles habituellement utilisées. Ainsi, malgré l'utilisation d'une densité de courant plus élevée que celle utilisée dans la plupart des études précédentes, aucun effet *offline* n'a été obtenu. De la même manière, malgré l'utilisation d'une haute densité de courant et la combinaison d'importants paramètres méthodologiques (40 sujets, intensité de 1,5 mA, 20 minutes de SEtCA, tâche expérimentale liée à la région cérébrale stimulée), Coldea et ses collègues (2021) n'ont pas réussi à produire d'effet *offline* sur la puissance des oscillations. Ces résultats suggéraient notamment que l'intensité et la

durée seraient de mauvais prédicteurs des effets de la SEtCA-alpha sur les tâches perceptuelles (Coldea et al., 2021). À cet effet, rappelons que l'effet de l'intensité des SEt est non linéaire. Par exemple, l'augmentation de la durée d'une stimulation SEtCD de 13 à 26 minutes (Monte-Silva et al., 2013) ou l'intensité du courant de 1 à 2 mA (Batsikadze et al., 2013) peut inverser la direction des effets. Plus récemment, De Koninck et ses collaborateurs (2021) ont rapporté qu'une SEtCA d'intensité de 1 mA à la FIA impactait davantage la puissance oscillatoire alpha que les stimulations de 4 à 6 mA. Ainsi, il est possible que l'augmentation de la densité de courant ait eu pour effet paradoxal de réduire la capacité de la SEtCA à produire des effets persistants dans le cortex sensorimoteur. Toutefois, il convient de noter que des protocoles *offline* similaires à celui utilisé à l'Article 3 (bilatéral, 1 mA, taille d'électrode de 3,14 cm<sup>2</sup>) sont parvenus à moduler les oscillations cérébrales de façon significative. Par exemple, Berger et ses collaborateurs (2018) ont montré qu'une stimulation bilatérale alpha (P3-P4; 20 min) augmentait la puissance des oscillations alpha tandis que Hsu et al. (2017) ont rapporté que la SEtCA bilatérale thêta (F3-F4) augmentait les oscillations bêta. Néanmoins, les calculs du champ électrique ont montré que la majeure partie du courant utilisé dans l'Article 3 était répartie sur les aires sensorimotrices comme souhaité par le protocole. En outre, malgré des densités de courant plus élevées en raison de la réduction de la surface des électrodes, les intensités de champ électrique se situaient dans l'intervalle des modèles précédemment rapportés, bien que proches de la limite supérieure (Antonenko et al., 2021; Heise et al., 2016; Stecher et Herrmann, 2018). Cela suggère que le protocole de stimulation utilisé dans l'Article 3 ciblait efficacement les zones sensorimotrices avec une force de courant relativement élevée.

### **5.3.3 État du cerveau**

Les caractéristiques des oscillations avant la stimulation, l'état du cerveau ou la tâche utilisée au moment de la stimulation sont des facteurs dont dépendent les protocoles de SEt et peuvent avoir un effet sur la réponse cérébrale (Feurra et al., 2013, 2019; Krause et Kadosh, 2014; Krause et al., 2022; Neuling et al., 2013; Silvanto et al., 2008a, 2008b). Par exemple, Schilberg et al., (2018) ont rapporté que l'effet obtenu sur les oscillations était plus prononcé chez les individus ayant en amont de la stimulation une puissance d'oscillation bêta endogène faible comparativement aux individus avec une puissance élevée (la SEtCA était administrée selon la



fréquence individuelle maximale obtenue avant la stimulation). Par ailleurs, l'activité du sujet au moment de la stimulation peut influencer la direction des effets. Les effets de la stimulation alpha sur les régions occipitales peuvent par exemple disparaître lorsque les participants ont les yeux fermés pendant l'expérience (Neuling et al., 2013). Là encore, il existe une variabilité dans les études qui ont évalué les effets de stimulation alpha et bêta en ce qui concerne la dépendance à l'état cérébral ou l'activité du sujet. Dans certaines études, les participants effectuent une tâche pertinente à la question expérimentale pendant la stimulation (Battaglini et al., 2020; Berger et al., 2018; Clayton et al., 2018; May et al., 2021; Ronconi et al., 2020), alors que d'autres études proposent une tâche simple tout au long de l'expérience (avant, pendant et après la stimulation) afin de maintenir un certain niveau de vigilance (Kasten et al., 2016; Neuling et al., 2013; Stecher et al., 2017; Stecher et Herrmann, 2018; Vossen et al., 2015; Zaehle et al., 2010). Dans l'Article 3, les participants ont été invités à regarder un documentaire pendant toute l'expérience, comme décrit précédemment (Gundlach et al., 2017). Il est possible que le fait de regarder passivement le documentaire n'ait pas été suffisamment engageant pour les participants, ce qui a entraîné une fatigue et compromis les changements d'oscillations des bandes alpha et bêta. Il est donc raisonnable de penser que l'application de la SEtCA sur les régions sensorimotrices au repos n'est peut-être pas la bonne approche pour mener à un entraînement des oscillations corticales impliquées dans le mouvement. Il se pourrait donc que la SEtCA administrée pendant un mouvement aurait eu des effets *offline* plus importants sur les oscillations locales sensorimotrices. Notons cependant qu'une étude récente va à l'encontre d'une telle assumption, soit qu'une tâche utilisée pourrait avoir un impact sur les effets de la stimulation (Coldea et al., 2021). En effet, malgré l'utilisation d'une tâche attentionnelle reliée aux régions pariétales, aucun effet n'a été obtenu sur les performances ou la puissance des oscillations impliquées (Coldea et al., 2021).

Soulignons de plus que les données individuelles de notre étude montrent que certains sujets affichent une augmentation de la puissance moyenne dès le premier intervalle après la stimulation (T1). La raison exacte demeure spéculative. Il se pourrait que le picotement ressenti lors de la diminution de la stimulation ait augmenté l'excitabilité corticale ou l'attention des participants (Horvath et al., 2016). De plus, après chaque 20 min de stimulation, l'administrateur

entraîné lentement dans la salle de Faraday afin de s'assurer que la session d'EEG et les électrodes fonctionnaient correctement. Cette étape a pu momentanément susciter l'éveil des participants. Ce genre de portrait a notamment été observé dans les études en SEtCD (Horvath et al., 2016; Jonker et al., 2021), y compris dans les conditions placebo (Horvath et al., 2016; Jonker et al., 2021; Laakso et al., 2019). Comme l'augmentation s'est ici produite quelle que soit la condition expérimentale, il est peu probable que ces changements soient liés à la SEtCA.

### **5.3.4 Article 3 : conclusion**

En conclusion, le troisième Article suggère que la SEtCA appliquée bilatéralement à l'aide d'une densité de courant élevée ne permet pas de moduler les oscillations des régions sensorimotrices tel qu'escompté. Il est clair que des mesures supplémentaires telles que la phase ou l'enregistrement *online* doivent être envisagées dans les protocoles ultérieurs, ainsi que la prise de mesures provenant d'autres électrodes placées sur le scalp. La fenêtre EEG de 20 minutes post-SEtCA peut d'avérer une limite à certains égards. En effet, Wach et ses collègues (2013a) ont observé des effets comportementaux liés aux fréquences de 10 et 20 Hz, mais à des moments différents et au-delà de 30 minutes. Bien qu'il soit peu probable que nous aurions pu obtenir un changement de puissance significatif au-delà de notre fenêtre de mesures considérant l'absence d'effet de 0-20 minutes post-SEtCA, une prise de mesure plus étendue dans le temps pourrait contrer cette limite. La stimulation à la fréquence individuelle doit également être considérée comme un facteur important pour obtenir de meilleurs résultats. Les données actuelles ne soutiennent pas l'idée qu'une densité de courant plus élevée puisse mener à des effets SEtCA *offline* plus robustes au niveau de l'activité oscillatoire sensorimotrice. L'importante variabilité interindividuelle et la sélection de paramètres de stimulation peuvent en partie expliquer les résultats négatifs. En conséquence, des protocoles de stimulation personnalisés (Kasten et al., 2019) et plus systématiques pourraient augmenter la fiabilité et l'efficacité des protocoles SEtCA, et aider à déterminer quels facteurs spécifiques contribuent à la réponse globale.

## 5.4 Corrélation entre les mesures

### 5.4.1 Relation entre les mesures d'EEG et de PÉM

Bien qu'un changement de puissance EEG aurait été attendu étant donné les résultats montrant un changement significatif des PÉM dans l'Article 2, il n'y a présentement pas de données supportant une corrélation entre les deux mesures suite à la SEtCA. De façon plus générale, il est possible de constater une absence de corrélation et une dissociation entre différentes mesures physiologiques ciblées dans les études SEtCA. Certaines études ont montré par exemple des changements de cohérence sans observer un changement de puissance des oscillations (Strüber et al., 2014), ou une absence de corrélation entre les changements de phase et de puissance d'oscillation (Womelsdorf et al., 2007a) ainsi qu'entre les résultats comportementaux et la puissance d'oscillation/PÉM (Antal et al., 2008; Bologna et al., 2019; Moliadze et al., 2010).

Des études ont suggéré qu'une amplitude d'oscillation alpha plus élevée dans le cortex moteur serait associée négativement à l'amplitude des PÉM (Sauseng et al., 2009; Zarkowski et al., 2006) ou à un métabolisme cérébral ralenti (Moosmann et al., 2003), alors que l'activité bêta serait associée à l'excitabilité corticospinale (Lepage et al., 2008 ; Schulz et al., 2014). De plus, il a été suggéré que les effets comportementaux associés à la SEtCA soient corrélés aux changements d'EEG à l'état de repos dans les zones pariéto-occipitales et frontales (Helfrich et al., 2014b; Wischnewski et al., 2016). Néanmoins, une relation significative et claire n'a pas encore été trouvée entre les oscillations et les PÉM (Berger et al., 2014; Iscan et al., 2016). Fresnoza et ses collègues (2018) ont suggéré que les changements d'excitabilité corticospinale suite à la SEtCA pouvaient découler d'une régulation à la hausse de l'activité alpha. Cela aurait été compatible avec l'augmentation de la puissance oscillatoire thêta et alpha observée parallèlement à l'amélioration de l'excitabilité de M1 après la SEtCD (Pellicciari et al., 2013). Bien qu'ils aient observé des changements de PÉM et d'activité bêta, Wischnewski et ses collègues (2018) n'ont toutefois trouvé aucune corrélation entre les deux mesures physiologiques suite à la SEtCA. Les oscillations alpha et bêta sont parfois considérées comme négativement corrélées avec l'excitabilité corticale pendant l'action, mais cette relation s'estompe au repos (Ogata et al.,

2019). Il se pourrait donc que la relation EEG-PÉM puisse dépendre de l'activité cérébrale. Des études combinant la SMT et l'EEG sont donc nécessaires pour mieux comprendre comment l'activité oscillatoire et l'excitabilité corticospinale interagissent et reflètent les changements induits par la SEtCA.

#### **5.4.2 Relation entre les mesures d'IIH et de PÉM**

De la même manière, il fut d'emblée surprenant dans l'Article 2 de ne pas obtenir d'effet d'IIH alors qu'un changement local d'excitabilité du cortex moteur était observé. Bien que les deux mesures aient pu être modulées parallèlement suite à différents protocoles de SEtCD, il ne semble pas y avoir d'association claire entre les modulations de l'amplitude des PÉM et de l'IIH (Tazoe et al., 2014; Williams et al., 2010). En effet, l'IIH est supposée dériver de la décharge de neurones des fibres calleuses qui sont distincts des neurones corticospinaux (Chen et al., 2003; Ferbert et al., 1992; Lee et al., 2007), suggérant que la SEtCD n'affecte pas ces populations neuronales de la même manière. Gilio et ses collaborateurs (2003) ont démontré qu'une SMT répétitive à 1 Hz administrée sur la région motrice gauche diminue l'IIH de gauche à droite, mais mène à des effets mineurs sur la période silencieuse ipsilatérale, une mesure d'inhibition corticale locale qui peut être influencée par les fibres calleuses. La modulation des voies transcalleuses serait donc indépendante des changements mesurés dans les voies corticospinales descendantes, et pourrait expliquer les résultats obtenus dans l'Article 1.

### **5.5 Variabilité interindividuelle**

Compte tenu de l'hétérogénéité des résultats rapportés dans la littérature, ainsi que ceux des études composant cette thèse, il est important de rester prudent dans l'interprétation de ces résultats. En effet, la stimulation cérébrale non invasive est associée à une variabilité interindividuelle considérable (Lopez-Alonso et al., 2014; Wiethoff et al., 2014) et peut expliquer en partie les résultats actuels et les incohérences trouvées dans la littérature en ce qui concerne les effets persistants liés à la SEtCA. Les données individuelles PÉM et EEG de cette thèse confirment cette assomption et montrent clairement une variabilité interindividuelle en réponse aux stimulations de 10 Hz et 20 Hz. Les caractéristiques individuelles peuvent grandement influencer les schémas de réponse à la SEtCA, soulignant la nécessité d'identifier des prédicteurs

objectifs de la réponse à l'intervention. De plus, les paramètres de stimulation tels que l'intensité et la durée de la stimulation, et la taille et le montage des électrodes (Cancelli et al., 2015b, 2015a; Heise et al., 2016; Johnson et al., 2020; Moliadze et al., 2012) peuvent avoir un impact significatif sur l'efficacité d'une intervention donnée. Pour résoudre ce problème, des techniques de catégorisation des groupes ont été développées afin de maximiser l'homogénéité des groupes de réponses. Cela permet de classer les participants selon des patrons de réponse aux conditions, comme répondant facilitateur ou inhibiteur, ou sans réponse distincte. En plus de confirmer une variabilité interindividuelle importante, la procédure de classification de l'Article 2 a confirmé la présence prédominante d'une réduction de l'excitabilité corticospinale suite à la stimulation 10 Hz. En effet, alors que la majorité des participants n'ont montré aucune réponse à la stimulation placebo, la stimulation alpha était associée à une majorité de « répondants *inhibition* » (57%). La stimulation bêta était également associée à une majorité de « répondants » (63 %), bien que leurs schémas de réponse soient partagés de façon équivalente entre les catégories inhibiteurs et excitateurs.

Kasten et ses collaborateurs (2019) ont récemment rapporté que trois facteurs individuels représentaient jusqu'à 87 % de la variance de la force des effets induits par la SEtCA : la force du champ électrique intracrânien, l'emplacement du champ électrique par rapport à la cible de stimulation et la correspondance entre la stimulation et les fréquences endogènes. Les données suggèrent également que des facteurs individuels tels que l'anatomie du cerveau ont un impact considérable sur l'effet de la SEtCA sur la modulation neuronale (Kasten et al., 2019) et peuvent donc influencer de manière significative les effets de groupe dans les protocoles de recherche. Parmi les facteurs individuels pouvant influencer la neuroplasticité liée aux SEt, le sommeil s'ajoute au compte (Ebajemito et al., 2016). Les études sur le sommeil conduites depuis les dernières décennies ont clairement démontré le rôle pivot du sommeil dans les processus de neuroplasticité impliqués dans l'apprentissage cognitif et moteur et la consolidation en mémoire. (Censor et al., 2012; Plihal et al., 1997; Stickgold et al., 2005; Walker et Stickgold, 2005). Le manque de sommeil pourrait donc potentiellement affecter les interventions de plasticité, comme les SEt, en altérant la capacité des neurones à être modulés suite à une stimulation électrique (Ebajemito et al., 2016). Il est également possible de se demander si certaines

caractéristiques synaptiques ou même génétiques pourraient influencer la réponse à la SEtCA. Récemment, Wischnewski et ses collègues (2018) ont démontré que les effets de la SEtCA sur l'activité oscillatoire du cortex moteur impliquaient les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Ces récepteurs sont activés notamment par le glutamate et sont essentiels dans les processus mnésiques et de plasticité synaptique. L'activité des récepteurs NMDA pourrait servir de médiateur aux changements physiologiques corticaux, alors que le blocage de ces mêmes récepteurs par un antagoniste a aboli les effets liés à la stimulation de 20 Hz (Wischnewski et al., 2018). Une autre étude a démontré que les porteurs d'un facteur neurotrophique de plasticité codé par le gène BDNF (Brain-derived neurotrophic factor; Miranda et al., 2019) augmentait l'effet de la SEtCA sur l'amplitude des oscillations comparativement aux non-porteurs (Riddle et al., 2020). Bien qu'à ce jour peu d'études génétiques aient été combinées à des protocoles de SEtCA, l'efficacité de la stimulation à moduler les oscillations et l'excitabilité du cortex moteur humain pourrait également dépendre de ce facteur neurobiologique.

## **5.6 Conclusion générale et perspectives futures**

Cette thèse présente deux études visant à évaluer les effets post-stimulation de la SEtCA sur les régions sensorimotrices à l'aide d'une combinaison de paramètres et de mesures physiologiques peu explorée jusqu'à ce jour. D'abord, la SEtCA administrée bilatéralement sur les régions sensorimotrices n'a pas permis de modifier l'interaction interhémisphérique entre ces régions. Par ailleurs, la stimulation a permis de modifier l'excitabilité corticospinale sans toutefois modifier la puissance des oscillations, et ce malgré une densité de courant élevée. Ces données suggèrent que les effets persistants de ce protocole sont probablement dus à une plasticité neuronale et à une dépolarisation neuronale, et non à un entraînement oscillatoire (Bergmann et al., 2009; Groppa et al., 2010). Il est possible que les effets de la SEtCA soient plus robustes et prononcés pendant la stimulation alors que l'entraînement oscillatoire est plus proéminent (Neuling et al., 2013; Pogosyan et al., 2009; Pozdniakov et al., 2021; Schilberg et al., 2018). Certains paramètres tels que la phase des oscillations ou la fréquence individuelle des participants pourraient s'avérer pertinents dans la modification des oscillations dans les protocoles utilisant le courant alternatif. Malgré la présence d'une modulation de l'activité neuronale suite à la SEtCA, nous demeurons prudents face à ces résultats. En effet, la variabilité interindividuelle présente

dans nos études corrobore ce constat fréquemment observé dans les études du domaine de la SEt et limite la portée de nos résultats. De plus, le manque de connaissances sur le mécanisme exact lié aux effets de la SEtCA empêche de préciser la direction méthodologique optimale menant à des effets fiables et reproductibles.

