

Modulation neuronaler Oszillationen durch transkranielle Wechselstromstimulation und deren Einfluss auf die Somatosensorik

Der Fakultät für Biowissenschaften, Pharmazie und Psychologie
der Universität Leipzig
eingereichte

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades

DOCTOR RERUM NATURALIUM
(Dr. rer. nat.)

Vorgelegt

von Diplom Psychologe Christopher Gundlach
geboren am 27.10.1984 in Neustrelitz

Leipzig, 25. Oktober 2016

Danksagung

Allen voran möchte ich meinem Betreuer Prof. Dr. Arno Villringer für die kontinuierliche Unterstützung, das Vertrauen und die vielen produktiven Diskussionen danken, die, die hier vorgestellte Arbeit erst ermöglicht haben. Daneben möchte ich Dr. Bernhard Sehm danken für die zahllosen Diskussionen der Designs, Resultate, Interpretationen und nächsten Schritte und der als begleitender Arzt insbesondere auch während der Durchführung der einzelnen Experimente eine unersetzliche Hilfe war. Prof. Dr. Matthias Müller hat mir mit vielen konstruktiven Kommentaren und Diskussionen zu theoretischen und planerischen Aspekten der Arbeit sehr geholfen.

Daneben danke ich den vielen Doktoranden und Wissenschaftlern der Abteilung Neurologie des Max Planck Instituts, insbesondere Till Nierhaus, Norman Forschack, Maïke Hoff, Elisabeth Kaminski, Lina Schaare, Christopher Steele, Patrick Ragert, Dominique Goltz, Sabrina Thiel, Burkhard Pleger und Marco Taubert, für die zahlreichen Diskussionen.

Auch möchte ich Cornelia Ketscher und Birgit Mittag für die reibungslose und sehr hilfreiche organisatorische Betreuung danken. Ein großer Dank gebührt auch Sylvia Stasch für die unermessliche Unterstützung bei der Probandenakquise und der Durchführung der Studien.

Die Arbeit wurde am Max Planck Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften durchgeführt und wäre nicht möglich gewesen ohne die finanzielle Förderung durch die Max Planck Gesellschaft

Zu guter Letzt, ewige Dankbarkeit an Anja Schreiber, die mich während der ganzen Zeit dieser Dissertation in allem was ich tat, vollstens unterstützt hat.

Bibliografische Informationen

Gundlach, Christopher

Modulation neuronaler Oszillationen durch transkranielle Wechselstromstimulation und deren Einfluss auf die Somatosensorik

Fakultät für Biowissenschaften, Pharmazie und Psychologie, Universität Leipzig

Dissertation

133 Seiten, 347 Quellen, 25 Grafiken, 3 Tabellen

Können Funktionen des somatosensorischen Systems durch transkranielle Wechselstromstimulation (engl. „transcranial alternating current stimulation“, tACS) im alpha-Band moduliert werden und welche Aussagen lassen sich daraus über die Rolle neuronaler mu-alpha-Oszillationen für die Informationsverarbeitung im somatosensorischen System treffen? Zur Beantwortung dieser Fragen wurde in einer Reihe von Experimenten der Einfluss eines identischen tACS-Protokolls auf unterschiedlich operationalisierte Ebenen somatosensorischer Funktionen untersucht. In einem ersten Schritt wurde getestet, inwiefern tACS, appliziert über somatosensorischen Arealen Einfluss auf die Amplitude mit dem Elektroenzephalogramm (EEG) gemessener somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen haben kann. TACS appliziert mit der individuellen mu-alpha Frequenz (mu-tACS) modulierte die Amplitude dieser Oszillationen über das Ende der Stimulation hinaus, wobei die Richtung vom Kontext der spezifischen Stimulation abhängt. In einem nächsten Schritt wurde untersucht, ob modulierte mu-alpha Wellen, entsprechend der mechanistischen inhibitorischen Sicht der alpha-Oszillationen, die somatosensorische Wahrnehmung modulieren können. In einer kontinuierlichen Detektionsaufgabe zeigte sich, dass mu-tACS zu keiner tonischen jedoch einer phasischen Modulation der Wahrnehmungsschwelle führte. Durch tACS synchronisierte mu-alpha Oszillationen scheinen damit Phasen der verbesserten und der reduzierten Wahrnehmung zu erzeugen. Mithilfe von Ruhe-Messungen im funktionellen Magnetresonanztomographen wurde anschließend untersucht, ob der Informationsfluss auf Netzwerkebene durch mu-tACS moduliert werden kann. Es fand sich eine Reduktion der funktionellen Konnektivität des stimulierten linken primären somatosensorischen Kortex während der tACS-Applikation. Die Ergebnisse belegen den möglichen Nutzen von tACS zur aktiven Modulation somatosensorischer Funktionen z.B. als methodischer Zugang in der Grundlagenforschung oder auch potentiell für therapeutische und rehabilitative Zwecke oder. Weiter fanden sich Belege für die inhibitorische Funktion neuronaler mu-alpha-Oszillationen für die somatosensorische Informationsverarbeitung.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	vi
1 Einleitung.....	8
1.1 Allgemeine Einleitung.....	8
1.2 Die Rolle neuronaler alpha-Oszillationen für die Informationsverarbeitung im Gehirn 12	
1.3 Die Rolle neuronaler alpha-Oszillationen speziell in der Somatosensorik.....	18
1.4 Ein Zwischenfazit: die Rolle neuronaler alpha-Oszillationen für die Informationsverarbeitung – Wo stehen wir?	20
1.5 tACS – ein Verfahren der nicht-invasiven Hirnstimulation zur Modulation neuronaler Oszillationen	21
1.6 Forschungsfragen und Hypothesen für die Experimente	25
2 Allgemeine Methoden.....	28
2.1 Versuchspersonen	28
2.2 Somatosensorische Stimulation	29
2.3 Transkranielle Wechselstromstimulation (tACS).....	29
2.4 Elektroenzephalografie (EEG).....	32
2.5 Versuchsdurchführung	33
3 Experiment 1 – Der Einfluss von tACS auf mu-alpha-Oszillationen	37
3.1 Einleitung	37
3.2 Methoden	38
3.3 Resultate.....	42
3.4 Diskussion.....	46
4 Experiment 2 – Der Einfluss von mu-tACS auf mu-alpha-Oszillationen	50
4.1 Einleitung	50
4.2 Methoden	50
4.3 Resultate.....	53
4.4 Diskussion.....	57
5 Experiment 3 – Der Einfluss von mu-tACS auf die somatosensorische Wahrnehmung	60

5.1	Einleitung	60
5.2	Methoden	61
5.3	Resultate	68
5.4	Diskussion	72
6	Experiment 4 – Der Einfluss von mu-tACS auf die Konnektivität des somatosensorischen Kortex	75
6.1	Einleitung	75
6.2	Methoden	76
6.3	Resultate	84
6.4	Diskussion	88
7	Allgemeine Diskussion	92
7.1	Transkranielle Wechselstromstimulation – ein nicht-invasives Hirnstimulationsverfahren zur spezifischen Modulation somatosensorischer Funktionen ..	93
7.2	Die Rolle neuronaler mu-alpha-Oszillationen für die somatosensorische Informationsverarbeitung	98
7.3	Ausblick	105
7.4	Fazit	107
	Literaturverzeichnis	109
	Abbildungsverzeichnis	132
	Tabellenverzeichnis	133

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Einleitung

Die Somatosensorik stellt einen kardinalen Zugang zur Erfahrung der physikalischen Umwelt dar. Eine Vielzahl von unterschiedlichen peripheren Sensoren in der Haut, den Muskeln und Gelenken sind an dem Tastsinn, dem Temperatursinn und dem Stellungssinn, beteiligt. Somatosensorische Funktionen weisen zwischen Personen große Varianz in ihren Ausprägungen auf und so variiert etwa die Auflösung des Tastempfindens an den Fingerspitzen zwischen den Geschlechtern und ist bei Frauen präziser (Goldreich & Kanics, 2003), ist ebenso erhöht bei blinden Personen (Boven, Hamilton, Kauffman, Keenan & Pascual-Leone, 2000; Goldreich & Kanics, 2006) und scheint generell mit der Fingergröße und damit der Rezeptordichte zusammenzuhängen (Peters, Hackeman & Goldreich, 2009). Neben dieser Varianz zwischen Personen finden sich auch Fluktuationen und Veränderungen innerhalb der Person auf unterschiedlichen zeitlichen Skalen.

Forschung zur kortikalen Plastizität zeigt, dass Dynamiken und Veränderungen somatosensorischer Funktionen auf kortikalen Veränderungen somatosensorisch-relevanter Areale beruhen. Kortikale Plastizität des somatosensorischen Systems, also die Fähigkeit der strukturellen und funktionellen Reorganisation, findet sich sowohl in der ontogenetischen frühen Entwicklung als auch im Erwachsenenalter und kann eine Folge sensorischer Lernprozesse, passiver sensorischer Exposition oder eine Folge struktureller Läsionen des peripheren und zentralen Nervensystems sein (Buonomano & Merzenich, 1998; Ostry, Darainy, Mattar, Wong & Gribble, 2010; Weiss et al., 2000). Funktionen der Somatosensorik verändern sich über den Lauf der Lebensspanne und so nehmen die Sensitivität und die räumliche Auflösung der somatosensorischen Wahrnehmung im Alter ab (Bleyenheuft & Thonnard, 2009; Dunn et al., 2015; Stevens, 1992; Tremblay & Master, 2015). Krankheitsbedingte Veränderungen und Schädigungen des somatosensorischen Systems etwa durch Diabetes (Hillson, Hockaday & Newton, 1984), schlaganfallbedingte Läsionen (Carey, 1995; Preusser et al., 2015) oder Parkinson (Konczak et al., 2012) haben Einfluss auf die Funktionalität, wobei das Profil möglicher funktionaler Veränderungen stark abhängig ist vom Profil der neurologischen Veränderungen (Stralen & Dijkerman, 2011).

Neben diesen Veränderungen auf größeren zeitlichen Skalen sind somatosensorische Funktionen auch kürzeren Dynamiken und Fluktuationen unterworfen. Funktionen der Somatosensorik verändern sich dabei etwa in Abhängigkeit des aktuellen Hirnzustands und sind beeinflusst von Vigilanz-, Aufmerksamkeits- und Habituationsprozessen und deren Fluktuationen (Lorenz & Garcia-Larrea, 2003; Pleger & Villringer, 2013). Der aktuelle Stand der Forschung ist, dass Hirnfunktionen, wie etwa die somatosensorische Wahrnehmung, nicht rein durch Eingangsreize aus der Umwelt konstituiert und nur auf Basis der physikalischen

Qualitäten der Eingangsreize erklärbar sind. Vielmehr ist das Gehirn als System intrinsisch aktiv und externe Einflüsse und Reize können diese intrinsische Aktivität lediglich modulieren. Diese Modulation kann letztendlich zum Perzept führen. Wahrnehmung spielt sich damit in der Interaktion zwischen intrinsischer neuronaler Aktivität und den sensorischen Efferenzen der peripheren Sinnesorgane ab und ist damit sowohl abhängig von den physikalischen Eigenschaften der Reize als auch von der aktuellen intrinsischen Aktivität (Raichle, 2015).

Auf unterschiedlichsten Betrachtungsebenen des Nervensystems kommt es dabei zu Fluktuationen der zugrunde liegenden intrinsischen Prozesse und Aktivitäten, die dabei durchaus verhaltensrelevant sein können, deren genaue Funktionen aber zum Teil noch nicht geklärt sind. Auf mikroskopischer Ebene zeigt das Ruhemembranpotential der Zellschicht von Neuronen systematische und unsystematische Fluktuationen auf unterschiedlichen zeitlichen Skalen (Derksen & Verveen, 1966; Llinás & Yarom, 1986; Verveen & Derksen, 1968; Wilson & Kawaguchi, 1996). Diese spontanen und unbeeinflussten Ruhemembranveränderungen können allerdings direkte Handlungskonsequenzen haben und z.B. in dem weniger komplexen biologischen System des Pantoffeltierchens als direkter Auslöser für spontane Bewegungsrichtungsänderungen unabhängig von äußeren Einflüssen fungieren (Nakaoka, Imaji, Hara & Hashimoto, 2009). Auch synaptische Aktivität der Neuronen kann spontan fluktuieren und zu sub- und supraliminaler Veränderung postsynaptischer intrinsischer Aktivität führen (Fatt & Katz, 1952). Solche spontanen Fluktuationen können dabei stochastischen Regimes unterworfen sein und darüber als Taktgeber für Prozesse wie den circadianen Rhythmus dienen, der Verhaltensmuster im Tag-Nacht-Rhythmus beeinflusst (Mazzoni, Desplan & Blau, 2005). Die komplexe reziproke und rekurrente Verschaltung der Neuronen führt dabei dazu, dass Fluktuationen der intrinsischen Aktivität auf einer Beschreibungsebene Einfluss auf eine andere Ebene nehmen kann. So kann zum Beispiel die spontane Aktivität mehrere einzelner Neurone durch einhergehende niederschwellige Veränderungen der intra- und extrazellulären Ionenkonzentrationen auch die Aktivität von Neuronenpopulationen auf makroskopischer Ebene und damit die Netzwerkaktivität im Gehirn beeinflussen und umgekehrt (Fröhlich & McCormick, 2010; Richardson, Brunel & Hakim, 2003).

Diese intrinsische Aktivität und Fluktuationen in biologischen Systemen zeigen dabei wiederkehrende Dynamiken und oszillatorisches Verhalten auf unterschiedlichen Zeitskalen (Buzsáki, 2006; Buzsáki & Draguhn, 2004; Hutcheon & Yarom, 2000; Llinás, 1988; Schnitzler & Gross, 2005; Wang, 2010). So oszilliert zum Beispiel die Körpertemperatur über den Verlauf eines Tages (Halberg, 1969), die Konzentration von Hormonen verändert sich zyklisch über den Verlauf des menstrualen Zyklus (Bäckström, McNeilly, Leask & Baird, 1982) oder die Bewegung bei Parkinsonpatienten folgt der typischen pathologischen Tremorfrequenz (Deuschl, Raethjen, Lindemann & Krack, 2001; O'Suilleabhain & Matsumoto, 1998).