Il n'y a pas encore de consensus méthodologique sur l'utilisation de la SEtCA. Cela souligne la nécessité d'études supplémentaires pour fournir une évaluation multimodale des effets physiologiques de la SEtCA avec des mesures comportementales, neurophysiologiques, électrophysiologiques ou d'imagerie, ainsi qu'une évaluation systématique de la variation des paramètres (Guerra et al., 2020). En outre, une modélisation de la force du courant à la surface corticale pourrait aider à établir des protocoles standards pouvant être testés sur un grand nombre d'individus. Bien que les préoccupations concernant les artefacts de signal persistent, la combinaison SEtCA-SMT-EEG à l'intérieur d'un modèle de « boucle fermée » (verrouillage ; *closed loop*) permet de paramétrer la stimulation à la physiologie endogène des participants en temps réel (Thut et al., 2017), en déclenchant par exemple la SMT dans une phase précise de l'oscillation du courant administré (Raco et al., 2016). Il est possible que la courte durée ou l'absence des effets *offline* du présent ouvrage provienne du fait que la stimulation n'ait pas été verrouillée à la fréquence individuelle endogène ou en phase avec les oscillations de chaque individu. Ceci étant, de récentes études ont échoué à démontrer un effet spécifique à la phase de stimulation (de Graaf et al., 2020; Stecher et al., 2021). Stecher et al. (2021) ont également montré que seule la stimulation fixe avait permis d'augmenter la puissance alpha dans la région pariétale, contrairement à la stimulation verrouillée (Stecher et al., 2021). L'activité oscillatoire n'étant pas stable de façon naturelle, la stimulation verrouillée aurait peut-être de la difficulté à se mettre en symbiose avec la fréquence endogène, et la stimulation fixe permettrait un changement synaptique plus persistant (Stecher et al., 2021). Il est donc légitime de se demander si nous aurions nécessairement obtenu des effets plus durables si nous avions, par exemple, verrouillé la phase de la SEtCA sur les oscillations alpha et bêta naturellement présente chez les participants. Il demeure que la combinaison de ces paramètres méthodologiques pourrait aider à comprendre le lien existant entre les oscillations cérébrales, les processus cérébraux et les effets possibles de la SEtCA (Herrmann et al., 2016b).

En somme, il est légitime de se demander si la SEtCA fonctionne réellement ou s'il s'agit d'une succession d'événements expérimentaux spontanés. Le profil de trois études récentes montre bien cette tendance de résultats aléatoires et difficiles à saisir (Coldea et al., 2021; Kudo et al., 2022; Stecher et al., 2021). Il est certain que la variabilité des résultats soulève des questions quant à la robustesse et la reproductibilité des effets. Conséquemment, une enquête sur les pratiques de recherche en SEt a indiqué que seulement 45 à 50 % des personnes interrogées réussissaient à reproduire régulièrement les effets publiés (Héroux et al., 2017). Ces dernières années, la littérature liée à la SEtCA a connu son lot d'études rapportant des effets négatifs (Bland et Sale, 2019; Brauer et al., 2018; Brignani et al., 2013; Clayton et al., 2018; Jones et al., 2018, 2019; Wittenberg et al., 2019) et des échecs de réplication (Asamoah et al., 2019a; Bland et Sale, 2019; Coldea et al., 2021; Fekete et al., 2018; van Schouwenburg et al., 2018; Veniero et al., 2017). Ce constat appelle d'abord à une prudence, puis à une investigation plus systématique des facteurs à l'origine de ces incohérences. À travers tous ces impondérables, il nous est malheureusement difficile d'inférer et de décrire précisément les raisons exactes des résultats liés à cette thèse. À la lumière de ces résultats et de la littérature, les constats suivants semblent incontournables : 1) les études intracrâniennes suggèrent fortement qu'il n'y a pas assez de courant qui se rend au cerveau, 2) la variabilité inter- et intra-sujets est très grande, produisant des effets tantôt significatifs, tantôt négatifs, 3) un nombre incalculable de paramètres différents sont utilisés entre les études rendant difficile de connaître leur importance sur la réponse, 4) le nombre de participants est habituellement bas alors qu'une majorité d'études manquent de puissance statistique, 5) il demeure incertain que ce qui fonctionne sur une zone du cerveau puisse aussi fonctionner sur d'autres régions cérébrales, 6) il n'est pas clair que la technique puisse réellement avoir des effets persistants fonctionnels comportementaux et cognitifs sur d'éventuels patients. Il est impératif de favoriser la tenue d'études de réplication plus directes des effets rapportés dans la littérature pour mieux caractériser les facteurs qui déterminent l'efficacité de la SEtCA. Il est nécessaire de travailler à définir un protocole efficace, stable et robuste, ayant des effets sur une majorité de participants. En ce sens, Antal et ses collaborateurs (2016) ont récemment suggéré une liste de questions et de bonnes pratiques dans la conception de protocoles expérimentaux en SEtCA. Ils proposent notamment de se questionner



sur les processus cérébraux à moduler, les oscillations liées à ces processus, les paramètres (amplitude, fréquence, angle de phase, cohérence entre deux régions, etc.) à moduler pour atteindre le changement cérébral souhaité, la région cérébrale ciblée et le montage d'électrodes à utiliser, une modélisation des densités de courant intracrânien qui résultent du courant alternatif, et une condition contrôle afin de montrer que les effets résultent bel et bien de la SEtCA. Ces considérations ou ces rappels expérimentaux constituent une base certaine à une amélioration des protocoles liés à la SEtCA. La présente thèse contribue, enfin, à montrer que la méthode n'est toujours pas à point et qu'il serait prématuré d'en faire un outil valide de l'étude des fonctions cérébrales ou un outil clinique.



## Références bibliographiques

- Alagapan, S., Schmidt, S. L., Lefebvre, J., Hadar, E., Shin, H. W. et Fröhlich, F. (2016). Modulation of Cortical Oscillations by Low-Frequency Direct Cortical Stimulation Is State-Dependent. *PLOS Biology*, 14(3), e1002424. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002424>
- Albert, D. J. (1966). The effect of spreading depression on the consolidation of learning. *Neuropsychologia*, 4(1), 49-64. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(66\)90020-0](https://doi.org/10.1016/0028-3932(66)90020-0)
- Alegre, M., de Gurtubay, I. G., Labarga, A., Iriarte, J., Malanda, A. et Artieda, J. (2004). Alpha and beta oscillatory activity during a sequence of two movements. *Clinical Neurophysiology*, 115(1), 124-130. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00311-0](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00311-0)
- Aleksandrov, A. A. et Tugin, S. M. (2012). Changes in the Mu Rhythm in Different Types of Motor Activity and on Observation of Movements. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 42(3), 302-307. <https://doi.org/10.1007/s11055-012-9566-2>
- Alekseichuk, I., Pabel, S. C., Antal, A. et Paulus, W. (2017). Intrahemispheric theta rhythm desynchronization impairs working memory. *Restor Neurol Neurosci*, 35(2), 147-158. <https://doi.org/10.3233/RNN-160714>
- Al-Fahoum, A. S. et Al-Fraihat, A. A. (2014). *Methods of EEG Signal Features Extraction Using Linear Analysis in Frequency and Time-Frequency Domains* [review article]. ISRN Neuroscience. Hindawi. <https://doi.org/10.1155/2014/730218>
- Ali, M. M., Sellers, K. K. et Frohlich, F. (2013). Transcranial alternating current stimulation modulates large-scale cortical network activity by network resonance. *J Neurosci*, 33(27), 11262-75. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5867-12.2013>
- Amassian, V. E. et Cracco, R. Q. (1987). Human cerebral cortical responses to contralateral transcranial stimulation. *Neurosurgery*, 20(1), 148-155.
- Ammann, C., Lindquist, M. A. et Celnik, P. A. (2017). Response variability of different anodal transcranial direct current stimulation intensities across multiple sessions. *Brain Stimulation*, 10(4), 757-763. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.04.003>
- Antal, A., Alekseichuk, I., Bikson, M., Brockmüller, J., Brunoni, A. R., Chen, R., Cohen, L. G., Douthwaite, G., Ellrich, J., Flöel, A., Fregni, F., George, M. S., Hamilton, R., Haueisen, J., Herrmann, C. S., Hummel, F. C., Lefaucheur, J. P., Liebetanz, D., Loo, C. K., ... 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. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.001>
- Antal, A., 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 Stimul*, 1(2), 97-105. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2007.10.001>
- Antal, A. et Herrmann, C. S. (2016). Transcranial Alternating Current and Random Noise Stimulation: Possible Mechanisms. *Neural Plasticity*, 2016, e3616807. <https://doi.org/10.1155/2016/3616807>
- Antal, A. et Paulus, W. (2013). Transcranial alternating current stimulation (tACS). *Front Hum Neurosci*, 7, 317. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00317>
- Antonenko, D., Grittner, U., Puonti, O., Flöel, A. et Thielscher, A. (2021). Estimation of individually induced e-field strength during transcranial electric stimulation using the head circumference. *Brain Stimulation*, 14(5), 1055-1058. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.07.001>
- Armatas, C. A., Summers, J. J. et Bradshaw, J. L. (1994). Mirror movements in normal adult subjects. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16(3), 405-413. <https://doi.org/10.1080/01688639408402651>
- Asamoah, B., Khatoun, A. et Mc Laughlin, M. (2019a). Analytical bias accounts for some of the reported effects of tACS on auditory perception. *Brain Stimulation*, 12(4), 1001-1009. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.03.011>
- Asamoah, B., Khatoun, A. et Mc Laughlin, M. (2019b). tACS motor system effects can be caused by transcutaneous stimulation of peripheral nerves. *Nature Communications*, 10(1), 266. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08183-w>
- Bächinger, M., Zerbi, V., Moisa, M., Polania, R., Liu, Q., Mantini, D., Ruff, C. et Wenderoth, N. (2017). Concurrent tACS-fMRI Reveals Causal Influence of Power Synchronized Neural Activity on Resting State fMRI Connectivity. *The Journal of Neuroscience: The Official*

*Journal of the Society for Neuroscience*, 37(18), 4766-4777.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1756-16.2017>

- Babiloni, C., Del Percio, C., Vecchio, F., Sebastiano, F., Di Gennaro, G., Quarato, P.P., Morace, R., Pavone, L., Soricelli, A., Noce, G., Esposito, V., Rossini, P.M., Gallese, V., Mirabella, G. (2016). Alpha, beta and gamma electrocorticographic rhythms in somatosensory, motor, premotor and prefrontal cortical areas differ in movement execution and observation in humans. *Clin Neurophysiol*, 127(1), 641-654. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.04.068>
- Baliz, Y., Armatas, C., Farrow, M., Hoy, K. E., Fitzgerald, P. B., Bradshaw, J. L. et Georgiou-Karistianis, N. (2005). The influence of attention and age on the occurrence of mirror movements. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 11(7), 855-862. <https://doi.org/10.1017/s1355617705051003>
- Barker, A. T., Jalinous, R. et Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1(8437), 1106-7.
- Başar, E., Başar-Eroglu, C., Karakaş, S. et Schürmann, M. (2001). Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *International Journal of Psychophysiology*, 39(2-3), 241-248. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(00\)00145-8](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(00)00145-8)
- Bastani, A. et Jaberzadeh, S. (2012). Does anodal transcranial direct current stimulation enhance excitability of the motor cortex and motor function in healthy individuals and subjects with stroke: a systematic review and meta-analysis. *Clin Neurophysiol*, 123(4), 644-57. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.08.029>
- 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(7), 1987-2000. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.249730>
- Battaglini, L., Ghiani, A., Casco, C. et Ronconi, L. (2020). Parietal tACS at beta frequency improves vision in a crowding regime. *NeuroImage*, 208, 116451. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116451>

- Bäumer, T., Dammann, E., Bock, F., Klöppel, S., Siebner, H. R. et Münchau, A. (2007). Laterality of interhemispheric inhibition depends on handedness. *Experimental Brain Research*, 180(2), 195-203. <https://doi.org/10.1007/s00221-007-0866-7>
- Benninger, D. H., Lomarev, M., Lopez, G., Wassermann, E. M., Li, X., Considine, E. et Hallett, M. (2010). Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(10), 1105-1111. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.202556>
- Berger, A., Pixa, N. H., Steinberg, F. et Doppelmayr, M. (2018). Brain Oscillatory and Hemodynamic Activity in a Bimanual Coordination Task Following Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS): A Combined EEG-fNIRS Study. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, 67. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00067>
- Berger, B., Minarik, T., Liuzzi, G., Hummel, F. C. et Sauseng, P. (2014). EEG oscillatory phase-dependent markers of corticospinal excitability in the resting brain. *BioMed research international*, 2014.
- Bergmann, T. O., Groppa, S., Seeger, M., Molle, M., Marshall, L. et Siebner, H. R. (2009). Acute changes in motor cortical excitability during slow oscillatory and constant anodal transcranial direct current stimulation. *J Neurophysiol*, 102(4), 2303-11. <https://doi.org/10.1152/jn.00437.2009>
- Bergmann, T. O. et Hartwigsen, G. (2021). Inferring Causality from Noninvasive Brain Stimulation in Cognitive Neuroscience. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 33(2), 195-225. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_01591](https://doi.org/10.1162/jocn_a_01591)
- Bergmann, T. O., Karabanov, A., Hartwigsen, G., Thielscher, A. et Siebner, H. R. (2016). Combining non-invasive transcranial brain stimulation with neuroimaging and electrophysiology: Current approaches and future perspectives. *NeuroImage*, 140, 4-19. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.02.012>
- Bestmann, S. et Krakauer, J. W. (2015). The uses and interpretations of the motor-evoked potential for understanding behaviour. *Experimental Brain Research*, 233(3), 679-689. <https://doi.org/10.1007/s00221-014-4183-7>

- Bi, G. et Poo, M. (1998). Synaptic Modifications in Cultured Hippocampal Neurons: Dependence on Spike Timing, Synaptic Strength, and Postsynaptic Cell Type. *Journal of Neuroscience*, 18(24), 10464-10472. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-24-10464.1998>
- Bikson, M., Inoue, M., Akiyama, H., Deans, J. K., Fox, J. E., Miyakawa, H. et Jefferys, J. G. (2004). Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *J Physiol*, 557(Pt 1), 175-90. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.055772>
- Binnie, C. D. et Prior, P. F. (1994). Electroencephalography. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 57(11), 1308-1319.
- Bland, N. S. et Sale, M. V. (2019). Current challenges: the ups and downs of tACS. *Experimental Brain Research*, 237(12), 3071-3088. <https://doi.org/10.1007/s00221-019-05666-0>
- Bodwell, J. A., Mahurin, R. K., Waddle, S., Price, R. et Cramer, S. C. (2003). Age and features of movement influence motor overflow. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(12), 1735-1739. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51557.x>
- Bola, M., Gall, C., Moewes, C., Fedorov, A. et Sabel, B. (2013). Transorbital alternating current stimulation strengthens oscillatory activity and functional connectivity in patients with visual system damage: A resting-state EEG study. *Clinical Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.04.203>
- Bologna, M., Guerra, A., Paparella, G., Colella, D., Borrelli, A., Suppa, A., Di Lazzaro, V., Brown, P. et Berardelli, A. (2019). Transcranial Alternating Current Stimulation Has Frequency-Dependent Effects on Motor Learning in Healthy Humans. *Neuroscience*, 411, 130-139. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.05.041>
- Bonni, S., Lupo, F., Lo Gerfo, E., Martorana, A., Perri, R., Caltagirone, C. et Koch, G. (2013). Altered parietal-motor connections in Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis*, 33(2), 525-33. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-121144>
- Brasil-Neto, J. p., Cammarota, A., Valls-Solé, J., Pascual-Leone, A., Hallett, M. et Cohen, L. G. (1995). Role of intracortical mechanisms in the late part of the silent period to transcranial stimulation of the human motor cortex. *Acta Neurologica Scandinavica*, 92(5), 383-386. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1995.tb00151.x>

- Brauer, H., Kadish, N. E., Pedersen, A., Siniatchkin, M. et Moliadze, V. (2018). No Modulatory Effects when Stimulating the Right Inferior Frontal Gyrus with Continuous 6 Hz tACS and tRNS on Response Inhibition: A Behavioral Study. *Neural Plasticity*, 2018, e3156796. <https://doi.org/10.1155/2018/3156796>
- 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056589>
- Brinkman, L., Stolk, A., Dijkerman, H. C., de Lange, F. P. et Toni, I. (2014). Distinct roles for alpha- and beta-band oscillations during mental simulation of goal-directed actions. *J Neurosci*, 34(44), 14783-92. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2039-14.2014>
- Brinkman, L., Stolk, A., Marshall, T. R., Esterer, S., Sharp, P., Dijkerman, H. C., de Lange, F. P. et Toni, I. (2016). Independent Causal Contributions of Alpha- and Beta-Band Oscillations during Movement Selection. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 36(33), 8726-8733. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0868-16.2016>
- Briones, D. F. et Rosenthal, S. H. (1973). Changes in urinary free catecholamines and 17-ketosteroids with cerebral electrotherapy (electrosleep). *Dis Nerv Syst*, 34(1), 57-8.
- Brittain, J. S., Probert-Smith, P., Aziz, T. Z. et Brown, P. (2013). Tremor suppression by rhythmic transcranial current stimulation. *Curr Biol*, 23(5), 436-40. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.01.068>
- Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., Edwards, D. J., Valero-Cabre, A., Rotenberg, A., Pascual-Leone, A., Ferrucci, R., Priori, A., Boggio, P. S. et Fregni, F. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul*, 5(3), 175-195. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.002>
- Butts, D. A., Weng, C., Jin, J., Yeh, C.-I., Lesica, N. A., Alonso, J.-M. et Stanley, G. B. (2007). Temporal precision in the neural code and the timescales of natural vision. *Nature*, 449(7158), 92-95. <https://doi.org/10.1038/nature06105>
- Buzsáki, G. (2006). *Rhythms of the brain*. Oxford University Press.