Oszillationen neuronaler Aktivität scheinen eine ebenso wichtige Rolle bei vielen kognitiven Prozessen zu spielen und sind mit unterschiedlichen Methoden wie dem Elektroenzephalogramm (EEG) direkt oder indirekt mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) messbar. Mithilfe des BOLD-Kontrast (engl. blood oxygenation level dependent) im fMRT, lassen sich metabolisch getriebene Veränderungen der Blutoxygenierung messen. Der BOLD-Kontrast ist u.a. sensitiv für Veränderungen der Oxygenierung des im Gehirn zirkulierenden Blutes (Ogawa, Lee, Kay & Tank, 1990) und der Menge des zerebralen Blutflusses (Hoge et al., 1999). Auch wenn die genauen Quellen des Signals noch nicht geklärt sind, hängt das BOLD-Signal mit metabolischen Prozessen in bestimmten Arealen zusammen, die synaptischer Aktivität und Aktionspotentialen von Neuronen folgen (Buckner, 1998; Heeger & Ress, 2002; Logothetis, Pauls, Augath, Trinath & Oeltermann, 2001; Logothetis & Wandell, 2004).

Erst in jüngerer Zeit konnten im fMRT Signaturen korrelierter, intrinsischer und spontan fluktuierender Aktivität in unterschiedlichen Hirnarealen entdeckt werden, die besonders in Ruhemessungen ohne Aufgabe nachweisbar sind (Biswal, Zerrin Yetkin, Haughton & Hyde, 1995; Fox & Raichle, 2007). Diese Muster und Dynamiken korrelierter, über Sekunden oszillierender Ruheaktivität spiegeln die Architektur funktional relevanter Netzwerke wieder (Damoiseaux et al., 2006; Fox et al., 2005; Greicius, Supekar, Menon & Dougherty, 2009; Honey, Kötter, Breakspear & Sporns, 2007; Smith et al., 2009; Vincent et al., 2007) und stehen in Beziehung mit Dynamiken normalen Verhaltens innerhalb und zwischen Versuchspersonen (Corbetta, Patel & Shulman, 2008; Fox, Corbetta, Snyder, Vincent & Raichle, 2006; Fox, Snyder, Vincent & Raichle, 2007; Kelly, Uddin, Biswal, Castellanos & Milham, 2008; Kucyi, Hove, Esterman, Hutchison & Valera, 2016; Seeley et al., 2007; Shirer, Ryali, Rykhlevskaia, Menon & Greicius, 2011) oder auch pathologischen Verhaltensdynamiken (Broyd et al., 2009; Buckner et al., 2009; Greicius et al., 2007; Konrad & Eickhoff, 2010) und lassen daher Aussagen über den Hirnzustand und dessen Veränderungen auf unterschiedlichen Zeitskalen treffen.

Oszillatorische Muster neuronaler Aktivität im Bereich von Millisekunden bis mehreren Sekunden lassen sich im EEG finden. Diese sind zum Teil mit bloßem Auge während der Messung sichtbar: wie zum Beispiel alpha-Wellen. Diese Wellen wurden bereits im letzten Jahrhundert als eine der ersten Signalkomponenten mit einer Frequenz von etwa 8 bis 14 Hz entdeckt und beschrieben (Berger, 1929). Obwohl Oszillationen mit unterschiedlichen Frequenzprofilen über unterschiedlichen Hirnarealen nachweisbar sind, Zusammenhänge dieser Oszillationen mit unterschiedlichsten kognitiven Funktionen und Verhalten berichtet wurden (für einen Überblick: Buzsáki, 2006), ist die genaue Bedeutung, die Entstehung, die Modulation und die Wirkweise intrinsischer neuronaler Oszillationen noch nicht geklärt. Besonders den alpha-Oszillationen wird eine wichtige Rolle für die Modulation der

Informationsverarbeitung im Gehirn zugesprochen (vgl. 1.2 Die Rolle neuronaler alpha-Oszillationen für die Informationsverarbeitung). So finden sich separate Quellen messbarer und funktional unterschiedlicher alpha-Oszillationen. Diese Generatoren sind zum einen in unterschiedlichen Arealen nachweisbar und assoziiert mit der Verarbeitung von Information unterschiedlicher Sinnesmodalitäten und zum Anderen auch in unterschiedlichen Schichten in diesen Kortizes detektierbar (Bollimunta, Chen, Schroeder & Ding, 2008; Haegens et al., 2015). Während alpha-Oszillationen eine inhibitorische Rolle in der Modulation der Informationsverarbeitung zugesprochen wird (Jensen & Mazaheri, 2010; Klimesch, Sauseng & Hanslmayr, 2007; Palva & Palva, 2007), sind viele zum Teil grundsätzliche Fragen nicht hinreichend geklärt: Welche mechanistische Entsprechung haben alpha-Oszillationen und deren Modulation? Kommt den alpha-Oszillationen eine kausale Rolle in der Informationsverarbeitung zu oder repräsentieren sie lediglich ein Epiphänomen inhibitorischer Prozesse? Welche Parameter der alpha-Oszillationen (z. B. Phase, Amplitude) sind funktional relevant? Ist der Zusammenhang zwischen der Modulation neuronaler alpha-Oszillationen und der Informationsverarbeitung für unterschiedliche Hirnareale und Sinnesmodalitäten vergleichbar? Insbesondere die Rolle von alpha-Oszillationen in der Somatosensorik ist dabei nicht eindeutig geklärt.

Da sich die Wahrnehmung aus der Wechselwirkung zwischen sensorischen Eingangsreizen und fortlaufender intrinsischer neuronaler Aktivität konstituiert, muss bei der Untersuchung sowohl die Seite der sensorischen Reize als auch die Seite der intrinsischen Aktivität betrachtet werden. Über die Untersuchung beider Seiten und deren Wechselwirkung lassen sich zum einen Erkenntnisse über die zugrundeliegende Mechanismen z.B. normaler Wahrnehmungsprozesse ableiten. Zum anderen können sich auch Erkenntnisse gewinnen lassen über die Veränderung dieser Prozesse im Rahmen von Pathologien und mögliche Modulationen dieser pathologischen Veränderungen durch Therapie und Rehabilitation. Während die experimentelle Modulation der Stimulusqualitäten und die Untersuchung ihrer Auswirkungen auf das Verhalten seit den Forschungen Wilhelm Wundts und Gustav Theodor Fechners einen zentralen Aspekt der experimentellen Psychologie darstellen, rückt die gezielte systematische Modulation der intrinsischen Aktivität erst in jüngerer Zeit in den Fokus. Eine Möglichkeit, neuronale Aktivität zu beeinflussen, stellen nichtinvasive Hirnstimulationsverfahren dar (Medeiros et al., 2012; Pascual-Leone, Walsh & Rothwell, 2000; Walsh & Cowey, 2000). Im Besonderen das relativ junge Verfahren der transkraniellen Wechselstromstimulation (engl. transcranial alternating current stimulation, tACS) scheint die Möglichkeit zu bieten, durch die Applikation einer externen elektrischen Oszillation mit den internen neuronalen Oszillationen zu interagieren (vgl. 1.5 tACS – ein Verfahren der nicht-invasiven Hirnstimulation zur Modulation neuronaler Oszillationen). Ob und wodurch diese

Applikation eines schwachen Wechselstroms einen Einfluss auf neuronale Oszillationen und damit auf assoziierte Hirnfunktionen haben kann, ist dabei Gegenstand aktueller Forschung.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht welchen Einfluss die Applikation von tACS auf die Somatosensorik haben kann. Ist es möglich mit tACS somatosensorische relevante neuronale Oszillationen zu modulieren? Was stellen hierfür günstige Parameter dar? Hat eine mögliche Modulation dieser somatosensorischen Oszillationen einen Einfluss auf somatosensorische Funktionen und wie sieht dieser aus? Die hier vorgestellten Untersuchungen lagen dabei im Spannungsfeld zwischen 1.) der Untersuchung der Möglichkeiten, tACS für die Modulation von somatosensorischen Funktionen einzusetzen, um etwas über die Wirksamkeit von tACS für die Modulation der Somatosensorik auszusagen. Und 2.) sollten gleichzeitig mögliche Zusammenhänge zwischen somatosensorischen Funktionen und den durch tACS-modulierten neuronalen Oszillationen untersucht werden.