- Buzsaki, G. et Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, 304(5679), 1926-9. <https://doi.org/10.1126/science.1099745>
- Cancelli, A., Cottone, C., Di Giorgio, M., Carducci, F. et Tecchio, F. (2015a). Personalizing the Electrode to Neuromodulate an Extended Cortical Region. *Brain Stimul*, 8(3), 555-60. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.01.398>
- Cancelli, A., Cottone, C., Parazzini, M., Focchi, S., Truong, D., Bikson, M., Tecchio, F. et Parazzini, M. (2015b). Transcranial Direct Current Stimulation: Personalizing the neuromodulation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2015, 234-7. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7318343>
- Cancelli, A., Cottone, C., Zito, G., Di Giorgio, M., Pasqualetti, P. et Tecchio, F. (2015c). Cortical inhibition and excitation by bilateral transcranial alternating current stimulation. *Restor Neurol Neurosci*, 33(2), 105-14. <https://doi.org/10.3233/RNN-140411>
- Caporale, N. et Dan, Y. (2008). Spike timing-dependent plasticity: a Hebbian learning rule. *Annual Review of Neuroscience*, 31, 25-46. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125639>
- Cappon, D., D'Ostilio, K., Garraux, G., Rothwell, J. et Bisiacchi, P. (2016). Effects of 10 Hz and 20 Hz Transcranial Alternating Current Stimulation on Automatic Motor Control. *Brain Stimul*, 9(4), 518-24. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.01.001>
- Carvalho, S., Leite, J. et Fregni, F. (2018). Transcranial Alternating Current Stimulation and Transcranial Random Noise Stimulation. Dans E. S. Krames, P. H. Peckham et A. R. Rezai (dir.), *Neuromodulation (Second Edition)* (p. 1611-1617). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805353-9.00136-4>
- Cecere, R., Rees, G. et Romei, V. (2015). Individual differences in alpha frequency drive crossmodal illusory perception. *Current Biology: CB*, 25(2), 231-235. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.11.034>
- Censor, N., Sagi, D., & Cohen, L. G. (2012). Common mechanisms of human perceptual and motor learning. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(9), 658–664. <https://doi.org/10.1038/nrn3315>

- Chaieb, L., Antal, A. et Paulus, W. (2011). Transcranial alternating current stimulation in the low kHz range increases motor cortex excitability. *Restor Neurol Neurosci*, 29(3), 167-75. <https://doi.org/10.3233/RNN-2011-0589>
- Chen, R. (2000). Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation. *Muscle & Nerve*, 23(S9), S26-S32. [https://doi.org/10.1002/1097-4598\(2000\)999:9<::AID-MUS6>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1097-4598(2000)999:9<::AID-MUS6>3.0.CO;2-I)
- Chen, R., Yung, D. et Li, J. Y. (2003). Organization of ipsilateral excitatory and inhibitory pathways in the human motor cortex. *J Neurophysiol*, 89(3), 1256-64. <https://doi.org/10.1152/jn.00950.2002>
- Chew, T., Ho, K.-A. et Loo, C. K. (2015). Inter- and Intra-individual Variability in Response to Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) at Varying Current Intensities. *Brain Stimulation*, 8(6), 1130-1137. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.07.031>
- Cheyne, D. O. (2013). MEG studies of sensorimotor rhythms: A review. *Experimental Neurology*, 245, 27-39. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.08.030>
- Chiang, A. K. I., Rennie, C. J., Robinson, P. A., van Albada, S. J. et Kerr, C. C. (2011). Age trends and sex differences of alpha rhythms including split alpha peaks. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 122(8), 1505-1517. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.01.040>
- Cincotta, M., Borgheresi, A., Balestrieri, F., Giovannelli, F., Rossi, S., Ragazzoni, A., Zaccara, G. et Ziemann, U. (2004). Involvement of the human dorsal premotor cortex in unimanual motor control: an interference approach using transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett*, 367(2), 189-93. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.06.003>
- Cincotta, M. et Ziemann, U. (2008). Neurophysiology of unimanual motor control and mirror movements. *Clin Neurophysiol*, 119(4), 744-62. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.11.047>
- Citri, A. et Malenka, R. C. (2008). Synaptic Plasticity: Multiple Forms, Functions, and Mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 18-41. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301559>

- Clayton, M. S., Yeung, N. et Cohen Kadosh, R. (2018). The Effects of 10 Hz Transcranial Alternating Current Stimulation on Audiovisual Task Switching. *Frontiers in Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00067>
- Cochin, S., Barthelemy, C., Roux, S. et Martineau, J. (1999). Observation and execution of movement: similarities demonstrated by quantified electroencephalography. *The European Journal of Neuroscience*, 11(5), 1839-1842. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00598.x>
- Coldea, A., Morand, S., Veniero, D., Harvey, M. et Thut, G. (2021). Parietal alpha tACS shows inconsistent effects on visuospatial attention. *PLOS ONE*, 16(8), e0255424. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255424>
- Coles, M. G. H. et Rugg, M. D. (1995). Event-related brain potentials: An introduction. Dans *Electrophysiology of mind: Event-related brain potentials and cognition* (p. 1-26). Oxford University Press.
- Collura, T. F. (1993). History and evolution of electroencephalographic instruments and techniques. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 10(4), 476-504. <https://doi.org/10.1097/00004691-199310000-00007>
- Connolly, K. et Stratton, P. (1968). Developmental changes in associated movements. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 10(1), 49-56. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1968.tb02837.x>
- Cooper, N. R., Croft, R. J., Dominey, S. J. J., Burgess, A. P. et Gruzelier, J. H. (2003). Paradox lost? Exploring the role of alpha oscillations during externally vs. internally directed attention and the implications for idling and inhibition hypotheses. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 47(1), 65-74. [https://doi.org/10.1016/s0167-8760\(02\)00107-1](https://doi.org/10.1016/s0167-8760(02)00107-1)
- Cooper, N. R., Puzzo, I., Pawley, A. D., Bowes-Mulligan, R. A., Kirkpatrick, E. V., Antoniou, P. A. et Kennett, S. (2012). Bridging a yawning chasm: EEG investigations into the debate concerning the role of the human mirror neuron system in contagious yawning. *Cognitive*,

*Affective & Behavioral Neuroscience*, 12(2), 393-405. <https://doi.org/10.3758/s13415-011-0081-7>

- Crone, N. E., Miglioretti, D. L., Gordon, B., Sieracki, J. M., Wilson, M. T., Uematsu, S. et Lesser, R. P. (1998). Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. I. Alpha and beta event-related desynchronization. *Brain*, 121 ( Pt 12), 2271-99. <https://doi.org/10.1093/brain/121.12.2271>
- Dan, Y. et Poo, M.-M. (2006). Spike Timing-Dependent Plasticity: From Synapse to Perception. *Physiological Reviews*, 86(3), 1033-1048. <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2005>
- Daskalakis, Z. J., Christensen, B. K., Fitzgerald, P. B., Roshan, L. et Chen, R. (2002). The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol*, 543(Pt 1), 317-26.
- Daskalakis, Z. J., Farzan, F., Radhu, N. et Fitzgerald, P. B. (2012). Combined transcranial magnetic stimulation and electroencephalography: its past, present and future. *Brain Research*, 1463, 93-107. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.04.045>
- Daskalakis, Z. J., Paradiso, G. O., Christensen, B. K., Fitzgerald, P. B., Gunraj, C. et Chen, R. (2004). Exploring the connectivity between the cerebellum and motor cortex in humans. *J Physiol*, 557(Pt 2), 689-700. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.059808>
- D'Atri, A., Romano, C., Gorgoni, M., Scarpelli, S., Alfonsi, V., Ferrara, M., Ferlazzo, F., Rossini, P. M. et De Gennaro, L. (2017). Bilateral 5 Hz transcranial alternating current stimulation on fronto-temporal areas modulates resting-state EEG. *Scientific Reports*, 7(1), 15672. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16003-2>
- Datta, A. (2012). Inter-Individual Variation during Transcranial Direct Current Stimulation and Normalization of Dose Using MRI-Derived Computational Models. *Frontiers in Psychiatry*, 3, 91. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00091>
- Datta, A., Bansal, V., Diaz, J., Patel, J., Reato, D. et Bikson, M. (2009). Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain Stimulation*, 2(4), 201-207, 207.e1. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.03.005>
- De Gennaro, L., Cristiani, R., Bertini, M., Curcio, G., Ferrara, M., Fratello, F., Romei, V. et Rossini, P. M. (2004). Handedness is mainly associated with an asymmetry of corticospinal

- excitability and not of transcallosal inhibition. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(6), 1305-1312. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.01.014>
- De Gennaro, L., Ferrara, M., Bertini, M., Pauri, F., Cristiani, R., Curcio, G., Romei, V., Fratello, F. et Rossini, P. M. (2003). Reproducibility of callosal effects of transcranial magnetic stimulation (TMS) with interhemispheric paired pulses. *Neuroscience Research*, 46(2), 219-227. [https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(03\)00060-9](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(03)00060-9)
- De Koninck, B. P., Guay, S., Blais, H. et De Beaumont, L. (2021). Parametric study of transcranial alternating current stimulation for brain alpha power modulation. *Brain Communications*, 3(2), fcab010. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab010>
- Deans, J. K., Powell, A. D. et Jefferys, J. G. (2007). Sensitivity of coherent oscillations in rat hippocampus to AC electric fields. *J Physiol*, 583(Pt 2), 555-65. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.137711>
- de Frutos-Lucas, J., López-Sanz, D., Zuluaga, P., Rodríguez-Rojo, I. C., Luna, R., López, M. E., Delgado-Losada, M. L., Marcos, A., Barabash, A., López-Higes, R., Maestú, F. et Fernández, A. (2018). Physical activity effects on the individual alpha peak frequency of older adults with and without genetic risk factors for Alzheimer's Disease: A MEG study. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 129(9), 1981-1989. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.06.026>
- de Graaf, T. A., Thomson, A., Janssens, S. E. W., van Bree, S., ten Oever, S. et Sack, A. T. (2020). Does alpha phase modulate visual target detection? Three experiments with tACS-phase-based stimulus presentation. *European Journal of Neuroscience*, 51(11), 2299-2313. <https://doi.org/10.1111/ejn.14677>
- Deiber, M.-P., Missonnier, P., Bertrand, O., Gold, G., Fazio-Costa, L., Ibañez, V. et Giannakopoulos, P. (2007). Distinction between perceptual and attentional processing in working memory tasks: a study of phase-locked and induced oscillatory brain dynamics. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(1), 158-172. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.1.158>

- Delgado, J., Riesen, G., Vildavski, V. Y. et Norcia, A. M. (2019). *Frequency but not phase specific modulation of binocular rivalry with transcranial alternating current stimulation*. <https://doi.org/10.1101/690800>
- Di Lazzaro, V., Dileone, M., Capone, F., Pellegrino, G., Ranieri, F., Musumeci, G., Florio, L., Di Pino, G. et Fregni, F. (2014). Immediate and Late Modulation of Interhemispheric Imbalance With Bilateral Transcranial Direct Current Stimulation in Acute Stroke. *Brain Stimulation*, 7(6), 841-848. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.10.001>
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Profice, P., Insola, A., Mazzone, P., Tonali, P. et Rothwell, J. C. (1999). Direct demonstration of interhemispheric inhibition of the human motor cortex produced by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*, 124(4), 520-4.
- Di Lazzaro, V., Pilato, F., Dileone, M., Profice, P., Capone, F., Ranieri, F., Musumeci, G., Cianfoni, A., Pasqualetti, P. et Tonali, P. A. (2008a). Modulating cortical excitability in acute stroke: A repetitive TMS study. *Clinical Neurophysiology*, 119(3), 715-723. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.11.049>
- Di Lazzaro, V., Pilato, F., Dileone, M., Profice, P., Oliviero, A., Mazzone, P., Insola, A., Ranieri, F., Meglio, M., Tonali, P. A. et Rothwell, J. C. (2008b). The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 586(16), 3871-3879. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.152736>
- Dickinson, A., DiStefano, C., Senturk, D. et Jeste, S. S. (2018). Peak alpha frequency is a neural marker of cognitive function across the autism spectrum. *The European journal of neuroscience*, 47(6), 643-651. <https://doi.org/10.1111/ejn.13645>
- Dissanayaka, T., Zoghi, M., Farrell, M., Egan, G. F. et Jaberzadeh, S. (2017). Does transcranial electrical stimulation enhance corticospinal excitability of the motor cortex in healthy individuals? A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Neuroscience*, 46(4), 1968-1990. <https://doi.org/10.1111/ejn.13640>
- Duecker, F., Schuhmann, T., Bien, N., Jacobs, C. et Sack, A. T. (2017). Moving Beyond Attentional Biases: Shifting the Interhemispheric Balance between Left and Right Posterior Parietal Cortex Modulates Attentional Control Processes. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 29(7), 1267-1278. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_01119](https://doi.org/10.1162/jocn_a_01119)

- Duque, J., Mazzocchio, R., Dambrosia, J., Murase, N., Olivier, E. et Cohen, L. G. (2005). Kinematically specific interhemispheric inhibition operating in the process of generation of a voluntary movement. *Cereb Cortex*, 15(5), 588-93. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh160>
- Duque, J., Murase, N., Celnik, P., Hummel, F., Harris-Love, M., Mazzocchio, R., Olivier, E. et Cohen, L. G. (2007). Intermanual Differences in Movement-related Interhemispheric Inhibition. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(2), 204-213. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.2.204>
- Ebajemito, J.K., Furlan, L., Nissen, C., Sterr, A. (2016). Application of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurorehabilitation: The Modulatory Effect of Sleep. *Frontiers in Neurology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00054>
- Edwards, D., Cortes, M., Datta, A., Minhas, P., Wassermann, E. M. et Bikson, M. (2013). Physiological and modeling evidence for focal transcranial electrical brain stimulation in humans: A basis for high-definition tDCS. *NeuroImage*, 74, 266-275. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.01.042>
- 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. <https://doi.org/10.1038/35094565>
- Engel, A. K. et Singer, W. (2001). Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. *Trends in Cognitive Sciences*, 5(1), 16-25. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01568-0](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01568-0)
- Esmailpour, Z., Marangolo, P., Hampstead, B. M., Bestmann, S., Galletta, E., Knotkova, H. et Bikson, M. (2018). Incomplete evidence that increasing current intensity of tDCS boosts outcomes. *Brain Stimulation*, 11(2), 310-321. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.12.002>
- Eusebio, A. et Brown, P. (2009). Synchronisation in the beta frequency-band--the bad boy of parkinsonism or an innocent bystander? *Experimental Neurology*, 217(1), 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.02.003>

- Evans, C., Bachmann, C., Lee, J. S. A., Gregoriou, E., Ward, N. et Bestmann, S. (2020). Dose-controlled tDCS reduces electric field intensity variability at a cortical target site. *Brain Stimulation*, 13(1), 125-136. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.10.004>
- Farzan, F., Barr, M. S., Hoppenbrouwers, S. S., Fitzgerald, P. B., Chen, R., Pascual-Leone, A. et Daskalakis, Z. J. (2013). The EEG correlates of the TMS-induced EMG silent period in humans. *NeuroImage*, 83, 120-134. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.059>
- Fein, G., Raz, J., Brown, F. F. et Merrin, E. L. (1988). Common reference coherence data are confounded by power and phase effects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 69(6), 581-584. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(88\)90171-x](https://doi.org/10.1016/0013-4694(88)90171-x)
- Fekete, T., Nikolaev, A. R., De Knijf, F., Zharikova, A. et van Leeuwen, C. (2018). Multi-Electrode Alpha tACS During Varying Background Tasks Fails to Modulate Subsequent Alpha Power. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 428. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00428>
- Ferbert, A., Priori, A., Rothwell, J. C., Day, B. L., Colebatch, J. G. et Marsden, C. D. (1992). Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol*, 453, 525-46.
- Ferland, M. C., Therrien-Blanchet, J.-M., Proulx, S., Klees-Themens, G., Bacon, B.-A., Dang Vu, T. T. et Théoret, H. (2021). Transcranial Magnetic Stimulation and H1-Magnetic Resonance Spectroscopy Measures of Excitation and Inhibition Following Lorazepam Administration. *Neuroscience*, 452, 235-246. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.11.011>
- Fertonani, A., Ferrari, C. et Miniussi, C. (2015). What do you feel if I apply transcranial electric stimulation? Safety, sensations and secondary induced effects. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 126(11), 2181-2188. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.03.015>
- Fertonani, A. et Miniussi, C. (2017). Transcranial Electrical Stimulation: What We Know and Do Not Know About Mechanisms. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 23(2), 109-123. <https://doi.org/10.1177/1073858416631966>
- Feurra, M., Blagovechtchenski, E., Nikulin, V. V., Nazarova, M., Lebedeva, A., Pozdeeva, D., Yurevich, M. et Rossi, S. (2019). State-Dependent Effects of Transcranial Oscillatory



- Currents on the Motor System during Action Observation. *Scientific Reports*, 9(1), 12858. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49166-1>
- Feurra, M., Pasqualetti, P., Bianco, G., Santarnecchi, E., Rossi, A. et Rossi, S. (2013). State-dependent effects of transcranial oscillatory currents on the motor system: what you think matters. *J Neurosci*, 33(44), 17483-9. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1414-13.2013>
- Feurra, M., Paulus, W., Walsh, V. et Kanai, R. (2011). Frequency specific modulation of human somatosensory cortex. *Frontiers in Psychology*, 2, 13. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00013>
- Fiene, M., Schwab, B. C., Misselhorn, J., Herrmann, C. S., Schneider, T. R. et Engel, A. K. (2019). Phase-specific manipulation of neural oscillations by transcranial alternating current stimulation. *BioRxiv*, 579631. <https://doi.org/10.1101/579631>
- Fresnoza, S., Christova, M., Feil, T., Gallasch, E., Korner, C., Zimmer, U. et Ischebeck, A. (2018). The effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) at individual alpha peak frequency (iAPF) on motor cortex excitability in young and elderly adults. *Exp Brain Res*, 236(10), 2573-2588. <https://doi.org/10.1007/s00221-018-5314-3>
- Fricke, K., Seeber, A. A., Thirugnanasambandam, N., Paulus, W., Nitsche, M. A. et Rothwell, J. C. (2011). Time course of the induction of homeostatic plasticity generated by repeated transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 105(3), 1141-1149. <https://doi.org/10.1152/jn.00608.2009>
- Fries, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci*, 9(10), 474-80. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.08.011>
- Fries, P. (2015). Rhythms for Cognition: Communication through Coherence. *Neuron*, 88(1), 220-235. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.034>
- Friston, K. J. (2011). Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect*, 1(1), 13-36. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>
- Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H. M., Ji, Y., Cohen, L. G. et Lu, B. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*, 66(2), 198-204. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.035>