1.2 Die Rolle neuronaler alpha-Oszillationen für die Informationsverarbeitung im Gehirn

Seitdem alpha-Wellen als eine der ersten Signaturen neuronaler Oszillationen im EEG vor fast einem Jahrhundert berichtet wurden (Berger, 1929), hat sich das Verständnis der Bedeutung dieser Oszillationen für die Informationsverarbeitung verändert.

Die frühe wissenschaftliche Auseinandersetzung mit alpha-Wellen, die eine Frequenz von 8 bis 14 Hz besitzen und zum Großteil über parietalen und okzipitalen Arealen gemessen wurden, war geprägt von der Annahme, dass diese Oszillationen die spontanen kortikalen Ruheaktivität (engl. „idling“) des visuellen Systems und später auch des somatosensorischen und motorischen Systems widerspiegeln (Pfurtscheller, Stancák Jr. & Neuper, 1996). Schon Berger, bemerkte in frühen Arbeiten, dass okzipito-parietale alpha-Oszillationen in ihrer Amplitude stiegen, wenn visuelle sensorische Informationen durch das Schließen der Augen geblockt wurden und dass diese Wellen bei Wachsamkeit in ihrer Amplitude sanken (Berger, 1929). Auch im motorischen System wurden alpha-Rhythmen nachgewiesen, die während der Bewegung im Vergleich zur Ruhe in ihrer Amplitude sanken (Chatrian, Petersen & Lazarte, 1959). Im Laufe der letzten Jahre hat sich die Interpretation der frühen Befunde jedoch geändert. So ist die Sicht, alpha-Oszillation repräsentieren ein Ruhe-Rhythmus, der Annahme gewichen, alpha-Oszillationen repräsentieren ein funktionales Maß kortikaler Inhibition (für einen Überblick: Foxe & Snyder, 2011; Jensen & Mazaheri, 2010; Klimesch et al., 2007; Palva & Palva, 2007).

Der Weg, alpha-Oszillationen eine funktionale Bedeutung zuzuschreiben, wurde insbesondere durch Untersuchungen zu kognitiven Prozessen und Dynamiken geebnet. Hierbei standen Untersuchungen der räumlichen visuellen oder intermodalen Aufmerksamkeit,

des visuellen Arbeitsgedächtnis sowie der spontanen Dynamiken von motorischen, somatosensorischen und visuellen Verhaltens im Vordergrund.

So wurde berichtet, dass sich visuelle und motorische alpha-Oszillationen reziprok verhalten können und visuelle alpha-Oszillationen bei motorischen und motorische alpha-Oszillationen bei visuellen Aufgaben in ihrer Amplitude erhöht sind (Pfurtscheller, 1992).

Ein konsistentes Muster der alpha-Dynamiken zeigt sich auch bei Aufgaben zur visuellen Aufmerksamkeit. In unterschiedlichen Untersuchungen, die dem klassischen räumlichen Cueing-Ansatz von Posner angelehnt sind (Posner, Snyder & Davidson, 1980) und bei dem ein Hinweisreiz das Auftauchen eines Zielreizes auf der linken oder rechten Seite valide oder mit hoher Wahrscheinlichkeit anzeigt, zeigt sich ein ähnliches Muster: Versuchspersonen profitieren behavioral von dem Hinweisreiz, indem sie schneller und valider auf Zielreize reagieren und kontrastärmere oder räumlich feiner aufgelöste Reize detektieren können (für einen Überblick: Carrasco, 2011). Gleichzeitig findet sich in Bezug auf alpha-Oszillationen ein konsistentes Muster: ipsilateral zur beachteten Seite findet man über visuellen Arealen einen Amplitudenanstieg der alpha-Oszillationen und kontralateral eine Reduktion der Amplitude (Foxye & Snyder, 2011; Gould, Rushworth & Nobre, 2011; Händel, Haarmeier & Jensen, 2010; Kelly, Gomez-Ramirez & Foxye, 2009; Kelly, Lalor, Reilly & Foxye, 2006; Rihs, Michel & Thut, 2007; Thut, Nietzel, Brandt & Pascual-Leone, 2006; Worden, Foxye, Wang & Simpson, 2000). Ein vergleichbares Muster findet sich für somatosensorische Aufmerksamkeitsprozesse (vgl. 1.3 Die Rolle neuronaler alpha-Oszillationen speziell in der Somatosensorik) oder bei auditorischer räumlicher Allokation von Aufmerksamkeit (Frey et al., 2014; Müller & Weisz, 2012; Weisz, Hartmann, Müller, Lorenz & Obleser, 2011). Die Lateralisierung von alpha-Oszillationen erfolgt damit analog zur Verschiebung räumlicher Aufmerksamkeit und die Amplitude der alpha-Oszillationen ist reduziert über Arealen, die Stimuli des beachteten Halbfelds repräsentieren und ist erhöht über Arealen, die das unbeachtete Halbfeld repräsentieren.

Auch bei der Verschiebung von Aufmerksamkeitsressourcen zwischen unterschiedlichen Modalitäten kommt es zu vergleichbaren alpha-Modulationen: bei der Präsentation multimodaler sensorischer Reize von denen jeweils eine Modalität beachtet (und die andere ignoriert) werden soll, steigt die alpha-Amplitude über Arealen, die die zu ignorierenden Informationen verarbeiten. Bei audio-visuellem Input etwa verändern sich alpha-Oszillationen reziprok: und so steigt die alpha-Amplitude gemessen über visuellen Arealen, wenn die auditiven Informationen aufgabenrelevant sind und vice versa (Foxye, Simpson & Ahlfors, 1998; Mazaheri et al., 2014). Wenn gleichzeitig visuelle und somatosensorische Informationen präsentiert werden und experimentell manipuliert wird, welche Seite und auch welche Modalität zu beachten ist, findet sich ein Anstieg der alpha-Amplitude in Arealen der jeweils unbeachteten Modalität und Seite (Bauer, Kennett & Driver, 2012). In intermodalen Cueing-

Aufgaben mit Detektionsaufgaben in der auditorischen und visuellen Modalität zeigen sich auch supramodal vergleichbare Muster der alpha-Lateralisierung in parieto-okzipitalem Regionen. Alpha-Modulationen werden daher auch mit supramodalen Aufmerksamkeitsmechanismen in Beziehung gebracht (Banerjee, Snyder, Molholm & Foxe, 2011; Fu et al., 2001).