- Fuscà, M., Ruhnau, P., Neuling, T. et Weisz, N. (2017). Local network-level integration mediates effects of transcranial Alternating Current Stimulation. *BioRxiv*, 216176. <https://doi.org/10.1101/216176>
- Gaetz, W. et Cheyne, D. (2006). Localization of sensorimotor cortical rhythms induced by tactile stimulation using spatially filtered MEG. *NeuroImage*, 30(3), 899-908. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.10.009>
- Gallasch, E., Rafolt, D., Postruznik, M., Fresnoza, S. et Christova, M. (2018). Decrease of motor cortex excitability following exposure to a 20 Hz magnetic field as generated by a rotating permanent magnet. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 129(7), 1397-1402. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.03.045>
- Galli, G., Vadillo, M. A., Sirota, M., Feurra, M. et Medvedeva, A. (2019). A systematic review and meta-analysis of the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on episodic memory. *Brain Stimulation*, 12(2), 231-241. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.11.008>
- Gasser, T., Rousson, V., Caflisch, J. et Jenni, O. G. (2010). Development of motor speed and associated movements from 5 to 18 years. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 52(3), 256-263. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03391.x>
- Gastaut, H. J. et Bert, J. (1954). EEG changes during cinematographic presentation; moving picture activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 6(3), 433-44. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(54\)90058-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(54)90058-9)
- Georgescu Margarint, E. L., Georgescu, I. A., Zahiu, C.-D.-M., Ștepoaie, A. R., Tirlea, S.-A., Popa, D., Zagrean, A.-M. et Zagrean, L. (2020). Reduced Interhemispheric Coherence after Cerebellar Vermis Output Perturbation. *Brain Sciences*, 10(9), 621. <https://doi.org/10.3390/brainsci10090621>
- Gilbertson, T., Lalo, E., Doyle, L., Di Lazzaro, V., Cioni, B. et Brown, P. (2005). Existing motor state is favored at the expense of new movement during 13-35 Hz oscillatory synchrony in the human corticospinal system. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(34), 7771-7779. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1762-05.2005>

- Gilio, F., Rizzo, V., Siebner, H. R. et Rothwell, J. C. (2003). Effects on the right motor hand-area excitability produced by low-frequency rTMS over human contralateral homologous cortex. *J Physiol*, 551(Pt 2), 563-73. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.044313>
- Giustiniani, A., Tarantino, V., Bonaventura, R.E., Smirni, D., Turriziani, P., Oliveri, M. (2019). Effects of low-gamma tACS on primary motor cortex in implicit motor learning. *Behav Brain Res*, 30, 376:112170. <https://doi: 10.1016/j.bbr.2019.112170>
- Grefkes, C., Eickhoff, S. B., Nowak, D. A., Dafotakis, M. et Fink, G. R. (2008). Dynamic intra- and interhemispheric interactions during unilateral and bilateral hand movements assessed with fMRI and DCM. *NeuroImage*, 41(4), 1382-1394. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.048>
- Groppa, S., Bergmann, T. O., Siems, C., Mölle, M., Marshall, L. et Siebner, H. R. (2010). Slow-oscillatory transcranial direct current stimulation can induce bidirectional shifts in motor cortical excitability in awake humans. *Neuroscience*, 166(4), 1219-1225. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.01.019>
- Guerra, A., Bologna, M., Paparella, G., Suppa, A., Colella, D., Di Lazzaro, V., Brown, P. et Berardelli, A. (2018). Effects of Transcranial Alternating Current Stimulation on Repetitive Finger Movements in Healthy Humans. *Neural Plasticity*, 2018, e4593095. <https://doi.org/10.1155/2018/4593095>
- Guerra, A., López-Alonso, V., Cheeran, B. et Suppa, A. (2020). Solutions for managing variability in non-invasive brain stimulation studies. *Neuroscience Letters*, 719, 133332. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.12.060>
- Guerra, A., Pogosyan, A., Nowak, M., Tan, H., Ferreri, F., Di Lazzaro, V. et Brown, P. (2016). Phase Dependency of the Human Primary Motor Cortex and Cholinergic Inhibition Cancellation During Beta tACS. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 26(10), 3977-3990. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw245>
- Guerra, A., Suppa, A., Ascì, F., De Marco, G., D'Onofrio, V., Bologna, M., Di Lazzaro, V. et Berardelli, A. (2019). LTD-like plasticity of the human primary motor cortex can be reversed by  $\gamma$ -tACS. *Brain Stimulation*, 12(6), 1490-1499. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.06.029>

- Gundlach, C., Müller, M. M., Hoff, M., Ragert, P., Nierhaus, T., Villringer, A. et Sehm, B. (2020). Reduction of somatosensory functional connectivity by transcranial alternating current stimulation at endogenous mu-frequency. *NeuroImage*, 221, 117175. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117175>
- 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. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00432>
- Haegens, S., Cousijn, H., Wallis, G., Harrison, P. J. et Nobre, A. C. (2014). Inter- and intra-individual variability in alpha peak frequency. *NeuroImage*, 92, 46-55. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.01.049>
- Hallett, M. (2007). Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*, 55(2), 187-99. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>
- Hamm, V., Héraud, C., Cassel, J.-C., Mathis, C. et Goutagny, R. (2015). Precocious Alterations of Brain Oscillatory Activity in Alzheimer's Disease: A Window of Opportunity for Early Diagnosis and Treatment. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00491>
- Hammond, C. (2015). Chapter 3 - Ionic gradients, membrane potential and ionic currents. Dans C. Hammond (dir.), *Cellular and Molecular Neurophysiology (Fourth Edition)* (p. 39-54). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397032-9.00003-0>
- Hanajima, R., Ugawa, Y., Machii, K., Mochizuki, H., Terao, Y., Enomoto, H., Furubayashi, T., Shiio, Y., Uesugi, H. et Kanazawa, I. (2001). Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans. *J Physiol*, 531(Pt 3), 849-59.
- Hanslmayr, S., Matuschek, J. et Fellner, M.-C. (2014). Entrainment of Prefrontal Beta Oscillations Induces an Endogenous Echo and Impairs Memory Formation. *Current Biology*, 24(8), 904-909. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.03.007>
- Harada, T., Hara, M., Matsushita, K., Kawakami, K., Kawakami, K., Anan, M. et Sugata, H. (2020). Off-line effects of alpha-frequency transcranial alternating current stimulation on a

- visuomotor learning task. *Brain and Behavior*, 10(9), e01754.  
<https://doi.org/10.1002/brb3.1754>
- Heise, K. F., Kortzorg, N., Saturnino, G. B., Fujiyama, H., Cuypers, K., Thielscher, A. et Swinnen, S. P. (2016). Evaluation of a Modified High-Definition Electrode Montage for Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) of Pre-Central Areas. *Brain Stimul*, 9(5), 700-704.  
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.04.009>
- Heise, K.-F., Monteiro, T. S., Leunissen, I., Mantini, D. et Swinnen, S. P. (2019). Distinct online and offline effects of alpha and beta transcranial alternating current stimulation (tACS) on continuous bimanual performance and task-set switching. *Scientific Reports*, 9(1), 3144.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-39900-0>
- Helfrich, R. F., Knepper, H., Nolte, G., Struber, D., Rach, S., Herrmann, C. S., Schneider, T. R. et Engel, A. K. (2014a). Selective modulation of interhemispheric functional connectivity by HD-tACS shapes perception. *PLoS Biol*, 12(12), e1002031.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002031>
- Helfrich, R. F., Schneider, T. R., Rach, S., Trautmann-Lengsfeld, S. A., Engel, A. K. et Herrmann, C. S. (2014b). Entrainment of brain oscillations by transcranial alternating current stimulation. *Curr Biol*, 24(3), 333-9. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.12.041>
- Héroux, M. E., Loo, C. K., Taylor, J. L. et Gandevia, S. C. (2017). Questionable science and reproducibility in electrical brain stimulation research. *PLOS ONE*, 12(4), e0175635.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175635>
- Herrmann, C. S., Murray, M. M., Ionta, S., Hutt, A. et Lefebvre, J. (2016a). Shaping Intrinsic Neural Oscillations with Periodic Stimulation. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 36(19), 5328-5337.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0236-16.2016>
- Herrmann, C. S., Rach, S., Neuling, T. et Struber, D. (2013). Transcranial alternating current stimulation: a review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes. *Front Hum Neurosci*, 7, 279. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00279>

- Herrmann, C. S., Strüber, D., Helfrich, R. F. et Engel, A. K. (2016b). EEG oscillations: From correlation to causality. *International Journal of Psychophysiology*, *103*, 12-21. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.003>
- Hobson, H. M. et Bishop, D. V. M. (2016). Mu suppression – A good measure of the human mirror neuron system? *Cortex*, *82*, 290-310. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.03.019>
- Hordacre, B., Rogasch, N. C. et Goldsworthy, M. R. (2016). Commentary: Utility of EEG measures of brain function in patients with acute stroke. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00621>
- Horvath, J. C., Forte, J. D. et Carter, O. (2015). Evidence that transcranial direct current stimulation (tDCS) generates little-to-no reliable neurophysiologic effect beyond MEP amplitude modulation in healthy human subjects: A systematic review. *Neuropsychologia*, *66*, 213-36. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.11.021>
- Horvath, J. C., Vogrin, S. J., Carter, O., Cook, M. J. et Forte, J. D. (2016). Effects of a common transcranial direct current stimulation (tDCS) protocol on motor evoked potentials found to be highly variable within individuals over 9 testing sessions. *Experimental Brain Research*, *234*(9), 2629-2642. <https://doi.org/10.1007/s00221-016-4667-8>
- Horvath, J., Carter, O. et Forte, J. (2014). Transcranial direct current stimulation: five important issues we aren't discussing (but probably should be). *Frontiers in Systems Neuroscience*, *8*, 2. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00002>
- Hoshiyama, M. et Kakigi, R. (1999). Shortening of the cortical silent period following transcranial magnetic brain stimulation during an experimental paradigm for generating contingent negative variation (CNV). *Clinical Neurophysiology*, *110*(8), 1394-1398. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00110-8](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00110-8)
- Hsu, W.-Y., Zanto, T. P., van Schouwenburg, M. R. et Gazzaley, A. (2017). Enhancement of multitasking performance and neural oscillations by transcranial alternating current stimulation. *PloS One*, *12*(5), e0178579. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178579>
- Huang, Y., Liu, A. A., Lafon, B., Friedman, D., Dayan, M., Wang, X., Bikson, M., Doyle, W. K., Devinsky, O. et Parra, L. C. (2017). Measurements and models of electric fields in the in

- vivo human brain during transcranial electric stimulation. *eLife*, 6, e18834. <https://doi.org/10.7554/eLife.18834>
- Hubers, A., Orekhov, Y. et Ziemann, U. (2008). Interhemispheric motor inhibition: its role in controlling electromyographic mirror activity. *Eur J Neurosci*, 28(2), 364-71. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06335.x>
- Hummel, F. C. et Cohen, L. G. (2006). Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol*, 5(8), 708-12. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70525-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70525-7)
- Hutcheon, B. et Yarom, Y. (2000). Resonance, oscillation and the intrinsic frequency preferences of neurons. *Trends in Neurosciences*, 23(5), 216-222. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(00\)01547-2](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(00)01547-2)
- Hwang, P., Sohn, M. K., Jee, S. et Lee, H. (2016). Transcranial Motor Evoked Potentials of Lower Limbs Can Prognosticate Ambulation in Hemiplegic Stroke Patients. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 40(3), 383-391. <https://doi.org/10.5535/arm.2016.40.3.383>
- Imburgio, M. J. et Orr, J. M. (2018). Effects of prefrontal tDCS on executive function: Methodological considerations revealed by meta-analysis. *Neuropsychologia*, 117, 156-166. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.04.022>
- Iscan, Z., Nazarova, M., Fedele, T., Blagovechtchenski, E. et Nikulin, V. V. (2016). Pre-stimulus alpha oscillations and inter-subject variability of motor evoked potentials in single-and paired-pulse TMS paradigms. *Frontiers in human neuroscience*, 10, 504.
- Iwata, N. K. et Ugawa, Y. (2005). The effects of cerebellar stimulation on the motor cortical excitability in neurological disorders: a review. *Cerebellum*, 4(4), 218-23. <https://doi.org/10.1080/14734220500277007>
- Iwata, Y., Jono, Y., Mizusawa, H., Kinoshita, A. et Hiraoka, K. (2016). Interhemispheric Inhibition Induced by Transcranial Magnetic Stimulation Over Primary Sensory Cortex. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 438. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00438>
- Jackson, A. F. et Bolger, D. J. (2014). The neurophysiological bases of EEG and EEG measurement: a review for the rest of us. *Psychophysiology*, 51(11), 1061-1071. <https://doi.org/10.1111/psyp.12283>

- Jang, S. H., Park, K.-A., Ahn, S. H., Cho, Y. W., Byun, W. M., Son, S. M., Choi, J. H. et Kwon, Y. H. (2009). Transcallosal fibers from corticospinal tract in patients with cerebral infarct. *NeuroRehabilitation*, 24(2), 159-164. <https://doi.org/10.3233/NRE-2009-0464>
- Jasper, H. et Penfield, W. (1949). Electrocorticograms in man: Effect of voluntary movement upon the electrical activity of the precentral gyrus. *Archiv Für Psychiatrie Und Nervenkrankheiten*, 183(1), 163-174. <https://doi.org/10.1007/BF01062488>
- Jeannerod, M. (1985). *The brain machine: the development of neurophysiological thought*. Harvard University Press.
- Jee, S. (2021). Brain Oscillations and Their Implications for Neurorehabilitation. *Brain & Neurorehabilitation*, 14(1), e7. <https://doi.org/10.12786/bn.2021.14.e7>
- Jenny, A. B. (1979). Commissural projections of the cortical hand motor area in monkeys. *J Comp Neurol*, 188(1), 137-45. <https://doi.org/10.1002/cne.901880111>
- Jensen, O. et Colgin, L. L. (2007). Cross-frequency coupling between neuronal oscillations. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(7), 267-269. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.05.003>
- Jensen, O., Goel, P., Kopell, N., Pohja, M., Hari, R. et Ermentrout, B. (2005). On the human sensorimotor-cortex beta rhythm: sources and modeling. *Neuroimage*, 26(2), 347-55. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.008>
- Jensen, O. et Mazaheri, A. (2010). Shaping Functional Architecture by Oscillatory Alpha Activity: Gating by Inhibition. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00186>
- Johnson, L., Alekseichuk, I., Krieg, J., Doyle, A., Yu, Y., Vitek, J., Johnson, M. et Opitz, A. (2020). Dose-dependent effects of transcranial alternating current stimulation on spike timing in awake nonhuman primates. *Science Advances*, 6(36), eaaz2747. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz2747>
- Jones, A. P., Choe, J., Bryant, N. B., Robinson, C. S. H., Ketz, N. A., Skorheim, S. W., Combs, A., Lamphere, M. L., Robert, B., Gill, H. A., Heinrich, M. D., Howard, M. D., Clark, V. P. et Pilly, P. K. (2018). Dose-Dependent Effects of Closed-Loop tACS Delivered During Slow-Wave Oscillations on Memory Consolidation. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 867. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00867>



- Jones, K. T., Arciniega, H. et Berryhill, M. E. (2019). Replacing tDCS with theta tACS provides selective, but not general WM benefits. *Brain Research*, 1720, 146324. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146324>
- Jonker, Z. D., Gaiser, C., Tulen, J. H. M., Ribbers, G. M., Frens, M. A. et Selles, R. W. (2021). No effect of anodal tDCS on motor cortical excitability and no evidence for responders in a large double-blind placebo-controlled trial. *Brain Stimulation*, 14(1), 100-109. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.11.005>
- Joundi, R. A., Jenkinson, N., Brittain, J. S., Aziz, T. Z. et Brown, P. (2012). Driving oscillatory activity in the human cortex enhances motor performance. *Curr Biol*, 22(5), 403-7. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.01.024>
- Kadosh, R. C., Soskic, S., Luculano, T., Kanai, R. et Walsh, V. (2010). Modulating neuronal activity produces specific and long-lasting changes in numerical competence. *Curr Biol*, 20(22), 2016-20. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.10.007>
- Kadosh, R. C. (2014). *The stimulated brain: cognitive enhancement using non-invasive brain stimulation*. Elsevier/Academic Press.
- Kanai, R., Chaieb, L., Antal, A., Walsh, V. et Paulus, W. (2008). Frequency-dependent electrical stimulation of the visual cortex. *Curr Biol*, 18(23), 1839-43. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2008.10.027>
- Kanai, R., Paulus, W. et Walsh, V. (2010). Transcranial alternating current stimulation (tACS) modulates cortical excitability as assessed by TMS-induced phosphene thresholds. *Clin Neurophysiol*, 121(9), 1551-1554. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.03.022>
- Karabanov, A., Thielscher, A. et Siebner, H. R. (2016). Transcranial brain stimulation: closing the loop between brain and stimulation. *Current Opinion in Neurology*, 29(4), 397-404. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000342>
- Kasten, F. H., Dowsett, J. et Herrmann, C. S. (2016). Sustained Aftereffect of  $\alpha$ -tACS Lasts Up to 70 min after Stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 245. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00245>

- Kasten, F. H., Duecker, K., Maack, M. C., Meiser, A. et Herrmann, C. S. (2019). Integrating electric field modeling and neuroimaging to explain inter-individual variability of tACS effects. *Nature Communications*, *10*(1), 5427. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13417-6>
- Keck, M. E. (2007). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Effects in vitro and in Animal Models. *Transcranial Brain Stimulation for Treatment of Psychiatric Disorders*, *23*, 18-34. <https://doi.org/10.1159/000101018>
- Ketz, N., Jones, A. P., Bryant, N. B., Clark, V. P. et Pilly, P. K. (2018). Closed-Loop Slow-Wave tACS Improves Sleep-Dependent Long-Term Memory Generalization by Modulating Endogenous Oscillations. *Journal of Neuroscience*, *38*(33), 7314-7326. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0273-18.2018>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.09.014>
- Kimiskidis, V. K., Papagiannopoulos, S., Kazis, D. A., Sotirakoglou, K., Vasiliadis, G., Zara, F., Kazis, A. et Mills, K. R. (2006). Lorazepam-induced effects on silent period and corticomotor excitability. *Exp Brain Res*, *173*(4), 603-11. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0402-1>
- Kirov, R., Weiss, C., Siebner, H. R., Born, J. et Marshall, L. (2009). Slow oscillation electrical brain stimulation during waking promotes EEG theta activity and memory encoding. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(36), 15460-15465. <https://doi.org/10.1073/pnas.0904438106>
- Kirsch, D. L. et Smith, R. B. (2000). The use of cranial electrotherapy stimulation in the management of chronic pain: A review. *NeuroRehabilitation*, *14*(2), 85-94.
- Klimesch, W. (2012). Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*(12), 606-617. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.10.007>
- Klimesch, W., Doppelmayr, M., Russegger, H., Pachinger, T. et Schwaiger, J. (1998). Induced alpha band power changes in the human EEG and attention. *Neuroscience Letters*, *244*(2), 73-76. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(98\)00122-0](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(98)00122-0)

- Klimesch, W., Sauseng, P. et Hanslmayr, S. (2007). EEG alpha oscillations: The inhibition–timing hypothesis. *Brain Research Reviews*, 53(1), 63-88. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.06.003>
- Koch, G. et Rothwell, J. C. (2009). TMS investigations into the task-dependent functional interplay between human posterior parietal and motor cortex. *Behav Brain Res*, 202(2), 147-52. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.03.023>
- Krause, B. et Kadosh, R. C. (2014). Not all brains are created equal: the relevance of individual differences in responsiveness to transcranial electrical stimulation. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8, 25. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00025>
- Krause, M.R., Vieira, P.G., Thivierge, J.P., Pack, C.C. (2022). Brain stimulation competes with ongoing oscillations for control of spike timing in the primate brain. *PLOS Biology*, 20(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001650>
- Kropotov, J. D. (2009). *Quantitative EEG, event-related potentials and neurotherapy* (1. ed). Elsevier, Acad. Press.
- Kubis, N. (2016). Non-Invasive Brain Stimulation to Enhance Post-Stroke Recovery. *Frontiers in Neural Circuits*, 10, 56. <https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00056>
- Kudo, D., Koseki, T., Katagiri, N., Yoshida, K., Takano, K., Jin, M., Nito, M., Tanabe, S. et Yamaguchi, T. (2022). Individualized beta-band oscillatory transcranial direct current stimulation over the primary motor cortex enhances corticomuscular coherence and corticospinal excitability in healthy individuals. *Brain Stimulation*, 15(1), 46-52. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.11.004>
- Kühn, A. A., Williams, D., Kupsch, A., Limousin, P., Hariz, M., Schneider, G.-H., Yarrow, K. et Brown, P. (2004). Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain: A Journal of Neurology*, 127(Pt 4), 735-746. <https://doi.org/10.1093/brain/awh106>
- Kwon, H. G., Son, S. M. et Jang, S. H. (2014). Development of the transcallosal motor fiber from the corticospinal tract in the human brain: diffusion tensor imaging study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00153>

- Laakso, I., Hirata, A. et Ugawa, Y. (2014). Effects of coil orientation on the electric field induced by TMS over the hand motor area. *Phys. Med. Biol.*, 17.
- Laakso, I., Mikkonen, M., Koyama, S., Hirata, A. et Tanaka, S. (2019). Can electric fields explain inter-individual variability in transcranial direct current stimulation of the motor cortex? *Scientific Reports*, 9(1), 626. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37226-x>
- Laakso, I., Tanaka, S., Koyama, S., De Santis, V. et Hirata, A. (2015). Inter-subject Variability in Electric Fields of Motor Cortical tDCS. *Brain Stimulation*, 8(5), 906-913. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.05.002>
- Lafon, B., Henin, S., Huang, Y., Friedman, D., Melloni, L., Thesen, T., Doyle, W., Buzsaki, G., Devinsky, O., Parra, L. C. et A, A. L. (2017). Low frequency transcranial electrical stimulation does not entrain sleep rhythms measured by human intracranial recordings. *Nat Commun*, 8(1), 1199. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01045-x>
- Lakatos, P., Shah, A. S., Knuth, K. H., Ulbert, I., Karmos, G. et Schroeder, C. E. (2005). An Oscillatory Hierarchy Controlling Neuronal Excitability and Stimulus Processing in the Auditory Cortex. *Journal of Neurophysiology*, 94(3), 1904-1911. <https://doi.org/10.1152/jn.00263.2005>
- Lazarus, J. A. et Todor, J. I. (1987). Age differences in the magnitude of associated movement. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 29(6), 726-733. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1987.tb08817.x>
- Lee, H., Gunraj, C. et Chen, R. (2007). The effects of inhibitory and facilitatory intracortical circuits on interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol*, 580(Pt.3), 1021-32. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.126011>
- Lefebvre, S., Jann, K., Schmiesing, A., Ito, K., Jog, M., Schweighofer, N., Wang, D. J. J. et Liew, S.-L. (2019). Differences in high-definition transcranial direct current stimulation over the motor hotspot versus the premotor cortex on motor network excitability. *Scientific Reports*, 9(1), 17605. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53985-7>
- Lefebvre, S. et Liew, S.-L. (2017). Anatomical Parameters of tDCS to Modulate the Motor System after Stroke: A Review. *Frontiers in Neurology*, 8, 29. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00029>

- Leon-Sarmiento, F. E., Bara-Jimenez, W. et Wassermann, E. M. (2005). Visual deprivation effects on human motor cortex excitability. *Neuroscience Letters*, 389(1), 17-20. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.06.061>
- Lepage, J.-F., Saint-Amour, D. et Théoret, H. (2008). EEG and neuronavigated single-pulse TMS in the study of the observation/execution matching system: Are both techniques measuring the same process? *Journal of Neuroscience Methods*, 175(1), 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.07.021>
- Li, L. M., Leech, R., Scott, G., Malhotra, P., Seemungal, B. et Sharp, D. J. (2015a). The effect of oppositional parietal transcranial direct current stimulation on lateralized brain functions. *European Journal of Neuroscience*, 42(11), 2904-2914. <https://doi.org/10.1111/ejn.13086>
- Li, L. M., Uehara, K. et Hanakawa, T. (2015b). The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 181. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00181>
- Lindenberg, R., Nachtigall, L., Meinzer, M., Sieg, M. M. et Flöel, A. (2013). Differential Effects of Dual and Unihemispheric Motor Cortex Stimulation in Older Adults. *Journal of Neuroscience*, 33(21), 9176-9183. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0055-13.2013>
- Lindenberg, R., Renga, V., Zhu, L. L., Nair, D. et Schlaug, G. (2010). Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology*, 75(24), 2176-84. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318202013a>
- Liu C., Han T., Xu Z., Liu J., Zhang M., Du J., Zhou Q., Duan Y., Li Y., Wang J., Cui D., Wang Y. (2021). Modulating Gamma Oscillations Promotes Brain Connectivity to Improve Cognitive Impairment. *Cereb Cortex*. <https://doi: 10.1093/cercor/bhab371>
- Loo, C. K., Alonzo, A., Martin, D., Mitchell, P. B., Galvez, V. et Sachdev, P. (2012). Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 200(1), 52-59. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.097634>
- Lopez-Alonso, V., Cheeran, B., Rio-Rodriguez, D. et Fernandez-Del-Olmo, M. (2014). Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms. *Brain Stimul*, 7(3), 372-80. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.02.004>

- Ludemann-Podubecka, J., Bosl, K., Rothhardt, S., Verheyden, G. et Nowak, D. A. (2014). Transcranial direct current stimulation for motor recovery of upper limb function after stroke. *Neurosci Biobehav Rev*, 47, 245-59. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.07.022>
- Mahmoudi, H., Borhani Haghghi, A., Petramfar, P., Jahanshahi, S., Salehi, Z. et Fregni, F. (2011). Transcranial direct current stimulation: electrode montage in stroke. *Disability and Rehabilitation*, 33(15-16), 1383-1388. <https://doi.org/10.3109/09638288.2010.532283>
- Markram, H., Lübke, J., Frotscher, M. et Sakmann, B. (1997). Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science (New York, N.Y.)*, 275(5297), 213-215. <https://doi.org/10.1126/science.275.5297.213>
- Marshall, L., Helgadóttir, H., Mölle, M. et Born, J. (2006). Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, 444(7119), 610-613. <https://doi.org/10.1038/nature05278>
- May, E. S., Hohn, V. D., Nickel, M. M., Tiemann, L., Ávila, C. G., Heitmann, H., Sauseng, P. et Ploner, M. (2021). Modulating Brain Rhythms of Pain Using Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) - A Sham-Controlled Study in Healthy Human Participants. *The Journal of Pain*, 0(0). <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.03.150>
- Mayston, M. J., Harrison, L. M. et Stephens, J. A. (1999). A neurophysiological study of mirror movements in adults and children. *Ann Neurol*, 45(5), 583-94.
- Merlet, I., Birot, G., Salvador, R., Molaee-Ardekani, B., Mekonnen, A., Soria-Frishi, A., Ruffini, G., Miranda, P. C. et Wendling, F. (2013). From oscillatory transcranial current stimulation to scalp EEG changes: a biophysical and physiological modeling study. *PLoS One*, 8(2), e57330. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057330>
- Merton, P. A. et Morton, H. B. (1980). Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 285(5762), 227. <https://doi.org/10.1038/285227a0>
- Miranda, M., Morici, J. F., Zanoni, M. B. et Bekinschtein, P. (2019). Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00363>
- Miranda, P. C., Lomarev, M. et Hallett, M. (2006). Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the*

*International Federation of Clinical Neurophysiology*, 117(7), 1623-1629.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.04.009>

Miyaguchi, S., Inukai, Y., Mitsumoto, S., Otsuru, N., Onishi, H. (2022). Gamma-transcranial alternating current stimulation on the cerebellum and supplementary motor area improves bimanual motor skill. *Behav Brain Res*, 29, 424:113805. [https://doi: 10.1016/j.bbr.2022.113805](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.113805)

Miyaguchi, S., Otsuru, N., Kojima, S., Saito, K., Inukai, Y., Masaki, M. et Onishi, H. (2018). Transcranial Alternating Current Stimulation With Gamma Oscillations Over the Primary Motor Cortex and Cerebellar Hemisphere Improved Visuomotor Performance. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, 132. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00132>

Miyaguchi, S., Otsuru, N., Kojima, S., Yokota, H., Saito, K., Inukai, Y. et Onishi, H. (2019). The effect of gamma tACS over the M1 region and cerebellar hemisphere does not depend on current intensity. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 65, 54-58. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.03.045>

Mohammadi\*, A. (2016). Induction of Neuroplasticity by Transcranial Direct Current Stimulation. *Journal of Biomedical Physics & Engineering*, 6(4), 205-208.

Moisa, M., Polania, R., Grueschow, M. et Ruff, C. C. (2016). Brain Network Mechanisms Underlying Motor Enhancement by Transcranial Entrainment of Gamma Oscillations. *J Neurosci*, 36(47), 12053-12065. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2044-16.2016>

Moliadze, V., Antal, A. et Paulus, W. (2010). Boosting brain excitability by transcranial high frequency stimulation in the ripple range. *J Physiol*, 588(Pt 24), 4891-904. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.196998>

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 Stimul*, 5(4), 505-11. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.11.004>

Mondino, M., Ghumman, S., Gane, C., Renauld, E., Whittingstall, K. et Fecteau, S. (2019). Effects of Transcranial Stimulation With Direct and Alternating Current on Resting-State Functional Connectivity: An Exploratory Study Simultaneously Combining Stimulation and

- Multiband Functional Magnetic Resonance Imaging. *Frontiers in Human Neuroscience*, 13, 474. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00474>
- Monte-Silva, K., Kuo, M.-F., Hessenthaler, S., Fresnoza, S., Liebetanz, D., Paulus, W. et Nitsche, M. A. (2013). Induction of Late LTP-Like Plasticity in the Human Motor Cortex by Repeated Non-Invasive Brain Stimulation. *Brain Stimulation*, 6(3), 424-432. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.04.011>
- Monte-Silva, K., Kuo, M.-F., Liebetanz, D., Paulus, W. et Nitsche, M. A. (2010). Shaping the Optimal Repetition Interval for Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Journal of Neurophysiology*, 103(4), 1735-1740. <https://doi.org/10.1152/jn.00924.2009>
- Moosmann, M., Ritter, P., Krastel, I., Brink, A., Thees, S., Blankenburg, F., Taskin, B., Obrig, H. et Villringer, A. (2003). Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy. *NeuroImage*, 20(1), 145-158. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(03\)00344-6](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00344-6)
- Mordillo-Mateos, L., Turpin-Fenoll, L., Millán-Pascual, J., Núñez-Pérez, N., Panyavin, I., Gómez-Argüelles, J. M., Botia-Paniagua, E., Foffani, G., Lang, N. et Oliviero, A. (2012). Effects of simultaneous bilateral tDCS of the human motor cortex. *Brain Stimulation*, 5(3), 214-222. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.05.001>
- Moreno-Duarte, I., Gebodh, N., Schestatsky, P., Guleyupoglu, B., Reato, D., Bikson, M. et Fregni, F. (2014). Chapter 2 - 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). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-404704-4.00002-8>
- Muellbacher, W., Ziemann, U., Boroojerdi, B., Cohen, L. et Hallett, M. (2001). Role of the human motor cortex in rapid motor learning. *Experimental Brain Research*, 136(4), 431-438. <https://doi.org/10.1007/s002210000614>
- Mukovski, M., Chauvette, S., Timofeev, I. et Volgushev, M. (2007). Detection of active and silent states in neocortical neurons from the field potential signal during slow-wave sleep.



*Cerebral Cortex* (New York, N.Y.: 1991), 17(2), 400-414.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhj157>

Murase, N., Duque, J., Mazzocchio, R. et Cohen, L. G. (2004). Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol*, 55(3), 400-9.  
<https://doi.org/10.1002/ana.10848>

Nakamura, K., Groiss, S. J., Hamada, M., Enomoto, H., Kadowaki, S., Abe, M., Murakami, T., Wiratman, W., Chang, F., Kobayashi, S., Hanajima, R., Terao, Y. et Ugawa, Y. (2016). Variability in Response to Quadripulse Stimulation of the Motor Cortex. *Brain Stimulation*, 9(6), 859-866. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.01.008>

Nakazono, H., Ogata, K., Kuroda, T. et Tobimatsu, S. (2016). Phase and Frequency-Dependent Effects of Transcranial Alternating Current Stimulation on Motor Cortical Excitability. *PLoS One*, 11(9), e0162521. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162521>

Nakazono, H., Ogata, K., Takeda, A., Yamada, E., Kimura, T. et Tobimatsu, S. (2020). Transcranial alternating current stimulation of  $\alpha$  but not  $\beta$  frequency sharpens multiple visual functions. *Brain Stimulation*, 13(2), 343-352. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.10.022>

Naro, A., Bramanti, A., Leo, A., Manuli, A., Sciarrone, F., Russo, M., Bramanti, P. et Calabrò, R. S. (2017). Effects of cerebellar transcranial alternating current stimulation on motor cortex excitability and motor function. *Brain Structure & Function*, 222(6), 2891-2906. <https://doi.org/10.1007/s00429-016-1355-1>

Netz, J., Ziemann, U. et Hömberg, V. (1995). Hemispheric asymmetry of transcallosal inhibition in man. *Experimental Brain Research*, 104(3), 527-533. <https://doi.org/10.1007/BF00231987>

Neuling, T., Rach, S. et Herrmann, C. S. (2013). Orchestrating neuronal networks: sustained after-effects of transcranial alternating current stimulation depend upon brain states. *Front Hum Neurosci*, 7, 161. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00161>

Neuling, T., Rach, S., Wagner, S., Wolters, C. H. et Herrmann, C. S. (2012a). Good vibrations: oscillatory phase shapes perception. *Neuroimage*, 63(2), 771-8. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.07.024>

- Neuling, T., Wagner, S., Wolters, C. H., Zaehle, T. et Herrmann, C. S. (2012b). Finite-Element Model Predicts Current Density Distribution for Clinical Applications of tDCS and tACS. *Frontiers in Psychiatry*, 3, 83. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00083>
- Niccolai, V., van Dijk, H., Franzkowiak, S., Finis, J., Südmeyer, M., Jonas, M., Thomalla, G., Siebner, H. R., Müller-Vahl, K., Münchau, A., Schnitzler, A. et Biermann-Ruben, K. (2016). Increased beta rhythm as an indicator of inhibitory mechanisms in tourette syndrome. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 31(3), 384-392. <https://doi.org/10.1002/mds.26454>
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P. S., Fregni, F. et Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, 1(3), 206-223. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>
- Nitsche, M. A., Doemkes, S., Karaköse, T., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F. et Paulus, W. (2007). Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 97(4), 3109-3117. <https://doi.org/10.1152/jn.01312.2006>
- Nitsche, M. A. et Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, 527 Pt 3, 633-9.
- Nitsche, M. A. et Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), 1899-901.
- Nitsche, M. A., Schauenburg, A., Lang, N., Liebetanz, D., Exner, C., Paulus, W. et Tergau, F. (2003). Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci*, 15(4), 619-26. <https://doi.org/10.1162/089892903321662994>
- Nitsche, M. A., Seeber, A., Frommann, K., Klein, C. C., Rochford, C., Nitsche, M. S., Fricke, K., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Paulus, W. et Tergau, F. (2005). Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex: Cortical excitability and tDCS. *The Journal of Physiology*, 568(1), 291-303. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.092429>

- Nowak, M., Hinson, E., van Ede, F., Pogosyan, A., Guerra, A., Quinn, A., Brown, P. et 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: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 37(17), 4481-4492. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0098-17.2017>
- Nunez, P. L. (1981). A Study of Origins of the Time Dependencies of Scalp EEG: I - Theoretical Basis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, BME-28(3), 271-280. <https://doi.org/10.1109/TBME.1981.324700>
- Nunez, P. L. et Srinivasan, R. (2006). *Electric Fields of the Brain: The neurophysics of EEG* (2<sup>e</sup> éd.). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195050387.001.0001>
- Ogata, K., Nakazono, H., Uehara, T. et Tobimatsu, S. (2019). Prestimulus cortical EEG oscillations can predict the excitability of the primary motor cortex. *Brain Stimulation*, 12(6), 1508-1516. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.06.013>
- Opitz, A., Falchier, A., Yan, C.-G., Yeagle, E. M., Linn, G. S., Megevand, P., Thielscher, A., Deborah A., R., Milham, M. P., Mehta, A. D. et Schroeder, C. E. (2016). Spatiotemporal structure of intracranial electric fields induced by transcranial electric stimulation in humans and nonhuman primates. *Scientific Reports*, 6(1), 31236. <https://doi.org/10.1038/srep31236>
- O'Shea, J., Boudrias, M. H., Stagg, C. J., Bachtiar, V., Kischka, U., Blicher, J. U. et Johansen-Berg, H. (2014). Predicting behavioural response to TDCS in chronic motor stroke. *Neuroimage*, 85 Pt 3, 924-33. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.096>
- Pahor, A. et Jaušovec, N. (2017). The Effects of Theta and Gamma tACS on Working Memory and Electrophysiology. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 651. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00651>
- Pal, P. K., Hanajima, R., Gunraj, C. A., Li, J. Y., Wagle-Shukla, A., Morgante, F. et Chen, R. (2005). Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on interhemispheric inhibition. *J Neurophysiol*, 94(3), 1668-75. <https://doi.org/10.1152/jn.01306.2004>
- Paulus, W. (2011). Transcranial electrical stimulation (tES - tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychol Rehabil*, 21(5), 602-17. <https://doi.org/10.1080/09602011.2011.557292>