Aber auch bei anderen kognitiven Funktionen, bei denen potentiell interferierende Eingangsreize zu unterdrücken sind, zeigen sich Modulationen der alpha-Oszillationen. In Studien zum Arbeitsgedächtnis konnte nachgewiesen werden, dass alpha-Oszillationen nach der Präsentation der zu behaltenden Informationen während des Behaltens-Intervalls in ihrer Amplitude ansteigen. Dieses Muster ist wiederum für unterschiedliche Modalitäten zu finden, wie zum Beispiel bei visuellen (Busch & Herrmann, 2003; Jensen, Gelfand, Kounios & Lisman, 2002; Jokisch & Jensen, 2007; Medendorp et al., 2007; Myers, Walther, Wallis, Stokes & Nobre, 2014; Sauseng et al., 2009; Scheeringa et al., 2009), somatosensorischen (Haegens, Osipova, Oostenveld & Jensen, 2010; Spitzer, Wacker & Blankenburg, 2010) oder auditorischen Arbeitsgedächtnisaufgaben (Wilsch & Obleser, 2016; Kaiser, Heidegger, Wibral, Altmann & Lutzenberger, 2007; Luo, Husain, Horwitz & Poeppel, 2005; Van Dijk, Nieuwenhuis & Jensen, 2010; Obleser, Wöstmann, Hellbernd, Wilsch & Maess, 2012). Auch wenn erhöhte alpha-Amplituden vielfach als ein Maß für die Inhibition aufgabenirrelevanter und ‚störender‘ sensorischer Informationen während des Behaltensintervalls gesehen werden, ist noch nicht endgültig geklärt, ob alpha-Oszillationen nicht auch ein Maß des tatsächlichen Behaltensvorgangs repräsentieren können (vgl. Johnson, Sutterer, Acheson, Lewis-Peacock & Postle, 2011).

Motiviert durch diese umfangreichen Korpus an Arbeiten zu alpha-Oszillationen wandelte sich das Bild neuronaler alpha-Oszillation von einem Maß der Ruheaktivität des ‚idling brain‘ hin zu einem Maß und womöglich Mechanismus funktionaler Inhibition der Informationsverarbeitung im Gehirn (für einen Überblick: Foxe & Snyder, 2011; Jensen & Mazaheri, 2010; Klimesch et al., 2007; Palva & Palva, 2007). Als neurophysiologischer Mechanismus wird dabei angesehen, dass die oszillatorische Struktur neuronaler alpha-Oszillationen zyklische extrazelluläre Potentialveränderungen neuronaler Zellverbände widerspiegelt. Da Aktionspotentiale der Neuronen durch eine Positivierung des Ruhemembranpotentials am Axonhügel über einen Schwellwert hinaus erzeugt werden (Kandel, 2013), verschieben die zyklischen Potentialveränderungen der alpha-Wellen auch den Betrag der notwendigen Positivierung zyklisch, der für das Auslösen eines Aktionspotentials notwendig ist. Durch die oszillierenden Spannungsänderungen der alpha-Wellen werden Phasen der extrazellulären Positivierung und damit der Inhibition und Phasen der Negativierung und damit der Disinhibition/Exzitation erzeugt, die dabei direkten Einfluss auf die Zellaktivität in den jeweiligen Phasen haben sollten. Gleichzeitig kann über eine

asymmetrische Amplitudenerhöhung der Oszillationen (Steigerung der Amplitude besonders im negativen Teil der Oszillation) die Größe der inhibitorischen Phase erhöht werden. Sowohl die ‚inhibition timing‘-Hypothese nach Klimesch et al. (2007), nach der neuronale Aktivität durch die Phase der inhibitorischen alpha-Oszillationen zeitlich beeinflusst wird als auch die ‚gating by inhibition‘-Hypothese nach Jensen und Mazaheri (2010), entsprechend der Informationsfluss zwischen Hirnarealen durch eine alpha-induzierte gepulste Inhibition neuronaler Aktivität moduliert wird, vermuten dabei ähnliche physiologische Mechanismen. Alpha-Wellen erzeugen Phasen, in denen neuronale Aktivität ‚erleichtert‘ ist und Phasen in denen diese ‚erschwert‘ ist. Durch alpha-Oszillationen kann der Informationsfluss damit phasisch und – durch eine asymmetrische Amplitudenerhöhung der Oszillationen – auch tonisch inhibiert werden.

Die Annahmen dieser beiden Theorien finden auf unterschiedlichen Ebenen Belege. So konnte in Tierstudien nachgewiesen werden, dass sowohl spontane als auch durch elektrische Stimulation erzeugte Oszillationen extrazellulär lokaler Feld-Potentiale (die eine der Quellen der mit EEG oder MEG gemessenen Oszillationen bilden (Buzsáki, Anastassiou & Koch, 2012)), die Feuerrate der Neuronenpopulation phasisch modulierten (Fröhlich & McCormick, 2010). Weiter wird über eine phasische Hyperpolarisierung des Membranpotentials die Wahrscheinlichkeit von Aktionspotentialen von Neuronen im somatosensorischen Kortex des Affen durch die Alpha-Phase beeinflusst (Haegens, Nácher, Luna, Romo & Jensen, 2011). Auch gemessene höher-frequente Gamma-Aktivität, die als Signatur lokaler neuronaler Aktivität angesehen werden kann (Fries, Nikolic & Singer, 2007), tritt gehäuft in bestimmten Phasen des alpha-Zyklus auf (Osipova, Hermes & Jensen, 2008; Roux, Wibral, Singer, Aru & Uhlhaas, 2013; Spaak, Bonnefond, Maier, Leopold & Jensen, 2012; Voytek et al., 2010). Mithilfe von Studien zur transkraniellen Magnetstimulation (tMS), konnten Belege für die phasische Modulation neuronaler Inhibition gefunden werden. Hierfür wurden einzelne tMS-Pulse über primären visuellen Arealen appliziert, die zu einer transienten Aktivität in den stimulierten Arealen führten, durch welche wahrnehmbare Phosphene (Lichtblitze, Lichterscheinungen im visuellen Sichtfeld) erzeugt werden konnten. Bei Untersuchung der Auftretenswahrscheinlichkeit dieser Phosphene in Abhängigkeit der im EEG gemessenen alpha-Wellen, zeigte sich, dass eine erhöhte Amplitude der alpha-Wellen die Phosphenwahrscheinlichkeit reduzierte (Romei et al., 2008) und auch die Phase der Oszillation die Wahrscheinlichkeit des Auftretens moduliert (Dugué, Marque & VanRullen, 2011). Diese Daten legen nahe, dass alpha-Wellen in Phase und Amplitude eine Signatur von Inhibition widerspiegeln, die die lokale Erregbarkeit und Aktivität neuronaler Populationen widerspiegeln. In Analogie findet sich ein inverser Zusammenhang zwischen der im fMRT (oder mit funktionaler Nahinfrarot Spektroskopie (fNIRS)) gemessenen BOLD-Aktivität und Parametern der simultan aufgezeichneten alpha-Wellen. Die BOLD-Aktivität stellt ein

metabolisch moduliertes Maß lokaler neuronaler Aktivität dar und ist negativ korreliert mit der Amplitude neuronaler alpha-Oszillationen (Becker, Reinacher, Freyer, Villringer & Ritter, 2011; Goldman, Stern, Engel & Cohen, 2002; Laufs et al., 2003; Moosmann et al., 2003; Ritter, Moosmann & Villringer, 2009) und fluktuiert in Abhängigkeit der alpha-Phase (Scheeringa, Mazaheri, Bojak, Norris & Kleinschmidt, 2011).