- Pellegrini, M., Zoghi, M. et Jaberzadeh, S. (2018). Cluster analysis and subgrouping to investigate inter-individual variability to non-invasive brain stimulation: a systematic review. *Reviews in the Neurosciences*, 29(6), 675-697. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0083>
- Pellegrini, M., Zoghi, M. et Jaberzadeh, S. (2021). Genetic Polymorphisms Do Not Predict Interindividual Variability to Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Primary Motor Cortex. *Brain Connectivity*, 11(1), 56-72. <https://doi.org/10.1089/brain.2020.0762>
- Pellicciari, M. C., Brignani, D. et Miniussi, C. (2013). Excitability modulation of the motor system induced by transcranial direct current stimulation: a multimodal approach. *NeuroImage*, 83, 569-580. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.076>
- Pfurtscheller, G. (2003). Induced Oscillations in the Alpha Band: Functional Meaning. *Epilepsia*, 44(s12), 2-8. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2003.12001.x>
- Pfurtscheller, G. et Berghold, A. (1989). Patterns of cortical activation during planning of voluntary movement. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 72(3), 250-258. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(89\)90250-2](https://doi.org/10.1016/0013-4694(89)90250-2)
- Pfurtscheller, G. et Lopes da Silva, F. H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clinical Neurophysiology*, 110(11), 1842-1857. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00141-8)
- Pfurtscheller, G. et Neuper, C. (1997). Motor imagery activates primary sensorimotor area in humans. *Neuroscience Letters*, 239(2), 65-68. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(97\)00889-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(97)00889-6)
- Pfurtscheller, G., Stancak, A., Jr. et Neuper, C. (1996). Event-related synchronization (ERS) in the alpha band--an electrophysiological correlate of cortical idling: a review. *Int J Psychophysiol*, 24(1-2), 39-46.
- Pfurtscheller, G., Zalaudek, K. et Neuper, C. (1998). Event-related beta synchronization after wrist, finger and thumb movement. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 109(2), 154-160. [https://doi.org/10.1016/s0924-980x\(97\)00070-2](https://doi.org/10.1016/s0924-980x(97)00070-2)

- Pirulli, C., Fertonani, A. et Miniussi, C. (2013). The Role of Timing in the Induction of Neuromodulation in Perceptual Learning by Transcranial Electric Stimulation. *Brain Stimulation*, 6(4), 683-689. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.12.005>
- Plihal, W., Born, J. (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J Cogn Neurosci*, 9(4), 534-47. <https://doi: 10.1162/jocn.1997.9.4.534>
- Pogosyan, A., Gaynor, L. D., Eusebio, A. et Brown, P. (2009). Boosting cortical activity at Beta-band frequencies slows movement in humans. *Curr Biol*, 19(19), 1637-41. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.07.074>
- Polania, R., Nitsche, M. A., Korman, C., Batsikadze, G. et Paulus, W. (2012). The importance of timing in segregated theta phase-coupling for cognitive performance. *Curr Biol*, 22(14), 1314-8. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.05.021>
- Pollok, B., Boysen, A. C. et Krause, V. (2015). The effect of transcranial alternating current stimulation (tACS) at alpha and beta frequency on motor learning. *Behav Brain Res*, 293, 234-40. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.07.049>
- Porcacchia, P., Palomar, F. J., Caceres-Redondo, M. T., Huertas-Fernandez, I., Martin-Rodriguez, J. F., Carrillo, F., Koch, G. et Mir, P. (2014). Parieto-motor Cortical Dysfunction in Primary Cervical Dystonia. *Brain Stimul*, 7(5), 650-7. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.06.007>
- Pozdniakov, I., Vorobiova, A. N., Galli, G., Rossi, S. et Feurra, M. (2021). Online and offline effects of transcranial alternating current stimulation of the primary motor cortex. *Scientific Reports*, 11(1), 3854. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83449-w>
- Preisig, B. C., Sjerps, M. J., Hervais-Adelman, A., Kösem, A., Hagoort, P. et Riecke, L. (2020). Bilateral Gamma/Delta Transcranial Alternating Current Stimulation Affects Interhemispheric Speech Sound Integration. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 32(7), 1242-1250. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_01498](https://doi.org/10.1162/jocn_a_01498)
- Priori, A. (2003). Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol*, 114(4), 589-95. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(02\)00437-6](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(02)00437-6)
- Puri, R., Hinder, M. R., Canty, A. J. et Summers, J. J. (2016). Facilitatory non-invasive brain stimulation in older adults: the effect of stimulation type and duration on the induction of

- motor cortex plasticity. *Experimental Brain Research*, 234(12), 3411-3423. <https://doi.org/10.1007/s00221-016-4740-3>
- Puri, R., Hinder, M. R., Fujiyama, H., Gomez, R., Carson, R. G. et Summers, J. J. (2015). Duration-dependent effects of the BDNF Val66Met polymorphism on anodal tDCS induced motor cortex plasticity in older adults: a group and individual perspective. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 107. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00107>
- 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, 143. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00143>
- Radman, T., Ramos, R. L., Brumberg, J. C. et Bikson, M. (2009). Role of cortical cell type and morphology in subthreshold and suprathreshold uniform electric field stimulation in vitro. *Brain Stimul*, 2(4), 215-28, 228 e1-3. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.03.007>
- Ramos-Murguialday, A. et Birbaumer, N. (2015). Brain oscillatory signatures of motor tasks. *Journal of Neurophysiology*, 113(10), 3663-3682. <https://doi.org/10.1152/jn.00467.2013>
- 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. *J Neurosci*, 30(45), 15067-79. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2059-10.2010>
- Reato, D., Rahman, A., Bikson, M. et Parra, L. C. (2013). Effects of weak transcranial alternating current stimulation on brain activity-a review of known mechanisms from animal studies. *Front Hum Neurosci*, 7, 687. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00687>
- Reis, J., Schambra, H. M., Cohen, L. G., Buch, E. R., Fritsch, B., Zarahn, E., Celnik, P. A. et Krakauer, J. W. (2009). Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(5), 1590-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805413106>
- Reis, J., Swayne, O. B., Vandermeeren, Y., Camus, M., Dimyan, M. A., Harris-Love, M., Perez, M. A., Ragert, P., Rothwell, J. C. et Cohen, L. G. (2008). Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J Physiol*, 586(2), 325-51. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.144824>

- Ridding, M. C. et Rothwell, J. C. (2007). Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(7), 559-567. <https://doi.org/10.1038/nrn2169>
- Ridding, M. C. et Ziemann, U. (2010). Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. *The Journal of Physiology*, 588(13), 2291-2304. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.190314>
- Riddle, J., McPherson, T., Atkins, A. K., Walker, C. P., Ahn, S. et Frohlich, F. (2020). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) polymorphism may influence the efficacy of tACS to modulate neural oscillations. *Brain Stimulation*, 13(4), 998-999. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.04.012>
- Ritter, P., Moosmann, M. et Villringer, A. (2009). Rolandic alpha and beta EEG rhythms' strengths are inversely related to fMRI-BOLD signal in primary somatosensory and motor cortex. *Hum Brain Mapp*, 30(4), 1168-87. <https://doi.org/10.1002/hbm.20585>
- Rjosk, V., Kaminski, E., Hoff, M., Gundlach, C., Villringer, A., Sehm, B. et Ragert, P. (2016). Transcranial Alternating Current Stimulation at Beta Frequency: Lack of Immediate Effects on Excitation and Interhemispheric Inhibition of the Human Motor Cortex. *Front Hum Neurosci*, 10, 560. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00560>
- Romei, V., Bauer, M., Brooks, J. L., Economides, M., Penny, W., Thut, G., Driver, J. et Bestmann, S. (2016). Causal evidence that intrinsic beta-frequency is relevant for enhanced signal propagation in the motor system as shown through rhythmic TMS. *NeuroImage*, 126, 120-130. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.11.020>
- Ronconi, L., Melcher, D., Junghöfer, M., Wolters, C. H. et Busch, N. A. (2020). Testing the effect of tACS over parietal cortex in modulating endogenous alpha rhythm and temporal integration windows in visual perception. *European Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1111/ejn.15017>
- Rose, M. et Büchel, C. (2005). Neural Coupling Binds Visual Tokens to Moving Stimuli. *Journal of Neuroscience*, 25(44), 10101-10104. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2998-05.2005>
- Rossini, P. M., Marciani, M. G., Caramia, M., Roma, V. et Zarola, F. (1985). Nervous propagation along 'central' motor pathways in intact man: Characteristics of motor responses to

'bifocal' and 'unifocal' spine and scalp non-invasive stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 61(4), 272-286. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(85\)91094-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(85)91094-6)

Rothwell, J. C. (2011). Using transcranial magnetic stimulation methods to probe connectivity between motor areas of the brain. *Hum Mov Sci*, 30(5), 906-15. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2010.07.007>

Ruddy, K., Balsters, J., Mantini, D., Liu, Q., Kassraian-Fard, P., Enz, N., Mihelj, E., Subhash Chander, B., Soekadar, S. R. et Wenderoth, N. (2018). Neural activity related to volitional regulation of cortical excitability. *eLife*, 7, e40843. <https://doi.org/10.7554/eLife.40843>

Ruffini, G., Fox, M. D., Ripolles, O., Miranda, P. C. et Pascual-Leone, A. (2014). Optimization of multifocal transcranial current stimulation for weighted cortical pattern targeting from realistic modeling of electric fields. *NeuroImage*, 89, 216-225. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.12.002>

Ruhnau, P., Neuling, T., Fuscá, M., Herrmann, C. S., Demarchi, G. et Weisz, N. (2016). Eyes wide shut: Transcranial alternating current stimulation drives alpha rhythm in a state dependent manner. *Scientific Reports*, 6(1), 27138. <https://doi.org/10.1038/srep27138>

Rumpf, J.-J., Barbu, A., Fricke, C., Wegscheider, M. et Classen, J. (2019). Posttraining Alpha Transcranial Alternating Current Stimulation Impairs Motor Consolidation in Elderly People. *Neural Plasticity*, 2019, 2689790. <https://doi.org/10.1155/2019/2689790>

Ruohonen, J. (2003). Background physics for magnetic stimulation. *Supplements to Clinical Neurophysiology*, 56, 3-12. [https://doi.org/10.1016/s1567-424x\(09\)70204-1](https://doi.org/10.1016/s1567-424x(09)70204-1)

Salmelin, R. et Hari, R. (1994). Spatiotemporal characteristics of sensorimotor neuromagnetic rhythms related to thumb movement. *Neuroscience*, 60(2), 537-550. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)90263-1](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)90263-1)

Samaei, A., Ehsani, F., Zoghi, M., Hafez Yosephi, M. et Jaberzadeh, S. (2017). Online and offline effects of cerebellar transcranial direct current stimulation on motor learning in healthy older adults: a randomized double-blind sham-controlled study. *European Journal of Neuroscience*, 45(9), 1177-1185. <https://doi.org/10.1111/ejn.13559>



- Saturnino, G. B., Antunes, A. et Thielscher, A. (2015). On the importance of electrode parameters for shaping electric field patterns generated by tDCS. *NeuroImage*, 120, 25-35. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.06.067>
- Sauseng, P., Klimesch, W., Gerloff, C. et Hummel, F. C. (2009). Spontaneous locally restricted EEG alpha activity determines cortical excitability in the motor cortex. *Neuropsychologia*, 47(1), 284-8. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.07.021>
- Scally, B., Burke, M. R., Bunce, D. et Delvenne, J.-F. (2018). Resting-state EEG power and connectivity are associated with alpha peak frequency slowing in healthy aging. *Neurobiology of Aging*, 71, 149-155. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.07.004>
- Schilberg, L., Engelen, T., Ten Oever, S., Schuhmann, T., de Gelder, B., de Graaf, T. A. et Sack, A. T. (2018). Phase of beta-frequency tACS over primary motor cortex modulates corticospinal excitability. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 103, 142-152. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.03.001>
- Schnitzler, A. et Gross, J. (2005). Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nat Rev Neurosci*, 6(4), 285-96. <https://doi.org/10.1038/nrn1650>
- Schuhmann, T., Kemmerer, S. K., Duecker, F., Graaf, T. A. de, Oever, S. ten, Weerd, P. D. et Sack, A. T. (2019). Left parietal tACS at alpha frequency induces a shift of visuospatial attention. *PLOS ONE*, 14(11), e0217729. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217729>
- Schulz, H., Übelacker, T., Keil, J., Müller, N. et Weisz, N. (2014). Now I am Ready—Now I am not: The Influence of Pre-TMS Oscillations and Corticomuscular Coherence on Motor-Evoked Potentials. *Cerebral Cortex*, 24(7), 1708-1719. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht024>
- Schulz, R., Frey, B. M., Koch, P., Zimerman, M., Bonstrup, M., Feldheim, J., Timmermann, J. E., Schon, G., Cheng, B., Thomalla, G., Gerloff, C. et Hummel, F. C. (2015). Cortico-Cerebellar Structural Connectivity Is Related to Residual Motor Output in Chronic Stroke. *Cereb Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv251>
- Schutter, D. J. et Hortensius, R. (2011). Brain oscillations and frequency-dependent modulation of cortical excitability. *Brain Stimul*, 4(2), 97-103. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2010.07.002>

- Schutter, D. J. L. G. et Wischniewski, M. (2016). A meta-analytic study of exogenous oscillatory electric potentials in neuroenhancement. *Neuropsychologia*, 86, 110-118. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.04.011>
- Sehm, B., Kipping, J., Schafer, A., Villringer, A. et Ragert, P. (2013). A Comparison between Uni- and Bilateral tDCS Effects on Functional Connectivity of the Human Motor Cortex. *Front Hum Neurosci*, 7, 183. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00183>
- Seo, J.P. et Jang, S.H. (2013). Different characteristics of the corticospinal tract according to the cerebral origin: DTI study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 34(7), 1359-63. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3389>
- Shaw, J. C. (2003). *The Brain's alpha rhythms and the mind: a review of classical and modern studies of the alpha rhythm component of the electroencephalogram with commentaries on associated neuroscience and neuropsychology* (1st ed). Elsevier.
- Shin, H.-W. et Sohn, Y. H. (2011). Interhemispheric transfer of paired associative stimulation-induced plasticity in the human motor cortex. *NeuroReport*, 22(4), 166-170. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3283439511>
- Shpektor, A., Nazarova, M. et Feurra, M. (2017). Effects of Transcranial Alternating Current Stimulation on the Primary Motor Cortex by Online Combined Approach with Transcranial Magnetic Stimulation. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, (127). <https://doi.org/10.3791/55839>
- Siebner, H. R., Hartwigsen, G., Kassuba, T. et Rothwell, J. C. (2009). How does transcranial magnetic stimulation modify neuronal activity in the brain? Implications for studies of cognition. *Cortex*, 45(9), 1035-1042. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.02.007>
- Siegel, M., Donner, T. H. et Engel, A. K. (2012). Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions. *Nat Rev Neurosci*, 13(2), 121-34. <https://doi.org/10.1038/nrn3137>
- Silvanto, J., Cattaneo, Z., Battelli, L. et Pascual-Leone, A. (2008a). Baseline Cortical Excitability Determines Whether TMS Disrupts or Facilitates Behavior. *Journal of Neurophysiology*, 99(5), 2725-2730. <https://doi.org/10.1152/jn.01392.2007>

- Silvanto, J., Muggleton, N. et Walsh, V. (2008b). State-dependency in brain stimulation studies of perception and cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(12), 447-454. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.09.004>
- Simeoni, S., Hannah, R., Sato, D., Kawakami, M., Rothwell, J., Simeoni, S., Gigli, G. L., Sato, D. et Kawakami, M. (2016). Effects of Quadripulse Stimulation on Human Motor Cortex Excitability: A Replication Study. *Brain Stimul*, 9(1), 148-50. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.10.007>
- Song, S., Miller, K. D. et Abbott, L. F. (2000). Competitive Hebbian learning through spike-timing-dependent synaptic plasticity. *Nature Neuroscience*, 3(9), 919-926. <https://doi.org/10.1038/78829>
- Spitzer, B. et Haegens, S. (2017). Beyond the Status Quo: A Role for Beta Oscillations in Endogenous Content (Re)Activation. *eNeuro*, 4(4). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0170-17.2017>
- Stecher, H. I. et Herrmann, C. S. (2018). Absence of Alpha-tACS Aftereffects in Darkness Reveals Importance of Taking Derivations of Stimulation Frequency and Individual Alpha Variability Into Account. *Frontiers in Psychology*, 9, 984. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00984>
- Stecher, H. I., Notbohm, A., Kasten, F. H. et Herrmann, C. S. (2021). A Comparison of Closed Loop vs. Fixed Frequency tACS on Modulating Brain Oscillations and Visual Detection. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.661432>
- Stecher, H. I., Pollok, T. M., Strüber, D., Sobotka, F. et Herrmann, C. S. (2017). Ten Minutes of  $\alpha$ -tACS and Ambient Illumination Independently Modulate EEG  $\alpha$ -Power. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00257>
- Stefan, K., Kunesch, E., Cohen, L. G., Benecke, R. et Classen, J. (2000). Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain*, 123 Pt 3, 572-84.
- Stefanou, M. I., Desideri, D., Belardinelli, P., Zrenner, C. et Ziemann, U. (2018). Phase Synchronicity of mu-Rhythm Determines Efficacy of Interhemispheric Communication Between Human Motor Cortices. *J Neurosci*, 38(49), 10525-10534. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1470-18.2018>

- Steriade, M. (2001). Impact of network activities on neuronal properties in corticothalamic systems. *Journal of Neurophysiology*, 86(1), 1-39. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.1.1>
- Stickgold, R. (2005). Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, 437, 1272–1278. <https://doi.org/10.1038/nature04286>
- Strube, W., Bunse, T., Malchow, B. et Hasan, A. (2015). Efficacy and Interindividual Variability in Motor-Cortex Plasticity following Anodal tDCS and Paired-Associative Stimulation. *Neural Plasticity*, 2015, e530423. <https://doi.org/10.1155/2015/530423>
- Strube, W., Bunse, T., Nitsche, M. A., Nikolaeva, A., Palm, U., Padberg, F., Falkai, P. et Hasan, A. (2016). Bidirectional variability in motor cortex excitability modulation following 1 mA transcranial direct current stimulation in healthy participants. *Physiological Reports*, 4(15), e12884. <https://doi.org/10.14814/phy2.12884>
- 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. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00311>
- Strüber, D., Rach, S., Trautmann-Lengsfeld, S. A., Engel, A. K. et Herrmann, C. S. (2014). Antiphase 40 Hz Oscillatory Current Stimulation Affects Bistable Motion Perception. *Brain Topography*, 27(1), 158-171. <https://doi.org/10.1007/s10548-013-0294-x>
- Sugata, H., Yagi, K., Yazawa, S., Nagase, Y., Tsuruta, K., Ikeda, T., Matsushita, K., Hara, M., Kawakami, K. et Kawakami, K. (2018). Modulation of Motor Learning Capacity by Transcranial Alternating Current Stimulation. *Neuroscience*, 391, 131-139. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.09.013>
- Suppa, A., Huang, Y.-Z., Funke, K., Ridding, M. C., Cheeran, B., Di Lazzaro, V., Ziemann, U. et Rothwell, J. C. (2016). Ten Years of Theta Burst Stimulation in Humans: Established Knowledge, Unknowns and Prospects. *Brain Stimulation*, 9(3), 323-335. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.01.006>
- Suppa, A., Ortu, E., Zafar, N., Deriu, F., Paulus, W., Berardelli, A. et Rothwell, J. C. (2008). Theta burst stimulation induces after-effects on contralateral primary motor cortex excitability in humans. *The Journal of Physiology*, 586(18), 4489-4500. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.156596>

- Szurhaj, W., Derambure, P., Labyt, E., Cassim, F., Bourriez, J. L., Isnard, J., Guieu, J. D. et Mauguiere, F. (2003). Basic mechanisms of central rhythms reactivity to preparation and execution of a voluntary movement: a stereoelectroencephalographic study. *Clin Neurophysiol*, 114(1), 107-19.
- Tadel, F., Bock, E., Niso, G., Mosher, J. C., Cousineau, M., Pantazis, D., Leahy, R. M. et Baillet, S. (2019). MEG/EEG Group Analysis With Brainstorm. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 76. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00076>
- Takeuchi, N. et Izumi, S. (2012). Maladaptive plasticity for motor recovery after stroke: mechanisms and approaches. *Neural Plast*, 2012, 359728. <https://doi.org/10.1155/2012/359728>
- Tavakoli, A. V. et Yun, K. (2017). Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) Mechanisms and Protocols. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11, 214. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00214>
- Tazoe, T., Endoh, T., Kitamura, T. et Ogata, T. (2014). Polarity specific effects of transcranial direct current stimulation on interhemispheric inhibition. *PLoS One*, 9(12), e114244. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114244>
- Tazoe, T. et Perez, M. A. (2013). Speed-Dependent Contribution of Callosal Pathways to Ipsilateral Movements. *Journal of Neuroscience*, 33(41), 16178-16188. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2638-13.2013>
- Teo, F., Hoy, K., Daskalakis, Z. et Fitzgerald, P. (2011). Investigating the Role of Current Strength in tDCS Modulation of Working Memory Performance in Healthy Controls. *Frontiers in Psychiatry*, 2, 45. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2011.00045>
- Terao, Y. et Ugawa, Y. (2002). Basic mechanisms of TMS. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 19(4), 322-343. <https://doi.org/10.1097/00004691-200208000-00006>
- Thibaut, A., Simis, M., Battistella, L. R., Fanciullacci, C., Bertolucci, F., Huerta-Gutierrez, R., Chisari, C. et Fregni, F. (2017). Using Brain Oscillations and Corticospinal Excitability to Understand and Predict Post-Stroke Motor Function. *Front Neurol*, 8, 187. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00187>

- Thut, G., Bergmann, T. O., Frohlich, F., Soekadar, S. R., Brittain, J. S., Valero-Cabre, A., Sack, A. T., Miniussi, C., Antal, A., Siebner, H. R., Ziemann, U. et Herrmann, C. S. (2017). Guiding transcranial brain stimulation by EEG/MEG to interact with ongoing brain activity and associated functions: A position paper. *Clin Neurophysiol*, 128(5), 843-857. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.01.003>
- Thut, G. et Miniussi, C. (2009). New insights into rhythmic brain activity from TMS-EEG studies. *Trends Cogn Sci*, 13(4), 182-9. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.01.004>
- Thut, G., Miniussi, C. et Gross, J. (2012). The functional importance of rhythmic activity in the brain. *Current Biology: CB*, 22(16), R658-663. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.06.061>
- Thut, G. et Pascual-Leone, A. (2010). A review of combined TMS-EEG studies to characterize lasting effects of repetitive TMS and assess their usefulness in cognitive and clinical neuroscience. *Brain Topogr*, 22(4), 219-32. <https://doi.org/10.1007/s10548-009-0115-4>
- 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. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00170>
- Traub, R. D., Bibbig, A., LeBeau, F. E., Buhl, E. H. et Whittington, M. A. (2004). Cellular mechanisms of neuronal population oscillations in the hippocampus in vitro. *Annu Rev Neurosci*, 27, 247-78. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144303>
- Tremblay, S., Lafleur, L. P., Proulx, S., Beaulieu, V., Latulipe-Loiselle, A., Doyon, J., Marjanska, M. et Theoret, H. (2016). The effects of bi-hemispheric M1-M1 transcranial direct current stimulation on primary motor cortex neurophysiology and metabolite concentration. *Restor Neurol Neurosci*, 34(4), 587-602. <https://doi.org/10.3233/RNN-150569>
- Tremblay, S., Rogasch, N. C., Premoli, I., Blumberger, D. M., Casarotto, S., Chen, R., Di Lazzaro, V., Farzan, F., Ferrarelli, F., Fitzgerald, P. B., Hui, J., Ilmoniemi, R. J., Kimiskidis, V. K., Kugiumtzis, D., Lioumis, P., Pascual-Leone, A., Pellicciari, M. C., Rajji, T., Thut, G., ... Daskalakis, Z. J. (2019). Clinical utility and prospective of TMS-EEG. *Clin Neurophysiol*, 130(5), 802-844. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.01.001>

- Tuladhar, A. M., ter Huurne, N., Schoffelen, J.-M., Maris, E., Oostenveld, R. et Jensen, O. (2007). Parieto-occipital sources account for the increase in alpha activity with working memory load. *Human Brain Mapping, 28*(8), 785-792. <https://doi.org/10.1002/hbm.20306>
- Ugawa, Y., Day, B. L., Rothwell, J. C., Thompson, P. D., Merton, P. A. et Marsden, C. D. (1991). Modulation of motor cortical excitability by electrical stimulation over the cerebellum in man. *The Journal of Physiology, 441*(1), 57-72. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1991.sp018738>
- Ugawa, Y., Uesaka, Y., Terao, Y., Hanajima, R. et Kanazawa, I. (1995). Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. *Ann Neurol, 37*(6), 703-13. <https://doi.org/10.1002/ana.410370603>
- Uhlhaas, P. J., Roux, F., Rodriguez, E., Rotarska-Jagiela, A. et Singer, W. (2010). Neural synchrony and the development of cortical networks. *Trends Cogn Sci, 14*(2), 72-80. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.12.002>
- Uhlhaas, P. J. et Singer, W. (2006). Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron, 52*(1), 155-68. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.020>
- Valero-Cabré, A., Pascual-Leone, A. et Coubard, O. A. (2011). [Transcranial magnetic stimulation (TMS) in basic and clinical neuroscience research]. *Revue Neurologique, 167*(4), 291-316. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2010.10.013>
- van Schouwenburg, M. R., Sörensen, L. K. A., de Klerk, R., Reteig, L. C. et Slagter, H. A. (2018). No Differential Effects of Two Different Alpha-Band Electrical Stimulation Protocols Over Fronto-Parietal Regions on Spatial Attention. *Frontiers in Neuroscience, 12*, 433. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00433>
- Varela, F., Lachaux, J.-P., Rodriguez, E. et Martinerie, J. (2001). The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nature Reviews Neuroscience, 2*(4), 229-239. <https://doi.org/10.1038/35067550>
- Veniero, D., Benwell, C. S. Y., Ahrens, M. M. et Thut, G. (2017). Inconsistent Effects of Parietal  $\alpha$ -tACS on Pseudoneglect across Two Experiments: A Failed Internal Replication. *Frontiers in Psychology, 8*, 952. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00952>

- Veniero, D., Vossen, A., Gross, J. et Thut, G. (2015). Lasting EEG/MEG Aftereffects of Rhythmic Transcranial Brain Stimulation: Level of Control Over Oscillatory Network Activity. *Front Cell Neurosci*, 9, 477. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00477>
- Vines, B. W., Cerruti, C. et Schlaug, G. (2008). Dual-hemisphere tDCS facilitates greater improvements for healthy subjects' non-dominant hand compared to uni-hemisphere stimulation. *BMC Neuroscience*, 9, 103. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-9-103>
- Violante, I. R., Li, L. M., Carmichael, D. W., Lorenz, R., Leech, R., Hampshire, A., Rothwell, J. C. et Sharp, D. J. (2017). Externally induced frontoparietal synchronization modulates network dynamics and enhances working memory performance. *eLife*, 6, e22001. <https://doi.org/10.7554/eLife.22001>
- Voroslakos, M., Takeuchi, Y., Brinyiczki, K., Zombori, T., Oliva, A., Fernandez-Ruiz, A., Kozak, G., Kincses, Z. T., Ivanyi, B., Buzsaki, G. et Berenyi, A. (2018). Direct effects of transcranial electric stimulation on brain circuits in rats and humans. *Nat Commun*, 9(1), 483. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-02928-3>
- Vossen, A., Gross, J. et Thut, G. (2015). Alpha Power Increase After Transcranial Alternating Current Stimulation at Alpha Frequency (alpha-tACS) Reflects Plastic Changes Rather Than Entrainment. *Brain Stimul*, 8(3), 499-508. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.12.004>
- Vossen, A. Y. (2017). *Modulation of neural oscillations and associated behaviour by transcranial Alternating Current Stimulation (tACS)*. University of Glasgow.
- Voskuhl, J., Huster, R. J. et Herrmann, C. S. (2015). Increase in short-term memory capacity induced by down-regulating individual theta frequency via transcranial alternating current stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 257. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00257>
- 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, 211. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00211>
- Wach, C., Krause, V., Moliadze, V., Paulus, W., Schnitzler, A. et Pollok, B. (2013a). Effects of 10 Hz and 20 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) on motor functions and



- motor cortical excitability. *Behav Brain Res*, 241, 1-6.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.11.038>
- Wach, C., Krause, V., Moliadze, V., Paulus, W., Schnitzler, A. et Pollok, B. (2013b). The effect of 10 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) on corticomuscular coherence. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 511. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00511>
- Wahl, M., Lauterbach-Soon, B., Hattingen, E., Jung, P., Singer, O., Volz, S., Klein, J. C., Steinmetz, H. et Ziemann, U. (2007). Human motor corpus callosum: topography, somatotopy, and link between microstructure and function. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(45), 12132-12138. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2320-07.2007>
- Wahl, M. et Ziemann, U. (2008). The human motor corpus callosum. *Reviews in the Neurosciences*, 19(6), 451-466. <https://doi.org/10.1515/revneuro.2008.19.6.451>
- Waldhauser, G. T., Johansson, M. et Hanslmayr, S. (2012). Alpha/Beta Oscillations Indicate Inhibition of Interfering Visual Memories. *Journal of Neuroscience*, 32(6), 1953-1961. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4201-11.2012>
- Walker, M.P., Stickgold, R. (2005). It's practice, with sleep, that makes perfect: implications of sleep-dependent learning and plasticity for skill performance. *Clin Sports Med*, 24(2), 301–17. <https://doi:10.1016/j.csm.2004.11.002>
- Wang, X. J. (2010). Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. *Physiol Rev*, 90(3), 1195-268. <https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2008>
- Wassermann, E. M. et Grafman, J. (2005). Recharging cognition with DC brain polarization. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(11), 503-505. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.09.001>
- Weinrich, C. A., Brittain, J.-S., Nowak, M., Salimi-Khorshidi, R., Brown, P. et Stagg, C. J. (2017). Modulation of Long-Range Connectivity Patterns via Frequency-Specific Stimulation of Human Cortex. *Current Biology: CB*, 27(19), 3061-3068.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.08.075>
- Weiss, S. et Mueller, H. M. (2012). « Too Many betas do not Spoil the Broth »: The Role of Beta Brain Oscillations in Language Processing. *Frontiers in Psychology*, 3, 201. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00201>

- Wiethoff, S., Hamada, M. et Rothwell, J. C. (2014). Variability in Response to Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex. *Brain Stimulation*, 7(3), 468-475. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.02.003>
- Williams, J. A., Pascual-Leone, A. et Fregni, F. (2010). Interhemispheric Modulation Induced by Cortical Stimulation and Motor Training. *Physical Therapy*, 90(3), 398-410. <https://doi.org/10.2522/ptj.20090075>
- Wischnewski, M., Engelhardt, M., Salehinejad, M. A., Schutter, D., Kuo, M. F. et Nitsche, M. A. (2018). NMDA Receptor-Mediated Motor Cortex Plasticity After 20 Hz Transcranial Alternating Current Stimulation. *Cereb Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy160>
- Wischnewski, M., Joergensen, M. L., Compen, B. et Schutter, D. J. L. G. (2020). Frontal Beta Transcranial Alternating Current Stimulation Improves Reversal Learning. *Cerebral Cortex*, 30(5), 3286-3295. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz309>
- Wischnewski, M. et Schutter, D. J. L. G. (2017). After-effects of transcranial alternating current stimulation on evoked delta and theta power. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 128(11), 2227-2232. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.08.029>
- Wischnewski, M., Schutter, D. J. L. G. et Nitsche, M. A. (2019). Effects of beta-tACS on corticospinal excitability: A meta-analysis. *Brain Stimulation*, 12(6), 1381-1389. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.07.023>
- Wischnewski, M., Zerr, P. et Schutter, D. J. L. G. (2016). Effects of Theta Transcranial Alternating Current Stimulation Over the Frontal Cortex on Reversal Learning. *Brain Stimulation*, 9(5), 705-711. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.04.011>
- Wittenberg, M. A., Morr, M., Schnitzler, A. et Lange, J. (2019). 10 Hz tACS Over Somatosensory Cortex Does Not Modulate Supra-Threshold Tactile Temporal Discrimination in Humans. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 311. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00311>
- Womelsdorf, T., Schoffelen, J. M., Oostenveld, R., Singer, W., Desimone, R., Engel, A. K. et Fries, P. (2007a). Modulation of neuronal interactions through neuronal synchronization. *Science*, 316(5831), 1609-12. <https://doi.org/10.1126/science.1139597>

- Womelsdorf, T., Schoffelen, J.-M., Oostenveld, R., Singer, W., Desimone, R., Engel, A. K. et Fries, P. (2007b). Modulation of Neuronal Interactions Through Neuronal Synchronization. *Science*, 316(5831), 1609-1612. <https://doi.org/10.1126/science.1139597>
- Woods, A. J., Antal, A., Bikson, M., Boggio, P. S., Brunoni, A. R., Celnik, P., Cohen, L. G., Fregni, F., Herrmann, C. S., Kappenman, E. S., Knotkova, H., Liebetanz, D., Miniussi, C., Miranda, P. C., Paulus, W., Priori, A., Reato, D., Stagg, C., Wenderoth, N. et Nitsche, M. A. (2016). A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clinical Neurophysiology*, 127(2), 1031-1048. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.012>
- Wu, L., Liu, T. et Wang, J. (2021). Improving the Effect of Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS): A Systematic Review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 0. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.652393>
- 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013766>
- Zaghi, S., Acar, M., Hultgren, B., Boggio, P. S. et Fregni, F. (2010a). Noninvasive brain stimulation with low-intensity electrical currents: putative mechanisms of action for direct and alternating current stimulation. *Neuroscientist*, 16(3), 285-307. <https://doi.org/10.1177/1073858409336227>
- Zaghi, S., de Freitas Rezende, L., de Oliveira, L. M., El-Nazer, R., Menning, S., Tadini, L. et Fregni, F. (2010b). Inhibition of motor cortex excitability with 15Hz transcranial alternating current stimulation (tACS). *Neurosci Lett*, 479(3), 211-4. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.05.060>
- Zarkowski, P., Shin, C. J., Dang, T., Russo, J. et Avery, D. (2006). EEG and the Variance of Motor Evoked Potential Amplitude. *Clinical EEG and Neuroscience*, 37(3), 247-251. <https://doi.org/10.1177/155005940603700316>
- Zauner, A., Fellinger, R., Gross, J., Hanslmayr, S., Shapiro, K., Gruber, W., Müller, S. et Klimesch, W. (2012). Alpha entrainment is responsible for the attentional blink phenomenon. *NeuroImage*, 63(2), 674-686. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.075>

- Ziemann, U., Reis, J., Schwenkreis, P., Rosanova, M., Strafella, A., Badawy, R. et Muller-Dahlhaus, F. (2014). TMS and drugs revisited 2014. *Clin Neurophysiol.* <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.08.028>
- Ziemann, U., Rothwell, J. C. et Ridding, M. C. (1996). Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 496(3), 873-881. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1996.sp021734>
- Zittel, S., Heinbokel, C., van der Vegt, J. P., Niessen, E., Buhmann, C., Gerloff, C., Siebner, H. R., Munchau, A. et Baumer, T. (2015). Effects of dopaminergic treatment on functional cortico-cortical connectivity in Parkinson's disease. *Exp Brain Res*, 233(1), 329-37. <https://doi.org/10.1007/s00221-014-4115-6>
- Zrenner, C., Belardinelli, P., Müller-Dahlhaus, F. et Ziemann, U. (2016). Closed-Loop Neuroscience and Non-Invasive Brain Stimulation: A Tale of Two Loops. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00092>

## **Annexe**

### **Stimuler les routes du cerveau**

## **Stimuler les routes du cerveau**

Louis-Philippe Lafleur <sup>1</sup>, Mathilde Rochette-Braun <sup>2</sup>, Gabrielle Klees-Themens <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Département de psychologie, Université de Montréal

<sup>2</sup> Département de psychologie, Université du Québec à Montréal

### **Programme**

Doctorate en psychologie

#### **Sujet de recherche MRB**

L'acquisition de la syntaxe chez l'enfant

#### **Sujet de recherche LPL**

Neuromodulation du cortex moteur par la stimulation électrique à courant alternatif

#### **Sujet de recherche GKT**

Prédiction des effets neurophysiologiques de la stimulation électrique à courant direct à l'aide de la neuro-imagerie

Article publié dans *Revue Dire*, 2020, 29(2), 24-29.