Ein großer Teil der Forschung zur Rolle neuronaler alpha-Oszillationen widmete sich der Untersuchung der Wahrnehmung. Neben der Untersuchung einer Komodulation wahrnehmungs-verändernder Prozesse wie der Aufmerksamkeit (für einen Überblick zum Einfluss von Aufmerksamkeitsprozessen: Carrasco, 2011; Müller, 2014) und neuronaler Oszillationen wurde aber auch der Einfluss spontaner Fluktuationen neuronaler Oszillationen auf die Wahrnehmung untersucht. Besonders Paradigmen, in denen zu detektierende Stimuli präsentiert wurden, die nah an der Wahrnehmungsschwelle lagen, wurden hierfür genutzt. Die Logik hierbei ist, Durchgänge mit detektierten und undetektierten Stimuli in Bezug auf Parameter der alpha-Oszillationen vor, während und nach der Stimuluspräsentation zu vergleichen. In unterschiedlichen Paradigmen fand sich ein Zusammenhang der alpha-Amplitude bevor der Stimulus präsentiert wurde und Entdeckungswahrscheinlichkeit des Stimulus. Eine höhere Amplitude visueller alpha-Oszillationen vor der Präsentation eines Stimulus reduzierte die Wahrscheinlichkeit, diesen zu detektieren (van Dijk, Schoffelen, Oostenveld & Jensen, 2008; Ergenoglu et al., 2004; Hanslmayr et al., 2007; Romei et al., 2008; Thut et al., 2006). Die Wahrnehmung visueller Zielreize nahe an der Wahrnehmungsschwelle variierte auch in Abhängigkeit der Phase neuronaler Oszillationen: über einen Zyklus der visuellen alpha-Oszillationen fanden sich Phasen mit erhöhter und Phasen mit reduzierter Wahrscheinlichkeit, Stimuli zu detektieren (Busch, Dubois & VanRullen, 2009; Mathewson, Gratton, Fabiani, Beck & Ro, 2009; Romei, Gross & Thut, 2012). Auch für die auditorische Wahrnehmung finden sich vergleichbare Muster zwischen der Stimulusdetektion und kortikalen alpha-Oszillationen (Strauß, Henry, Scharinger & Obleser, 2015; Strauß, Wöstmann & Obleser, 2014; Wöstmann, Herrmann, Maess & Obleser, 2016). Für die Somatosensorik ist der Zusammenhang zwischen alpha-Oszillationen und der Wahrnehmung hingegen vielfältiger (vgl. 1.3 Die Rolle neuronaler alpha-Oszillationen speziell in der Somatosensorik).

Auch wenn Studien einen Zusammenhang zwischen der Informationsverarbeitung und der Modulation und Fluktuation von alpha-Wellen nahe legen, ist die exakte funktionale Rolle neuronaler alpha-Oszillationen noch nicht komplett geklärt. Stellen alpha-Oszillationen einen Mechanismus zur aktiven Modulation und Gestaltung des Informationsflusses zwischen den Neuronen dar oder repräsentieren sie ein Epiphänomen inhibitorischer und modulierender Prozesse? Auch die Ebene auf der ein möglicher inhibitorischer Effekt von alpha-Oszillationen auf die Informationsverarbeitung wirkt (bzw. der durch alpha-Oszillationen repräsentiert wird) ist noch nicht geklärt. Repräsentieren alpha-Oszillationen inhibitorische Prozesse auf früher

Ebene, etwa dem kortikalen Eingang sensorischer Informationen oder eher die Transformation und ‚Weiterleitung‘ der Informationen in höhere Verarbeitungsebenen bzw. assoziierte kortikale Areale? Oder stehen alpha-Oszillationen im Zusammenhang mit der funktionalen Verknüpfung der beteiligten neuronalen Netzwerke zur Modulation der Integration der Informationen?

Einige Studien deuten auf einen supprimierten Zugang der Informationen zu frühen sensorischen Arealen durch alpha-Modulationen (Lange, Oostenveld & Fries, 2013; Romei, Gross & Thut, 2010), andere deuten auf eine Transformation und eine modulierte Informationsweitergabe durch alpha-Oszillationen: So scheinen alpha-Oszillationen die repräsentierte Stimulusintensität über eine „response-gain“-Funktion unabhängig von der Eingangsrepräsentation zu skalieren (Chaumon & Busch, 2014). Besonders graphtheoretische Methoden auf Basis von EEG, MEG oder fMRT-Daten, bei denen die funktionale Verbindung und Konnektivität zwischen Arealen und Netzwerkstrukturen im Vordergrund steht, deuten wiederum auf einen Zusammenhang zwischen effektivem Austausch sowie effektiver Integration sensorischer Informationen und alpha-Oszillationen. Die Amplitude somatosensorischer alpha-Oszillationen vor Präsentation eines Stimulus korrelierte negativ mit dem Grad der funktionellen Integration des somatosensorischen Netzwerkes. Hierdurch wurde bei hohen alpha-Amplituden der effektive Informationstransfer damit reduziert (Weisz et al., 2014). Dieses Muster fand sich auch für auditorische Detektionsaufgaben (Leske et al., 2015). Auch die Phase neuronaler Frequenzen am unteren Frequenzspektrum des alpha-Bandes korrelierte mit dem Verhalten in einer visuellen Integrationsaufgabe und dem gemessenen Informationsfluss zwischen visuellen Arealen (Hanslmayr, Volberg, Wimber, Dalal & Greenlee, 2013). Fluktuationen parieto-okzipitaler alpha-Oszillationen korrelierten weiter mit Fluktuationen der Ruhenetzwerkaktivität gemessen im fMRT und hingen mit der funktionellen Verbindung innerhalb und zwischen visuellen und auditorischen Arealen zusammen (Mayhew, Ostwald, Porcaro & Bagshaw, 2013; Mo, Liu, Huang & Ding, 2013). Auch wurde beschrieben, dass die funktionale Konnektivität zwischen primären visuellen Arealen und parieto-okzipitalen Arealen des visuellen Netzwerks bei hoher alpha-Amplitude verringert ist (Scheeringa, Petersson, Kleinschmidt, Jensen & Bastiaansen, 2012). In einer kürzlich publizierten fMRT/EEG-Studie Studie zur auditorischen Wahrnehmung, wurde berichtet, dass sich alpha-Phase und -Amplitude womöglich auf unterschiedliche Ebenen der Informationsverarbeitung auswirken können: mit einem Zusammenhang der Phase und der frühen thalamokortikalen Repräsentation des Stimulus und einem Zusammenhang der Amplitude und späterer Entscheidungs-relevanter Aktivität (Walz et al., 2015).

Auch wenn eine integrativere Sicht des Zusammenhanges zwischen alpha-Oszillationen und Modulationen des Informationsflusses auf Netzwerkebene noch unvollständig ist, deuten

die beschriebenen Muster auf eine modulierende Funktion neuronaler alpha-Oszillationen hin, die nicht nur lokal inhibitorisch wirkt, sondern auf unterschiedlichen Ebenen der Informationsverarbeitung wirken kann, spontan auftritt und auch top-down durch z.B. Aufmerksamkeitsprozesse moduliert werden kann.

1.3 Die Rolle neuronaler alpha-Oszillationen speziell in der Somatosensorik

Parieto-okzipitale alpha-Oszillationen des visuellen Systems stellen zwar den dominanten neuronalen alpha Rhythmus dar, dennoch wurden auch weitere Oszillationen in dem alpha-Frequenzband von 8 bis 14 Herz beschrieben, die andere neuronale Generatoren besitzen (Hari & Salmelin, 1997; Hari, Salmelin, Makela, Salenius & Helle, 1997; Niedermeyer, 1997; Ramkumar, Parkkonen, Hari & Hyvärinen, 2012). Während die Existenz funktional separater alpha-Oszillationen im auditorischen System noch vergleichsweise wenig untersucht ist (für einen Überblick: Weisz et al., 2011; Wilsch & Obleser, 2016), ist der alpha-Rhythmus des somatosensorischen und -motorischen Systems (mu-alpha-Rhythmus oder rolandischer alpha Rhythmus) vielfach beschrieben worden (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999).