## **Stimuler les routes du cerveau**

**Avec les avancées des trente dernières années, les techniques de neurostimulation transcrânienne permettent maintenant de moduler les connexions entre les cellules du cerveau, les « neurones », dans le but d’influencer leur fonctionnement et de développer des interventions cliniques. Ainsi, certaines techniques de neurostimulation ont frayé leur chemin en tant que traitements reconnus dans diverses problématiques neurologiques et de santé mentale. Par exemple, à la clinique de neuromodulation psychiatrique du Centre hospitalier de l’Université de Montréal, les patients souffrant notamment de dépression réfractaire aux traitements habituels peuvent recevoir un traitement par stimulation magnétique qui produit des effets bénéfiques sur les symptômes. Tour d’horizon théorique et pratique de certaines de ces techniques de neurostimulation.**

La séance d’électrochocs subie par Jack Nicholson dans *Vol au-dessus d’un nid de coucou* (1975) a résolument marqué l’imaginaire collectif. Tout comme les autres patients de l’institut psychiatrique du film, le personnage de Nicholson est forcé de subir un tel traitement à titre de punition. Si, aujourd’hui, les électrochocs servent toujours à traiter la dépression, contrairement à ce que montre le film, les patients qui en reçoivent sont consentants et sous anesthésie lors de la stimulation. Dans certains cas où les médicaments ne procurent aucune amélioration de la maladie, les électrochocs peuvent agir plus rapidement et être mieux tolérés que les effets secondaires des antidépresseurs. Cette technique non invasive produit donc des effets comparables à ceux des antidépresseurs et permet à terme une diminution marquée des symptômes de dépression chez les patients.

En plus des électrochocs, d’autres types de neurostimulation offrent la possibilité de traiter la dépression majeure persistante quand les traitements médicamenteux et psychothérapeutiques sont infructueux<sup>1</sup>. La stimulation magnétique transcrânienne répétée (SMTr) fait partie de ces approches. Cette stimulation magnétique non douloureuse ne nécessite aucune anesthésie et a peu d’effets secondaires. Elle consiste en un champ magnétique qui passe à travers le crâne et modifie les connexions ciblées. Chaque décharge magnétique s’effectue rapidement à intervalles réguliers, un peu comme le pic-bois qui frappe à répétition sur un arbre.

Dans le cas de la dépression, cette méthode a démontré de façon efficace qu'elle pouvait réanimer des régions sous-activées du cerveau et améliorer la communication entre les neurones<sup>2</sup>.

## Le langage des neurones

Les neurones sont des cellules excitables qui peuvent répondre à différents stimuli en changeant le potentiel électrique de leur membrane. Tous les effets produits sur les neurones de la **matière grise\*** du cerveau à la suite de la neurostimulation sont possibles uniquement grâce à ce caractère excitable. Au sein d'un neurone, la transmission d'informations s'effectue sous la forme de signaux électriques qui se propagent à travers les prolongements du neurone. Celui-ci reçoit et transmet également des stimuli aux points de contact qu'il partage avec d'autres neurones. Ces messages transmis sont des **neurotransmetteurs\***, qui agissent un peu comme le passage d'un témoin lors d'une course à relais. Le fonctionnement du cerveau humain se caractérise essentiellement par toutes ces activations et ces échanges.

Ce réseau de communication s'est un peu développé à la manière du système routier de l'île de Montréal : la personne qui y circule peut emprunter des petites rues au sein d'un même quartier, puis des boulevards reliant les quartiers entre eux, et finalement traverser un pont pour rejoindre une rive adjacente. Ces connexions interagissent par des jeux d'excitation et d'inhibition, un peu comme si elles étaient contrôlées par un interrupteur électrique, selon la direction et la force du message reçu. Comme les routes terrestres, elles se répartissent en plusieurs niveaux : celui des petites rues de quartier correspond au simple neurone avec ses connexions voisines, puis les échanges se font également à travers les longs filaments de la **matière blanche\***, soit par des connexions entre des populations neuronales de proximité, en passant d'un quartier à l'autre, soit entre des zones éloignées du cerveau, en utilisant le pont reliant les deux hémisphères cérébraux. Les différentes techniques de neuromodulation tentent d'agir au niveau de ces connexions neuronales, déjà modifiées par le vieillissement normal, les nouveaux apprentissages, les produits pharmacologiques ou les atteintes neuronales.



## L'invasion du cerveau

Les interventions cliniques requièrent parfois d'aller modifier des connexions au centre du cerveau plutôt qu'à sa périphérie. À l'Hôpital neurologique de Montréal, un traitement par stimulation électrique invasif nécessite une intervention chirurgicale. Cette intervention, communément appelée **Deep Brain Stimulation\***, consiste en l'implantation permanente d'électrodes dans les structures profondes du cerveau. Pour les patients ayant une atteinte neurologique comme la maladie de Parkinson, cette opération donne parfois d'excellents résultats et peut mener à une amélioration fonctionnelle majeure sur certains symptômes comme les tremblements et la rigidité musculaire<sup>3</sup>.

De façon plus spectaculaire, en 2005, Matthew Nagle, atteint d'une tétraplégie, a été le premier humain à pouvoir contrôler une main artificielle grâce à des électrodes implantées dans son cerveau et reliées à un ordinateur<sup>4</sup>. Les recherches antérieures et actuelles en neurostimulation et sur l'implantation d'électrodes ont permis de cartographier le cerveau, de comprendre son activité et ses connexions et, ultimement, d'extraire et de transposer cette activité électrique en interface humain-ordinateur, ce qui a pu mener au développement d'une activité motrice robotisée. Cette technique est loin d'être en mesure de permettre de recharger les cellulaires ou de lire dans les pensées des gens, mais cette fusion entre l'homme et la technologie génère presque autant d'espoir chez les patients qu'elle soulève, d'un autre côté, de questionnements éthiques.

## Le neurone à l'étude

Pour que les différents types de neuromodulation, électrique ou magnétique, atteignent l'étape de traitement thérapeutique dans les domaines tant psychiatriques que neurologiques, elles font l'objet de nombreuses recherches fondamentales permettant d'acquérir de nouvelles connaissances. Les stimulations électriques transcrâniennes à faible intensité font partie de ces recherches. Contrairement aux électrochocs, elles ne nécessitent aucune anesthésie et ne produisent qu'un léger picotement à la surface de la peau. Ces techniques consistent en un faible courant électrique, courant direct ou courant alternatif, qui se propage entre deux électrodes

placées sur le cuir chevelu et qui agissent un peu comme une pile composée d'une borne négative et d'une borne positive.

L'une de ces stimulations électriques, la stimulation électrique transcrânienne à courant direct (SEtCD), a été l'une des premières techniques de stimulation à être développée. Au tournant des années 2000, les méthodes et les connaissances sur les effets neuronaux liées à cette stimulation ont été améliorées<sup>5</sup>. Par exemple, les chercheurs dans ce domaine avaient fréquemment observé que l'électrode négative avait tendance à augmenter l'efficacité des connexions des neurones, alors que l'électrode positive réduisait cette activité<sup>6</sup>. De plus, avec des électrodes placées à différents endroits sur le crâne, les recherches ont montré que la technique pouvait non seulement modifier les connexions neuronales voisines, mais également moduler la communication neuronale de zones éloignées du cerveau. Ce constat a mené à de nombreuses études sur les atteintes neurologiques pouvant conduire à un changement de connexions entre différentes régions cérébrales.

## **Les rivalités du cerveau**

L'accident vasculaire cérébral (AVC) fait partie de ces pathologies qui ont fait l'objet d'un intérêt particulier en recherche. En effet, la bonne communication entre les deux hémisphères peut être rompue à la suite d'un AVC, ce qui peut mener à des déséquilibres sur les plans du langage, de l'attention et des fonctions motrices. Sur le plan moteur, la saine et naturelle rivalité entre les deux hémisphères permet notamment les mouvements complexes et asymétriques, comme jouer du piano<sup>7</sup>. Cette rivalité est un peu comme un duel sans fin de souque à la corde : chaque région motrice tire la corde de son côté, mais de façon équilibrée. Ce phénomène s'exprime très bien chez les bébés, dont le cerveau en développement n'a pas encore complété ces interactions et qui effectue difficilement les mouvements unilatéraux ou asymétriques bien coordonnés.

Chez les patients victimes d'un AVC, cet équilibre naturel peut également être compromis, ce qui peut nuire au rétablissement. La région motrice épargnée vient alors compenser la région motrice opposée endommagée et tire soudainement davantage la corde de son côté, avec pour résultat que les deux régions se retrouvent en concurrence malsaine<sup>8</sup>. Dans les premières

semaines suivant l'accident, cet ajustement peut être bénéfique et contribuer au rétablissement moteur. Par contre, ce phénomène peut devenir inadapté s'il persiste de façon chronique, au-delà de six mois, et être alors associé à un moins bon pronostic.

En 2005, des chercheurs de l'Université Harvard ont utilisé la SEtCD sur des patients ayant subi un AVC<sup>9</sup>. Ils ont montré qu'une diminution de l'activité de la région motrice épargnée ou une excitation de la région motrice endommagée rétablissent l'équilibre entre les deux régions et qu'une amélioration des performances motrices des patients était alors observée. Les techniques de stimulation électrique semblaient donc avoir la capacité de diminuer temporairement l'activité de la région rivale épargnée et d'activer la région touchée afin de favoriser le rétablissement à la suite d'un AVC<sup>10</sup>.

## **Des neurones synchronisés**

Une équipe de chercheurs de l'Université de Montréal dirigée par le professeur Hugo Théoret a récemment tenté de modifier les connexions entre les deux hémisphères du cerveau à l'aide d'une autre technique de stimulation électrique : la stimulation électrique transcrânienne par courant alternatif (SEtCA)<sup>11</sup>. L'étude a permis de modifier les connexions voisines entre les neurones de chaque région motrice, mais n'a cependant pas permis de changer le pont de connexions qui relie les régions motrices. Cette méthode ne serait donc pas pour l'instant une avenue dans le rétablissement des déséquilibres observés à la suite d'un AVC.

L'aspect prometteur de cette technique développée depuis une dizaine d'années réside dans le fait que le courant alternatif génère des oscillations qui sont déjà naturellement présentes dans le cerveau<sup>12</sup>. En générant ces oscillations électriques, la SEtCA modifie l'activité rythmique des neurones, qui se mettent à s'activer de façon simultanée au rythme de la stimulation, un peu comme les membres d'une équipe de nage synchronisée en action. Cibler certaines ondes de stimulation pourrait ainsi permettre de viser des connexions et des régions cérébrales précises dans le but ultime d'en améliorer ou d'en rétablir le fonctionnement<sup>13</sup>. Or, l'étude de Théoret nécessitera d'approfondir la recherche sur le rôle des ondes spécifiques aux régions motrices comme angle d'attaque dans le rétablissement des connexions après un AVC.

Bien qu'à ce jour aucune recherche neuromodulatoire liée aux AVC n'ait pu conduire à un traitement clinique reconnu, la stimulation magnétique exposée précédemment a mené à des résultats encourageants pour les patients ayant subi des dommages cérébraux à la suite d'un AVC. Elle a montré de façon persistante qu'elle pouvait bénéficier à la région endommagée et permettre une amélioration de l'équilibre cérébral. Chez certains patients, le déséquilibre peut se trouver non pas sur le plan moteur, mais sur celui de l'attention portée au champ de vision. Dans ces cas, l'atteinte au cerveau fait en sorte que la moitié gauche du champ de vision n'est plus accessible, et le patient n'y porte plus attention, comme si l'œil gauche était couvert en permanence.

Dans le cadre d'une étude, les séances de stimulation magnétique ont permis aux patients ainsi atteints de rétablir les forces hémisphériques et de retrouver la capacité de porter attention au champ de vision en entier<sup>14</sup>. Déjà utilisée comme traitement dans le domaine psychiatrique pour les personnes souffrant de dépression persistante ou de trouble obsessionnel compulsif, la SMTr montre aussi un potentiel intéressant dans le domaine neurologique, et les recherches sur cette technique pourraient à court terme permettre le développement de traitements cliniques efficaces.

## **Un effet réel**

Bien que certains résultats liés aux stimulations électriques transcrâniennes à faible intensité montrent des effets prometteurs, ces derniers sont parfois contradictoires, avec des mécanismes bien souvent mécompris<sup>15</sup>. Ces techniques de stimulation électrique ne constituent donc pas actuellement un traitement éprouvé cliniquement. En revanche, des techniques de neurostimulation comme l'électrochoc, le *Deep Brain Stimulation* ou la SMTr permettent à l'heure actuelle de traiter des patients aux prises avec diverses problématiques psychiatriques et neurologiques. Rappelons que ces réussites sont le fruit de longues recherches, parfois infructueuses ou qui ont parfois frôlé la science-fiction, mais qui ont permis de mieux comprendre les routes du cerveau. Bien au-delà des simples effets neurophysiologiques observés en laboratoire, la reconnaissance de ces méthodes utilisées en clinique passe nécessairement par un effet fonctionnel réel dans la vie des patients. Que ce soit dans les interactions altérées après un

AVC ou dans le champ de la santé mentale, les perspectives de développement de la neurostimulation sont aussi vastes que les secrets du cerveau.

## **Lexique :**

**Matière grise :** comprend entre autres la couche externe du cerveau, un peu comme la peau d'une orange, où se situent les neurones ; elle se retrouve également dans des régions plus profondes du cerveau ainsi qu'au centre de la moelle épinière.

**Neurotransmetteur :** molécule chimique qui agit comme un traversier entre les neurones et permet la transmission de l'influx nerveux.

**Matière blanche :** contient les fibres nerveuses qui connectent les neurones entre eux et représente la structure interne du cerveau (la chair de l'orange) ; elle se situe aussi dans la moelle épinière.

**Deep Brain Stimulation** ou « stimulation cérébrale profonde » : méthode de stimulation invasive qui nécessite une intervention chirurgicale pour implanter des électrodes dans les structures profondes du cerveau ; ces électrodes sont connectées à un boîtier placé sous la peau qui recouvre le crâne et qui délivre un léger courant électrique pour stimuler la région.

## **Références**

<sup>1</sup> Berlim, M. T., Van den Eynde, F. et Daskalakis, Z. J. (2013). A systematic review and meta-analysis on the efficacy and acceptability of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression. *Psychological medicine*, 43(11), 2245-2254.

<sup>2</sup> Peng, Z., Zhou, C., Xue, S., Bai, J., Yu, S., Li, X., Huaning, W. et Tan, Q. (2018). Mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation for depression. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 30(2), 84-92.

<sup>3</sup> Benabid, A. L. (2003). Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurobiology*, 13(6), 696-706.

<sup>4</sup> Hochberg, L. R., Serruya, M. D., Friehs, G. M., Mukand, J. A., Saleh, M., Caplan, A. H., Branner, A., Chen, D., Penn, R. D. et Donoghue, J.P. (2006). Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature*, 442, 164-171.

<sup>5</sup> 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, 633-639.

<sup>6</sup> Horvath, J. C., Forte, J. D. et Carter, O. (2015). Evidence that transcranial direct current stimulation (tDCS) generates little-to-no reliable neurophysiologic effect beyond MEP amplitude modulation in healthy human subjects: A systematic review. *Neuropsychologia*, 66, 213-236.

<sup>7</sup> Cincotta, M., Borgheresi, A., Balestrieri, F., Giovannelli, F., Rossi, S., Ragazzoni, A., Zaccara, G. et Ziemann, U. (2004). Involvement of the human dorsal premotor cortex in unimanual motor control: An interference approach using transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience Letters*, 367(2), 189-193.

<sup>8</sup> Murase, N., Duque, J., Mazzocchio, R. et Cohen, L. G. (2004). Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Annals of Neurology*, 55(3), 400-409.

<sup>9</sup> Fregni, F., Boggio, P. S., Mansur, C. G., Wagner, T., Ferreira, M.J., Lima, M.C., Rigonatti, S. P., Marcolin, M. A., Nitsche, M. A. et Pascual-Leone, A. (2005). Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport*, 16(14), 1551-1555.

<sup>10</sup> Lüdemann-Podubecká, J., Bösl, K., Rothardt, S., Verheyden, G. et Nowak, D. A. (2014). Transcranial direct current stimulation for motor recovery of upper limb function after stroke. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 47, 245-259.

<sup>11</sup> Lafleur, L.-P., Klees-Themens, G., Chouinard-Leclaire, C., Larochelle-Brunet, F., Tremblay, S., Lepage, J.-F. et Théoret, H. (2019). Neurophysiological aftereffects of 10 Hz and 20 Hz transcranial alternating current stimulation over bilateral sensorimotor area. *Brain Research*, 1727.

<sup>12</sup> 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.

<sup>13</sup> Frohlich, F. et McCormick, D. A. (2010). Endogenous electric fields may guide neocortical network activity. *Neuron*, 67(1), 129-143.

<sup>14</sup> Brighina, F., Bisiach, E., Oliveri, M., Piazza, A., La Bua, V., Daniele, O. et Fierro, B. (2003). 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere ameliorates contralesional visuospatial neglect in humans. *Neuroscience Letters*, 336(2), 131-133.

<sup>15</sup> Marquez, J., van Vliet, P., McElduff, P., Lagopoulos, J. et Parsons, M. (2015). Transcranial direct current stimulation (tDCS): does it have merit in stroke rehabilitation? A systematic review. *International Journal of Stroke*, 10(3): 306-316.