Eine konsistente und kohärente Beschreibung der Funktion des mu-alpha Rhythmus gibt es trotz jahrelanger Forschung nicht, allerdings wird dieser Rhythmus aufgrund seiner neuronalen Quellen im primären motorischen und somatosensorischen Kortex (Ritter et al., 2009) und ähnlicher Dynamiken während motorischer und somatosensorischer Funktionen als eine Signatur integrativer Prozesse zwischen Sensorik und Motorik gesehen (Pineda, 2005).

Ein früher Befund zu den Dynamiken dieser Oszillation war, ähnlich den Dynamiken visueller Verarbeitungsprozesse, dass die Amplitude der mu-alpha-Oszillationen während und nach Bewegungen und somatosensorischer Stimulusverarbeitung in ihrer Amplitude abnahmen (bekannt als Event-Related-Desynchronization - ERD; Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Auch der somatomotorische mu-alpha Rhythmus wurde ursprünglich als "idling"-Rhythmus angesehen, der besonders stark in Ruhe und ohne somatosensorische Wahrnehmung messbar ist.

Wie auch beim visuellen alpha-Rhythmus wurden in jüngerer Zeit zunehmend Ergebnisse berichtet, die eine funktionale Rolle der mu-alpha-Dynamiken für die Informationsverarbeitung nahe legen. So findet sich auch in der Somatosensorik eine Lateralisierung der mu-alpha Amplitude in Abhängigkeit räumlicher Aufmerksamkeit: über somatosensorischen Arealen, die nicht beachtete sensorische Informationen repräsentieren, ist eine erhöhte mu-alpha-Amplitude messbar (van Ede, de Lange, Jensen & Maris, 2011; Haegens, Händel & Jensen, 2011; Haegens, Luther & Jensen, 2012; Haegens, Nacher, et al., 2011; Jones et al., 2010; Zhang & Ding, 2010). Und auch bei Arbeitsgedächtnisaufgaben zeigt sich eine erhöhte Amplitude somatosensorischer alpha-Rhythmen im Behaltenszeitfenster besonders über

Arealen, die potentiell störende Informationen verarbeiten (Haegens et al., 2010; Payne & Sekuler, 2014; Spitzer & Blankenburg, 2011; Spitzer, Fleck & Blankenburg, 2014; Spitzer et al., 2010). In Studien, in denen die Informationsverarbeitung top-down moduliert wird, zeigt sich damit generell ein Muster der mu-alpha Dynamiken, das vergleichbar mit dem visuellen alpha-Oszillation ist: eine höhere mu-alpha-Amplitude ist feststellbar, wenn irrelevante somatosensorische Informationen inhibiert werden (Haegens, Händel, et al., 2011; Haegens et al., 2012; Liu, Bengson, Huang, Mangun & Ding, 2014; Thut et al., 2006).

In Anlehnung an die inhibitorische Sicht somatosensorischer mu-alpha Oszillation, könnte auch vermutet werden, dass es, wie bei visuellen alpha-Oszillationen, einen negativen Zusammenhang zwischen der Amplitude spontan fluktuierender mu-alpha-Oszillationen und der Wahrnehmungswahrscheinlichkeit schwelennaher somatosensorischer Stimuli gibt. In einigen Studien wurde dieser lineare Zusammenhang gefunden (hohe mu-alpha Amplituden hängen mit einer reduzierten Wahrnehmung schwelennaher somatosensorischer Stimuli zusammen) (Baumgarten, Schnitzler & Lange, 2014; Haegens, Nácher, et al., 2011; Jones et al., 2010; Schubert, Haufe, Blankenburg, Villringer & Curio, 2009; Weisz et al., 2014). In andere Studien hingegen fand man quadratische Zusammenhänge: eine verbesserte Wahrnehmungsleistung war feststellbar, wenn mu-alpha-Wellen auf einem mittleren Amplitudenniveau waren (Lange, Halacz, van Dijk, Kahlbrock & Schnitzler, 2012; Linkenkaer-Hansen, Nikulin, Palva, Ilmoniemi & Palva, 2004; Zhang & Ding, 2010). Mit neuronalen, biophysikalischen Attraktormodellen ist es möglich mu-alpha-Oszillationen zu simulieren und mit diesen Modellen den Einfluss der mu-alpha-Oszillationen auf die simulierte Wahrnehmung somatosensorischer Stimuli zu untersuchen (Lundqvist, Herman & Lansner, 2013). Interessanterweise führte eine parametrische Veränderung der simulierten neuronalen Mechanismen für die Genese des mu-alpha Rhythmus (Veränderung der Erregbarkeit simulierter pyramidaler oder Inter-Neurone) zu unterschiedlichen Zusammenhangsmustern. Hierdurch konnten sowohl lineare als auch quadratische Zusammenhänge zwischen der mu-alpha Amplitude und der Wahrscheinlichkeit einen Stimulus verstärkt zu verarbeiten erzeugt werden. Laut den Autoren könnten insbesondere Prozesse wie Aufmerksamkeit diese Mechanismen modulieren. Die exakte Form der Zusammenhangsmuster zwischen der Wahrnehmung und der mu-alpha-Amplitude könnte also durch Kontexteffekte der jeweiligen Aufgabe und Situation erzeugt werden (Lundqvist et al., 2013).

Aber auch für den Zusammenhang zwischen der Phase somatosensorischer mu-alpha Oszillation und der Verarbeitung von Stimuli gibt es keine eindeutigen Befunde. Während in einigen Studien eine phasische Modulation der Wahrnehmung durch mu-alpha-Oszillationen berichtet wurde (Ai & Ro, 2014; Palva, Linkenkaer-Hansen, Naatanen & Palva, 2005), gab es in anderen Studien keine Evidenz für diesen Zusammenhang zwischen Phase und Verhalten (Aukstulewicz & Blankenburg, 2013).

Auch wenn in einer kürzlich veröffentlichten Arbeit alpha-Oszillationen und deren inhibitorischer Einfluss auf neuronale Aktionspotentiale für unterschiedliche Sinnesmodalitäten im Tiermodell nachgewiesen werden konnten (Haegens et al., 2015), bleibt die Rolle somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen für somatosensorischen Funktionen noch offen.

1.4 Ein Zwischenfazit: die Rolle neuronaler alpha-Oszillationen für die Informationsverarbeitung – Wo stehen wir?

Neuronale alpha-Oszillationen finden sich in unterschiedlichen Hirnarealen. Insbesondere das Auftreten dieser Oszillationen in Ruhe-Messungen und Situation, in denen keine externen Stimuli verarbeitet werden mussten, führte dazu, dass alpha-Wellen lange Zeit als Signaturen eines kortikalen Ruhezustands angesehen wurden. Allerdings gibt es mehr und mehr Befunde, die diese eher funktional-passive Rolle in Frage stellen. Vielmehr wird alpha-Wellen eine aktive, modulierende Funktion in der Informationsverarbeitung zugeschrieben. Die Modulation von Alpha-Oszillationen scheint ein Mechanismus zu darzustellen, mit deren Hilfe der neuronale Informationsfluss aktiv gelenkt werden kann (Foxe & Snyder, 2011; Jensen & Mazaheri, 2010; Klimesch et al., 2007; Palva & Palva, 2007). Alpha-Oszillationen sollen dabei zum einen spezifisch Phasen der Suppression und Exzitation erzeugen und zum anderen kann über eine Steigerung der Amplitude der Wellen der suppressive Phasenanteil erhöht werden. Dementsprechend wird angenommen, dass sowohl die Phase, als auch die Amplitude der Oszillationen einen modulatorischen Einfluss auf die Informationsverarbeitung haben sollen. Alpha-Oszillationen werden dabei als ein global gleich wirksamer Mechanismus gesehen, wobei unterschiedliche alpha-Generatoren unabhängig und sensorisch spezifisch wirksam sind (Haegens et al., 2015).

Diese Sicht auf alpha-Wellen als funktional inhibitorischer Mechanismus der Informationsverarbeitung wird, wie oben beschrieben, durch zahlreiche empirische Arbeiten bestärkt und stellt die aktuell am breitesten unterstützte mechanistische Interpretation dar. Allerdings sind viele, zum Teil fundamentale Aspekte dieser funktionalen Interpretation nicht oder nicht vollständig geklärt.

Wenn alpha-Wellen einen generellen Mechanismus darstellen, finden sich generelle und funktional vergleichbare Muster für unterschiedliche sensorische Areale? Wie sieht das Zusammenhangsmuster zwischen Amplitude und Phase in unterschiedlichen sensorischen Arealen aus? Wodurch ist beispielsweise ein unterschiedliches Zusammenhangsmuster zwischen alpha-Amplitude und Wahrnehmungswahrscheinlichkeit sensorischer Reize im somatosensorischen System begründet? Was sind die genauen zeitlichen Parameter der suppressiven Wirkung der Phase und Amplitude auf neuronale Prozesse? Auf welchen Ebenen der Informationsverarbeitung (sensorischer Informationseingang, Informationsintegration, Informationstransmission) sind alpha-Oszillationen wirksam. Welche

Rolle spielen mögliche unterschiedliche Generatoren der alpha-Oszillationen in den einzelnen sensorischen Systemen für die Informationsverarbeitung (thalamo-kortikale Generatoren und kortikale Generatoren in unterschiedlichen Schichten)?

Ein großes generelles Manko zahlreicher empirischer Studien, auf denen die mechanistische Interpretation der Rolle der alpha-Oszillationen beruht, ist die korrelative Natur der berichteten Zusammenhangsmuster. So wird zwar häufig ein Zusammenhang zwischen der Modulation von Phase und Amplitude der alpha-Oszillationen und der veränderten neuronalen Informationsverarbeitung berichtet, allerdings ist dieser Zusammenhang nur ungerichtet und korrelativ. Dieser einfache Zusammenhang lässt also auch die Interpretation zu, alpha-Modulationen wirken nicht aktiv und kausal suppressiv sondern stellen vielmehr ein reine Epiphänomen inhibitorischer Prozesse dar. Zur Klärung einer mechanistischen Funktion von alpha-Oszillationen bedarf es daher im letzten Schritt empirischer Methoden, alpha-Oszillationen direkt und unabhängig von anderen Experimentalparametern modulieren zu können. Über eine experimentelle Modulation von alpha-Oszillationen kann dann der Einfluss veränderter Parameter dieser Oszillationen auf die Informationsverarbeitung untersucht werden.

1.5 tACS – ein Verfahren der nicht-invasiven Hirnstimulation zur Modulation neuronaler Oszillationen

Eine Möglichkeit der Modulation neuronaler Prozesse stellen nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren dar. Zwei grundlegende Formen können unterschieden werden: bei der transkraniellen Magnetstimulation (tMS) wird über eine Spule über dem Schädel kurzzeitig ein starkes Magnetfeld erzeugt, das wiederum, sehr lokal, Ionenflüsse im Gehirn beeinflusst und zu einer lokalen Depolarisation der Zielneuronenpopulation führt (für einen Überblick: Kobayashi & Pascual-Leone, 2003; Pascual-Leone et al., 2000; Sandrini, Umiltà & Rusconi, 2011). Bei Verfahren der transkraniellen Elektrostimulation (tES) wird über zwei Elektroden ein Stromfluss auf dem Schädel appliziert. Form und Parameter der applizierten Stromflüsse können sich jedoch beträchtlich unterscheiden (Guleyupoglu, Schestatsky, Edwards, Fregni & Bikson, 2013). In der Forschung und auch Therapie hat sich die transkranielle Gleichstromstimulation (engl. transcranial direct current stimulation, tDCS) als eine Form etabliert. Hierbei wird ein Gleichstrom mit schwacher Intensität appliziert, der je nach Stromflussrichtung inhibierend oder exzitatorisch auf Neuronenpopulationen unter den Elektroden wirken kann (Nitsche et al., 2008; Nitsche & Paulus, 2000; Stagg & Nitsche, 2011).

In der Humanforschung stellt die transkranielle Wechselstromstimulation ein relativ junges Verfahren dar. Im Kontrast zu tDCS wird hierbei ein Wechselstrom einer bestimmten Frequenz zwischen den beiden Elektroden appliziert (Antal et al., 2008). Die Applikation von tACS über unterschiedlichen Arealen und mit unterschiedlichen Frequenzen konnte dabei Hirnfunktionen

in unterschiedlichen Modalitäten wie der visuellen (Cabral-Calderin, Schmidt-Samoa & Wilke, 2015; Helfrich, Schneider, et al., 2014; Kanai, Chaieb, Antal, Walsh & Paulus, 2008; Kanai, Paulus & Walsh, 2010; Kar & Krekelberg, 2014; Laczó, Antal, Niebergall, Treue & Paulus, 2012; Müller, Vellage, Heinze & Zaehle, 2015; Ruhnau, Neuling, et al., 2016; Ruhnau, Keitel, Lithari, Weisz & Neuling, 2016), der somatosensorischen (Feurra, Paulus, Walsh & Kanai, 2011), der auditorischen (Neuling, Rach, Wagner, Wolters & Herrmann, 2012; Riecke, 2016; Riecke, Formisano, Herrmann & Sack, 2015; Riecke, Sack & Schroeder, 2015; Rufener, Zaehle, Oechslin & Meyer, 2016) oder der motorische Modalität modulieren (Antal et al., 2008; Brittain, Probert-Smith, Aziz & Brown, 2013; Cappon, D'Ostilio, Garraux, Rothwell & Bisiacchi, in press; Feurra, Bianco, et al., 2011; Feurra et al., 2013; Krause et al., 2014; McNickle & Carson, 2015; Mehta, Brittain & Brown, 2014; Pogosyan, Gaynor, Eusebio & Brown, 2009; Schutter & Hortensius, 2011; Wach et al., 2013a, 2013b; Zaghi et al., 2010). Aber auch Korrelate höherer kognitive Funktionen wie z.B. Entscheidungen treffen, Risikoübernahme, Kreativität, fluide Intelligenz oder luzides Träumen können durch tACS moduliert werden (Feurra, Galli & Rossi, 2012; Jaušovec, Jaušovec & Pahor, 2014; Lustenberger, Boyle, Foulser, Mellin & Fröhlich, 2015; Santarnecchi et al., 2013, 2016; Sela, Kilim & Lavidor, 2012; Voss et al., 2014). Die Wirkweise von tACS ist dabei stark frequenzabhängig und scheint den frequenzspezifischen Funktionen neuronaler Oszillationen des stimulierten Areal zu entsprechen: so fanden Joundi et al. (2012) zum Beispiel eine Dissoziation der Effekte von tACS im Beta- und im Gamma-Band über motorischen Arealen auf eine Handkraftaufgabe. In Analogie zur funktionalen Sicht motorischer neuronaler Oszillationen, hemmten applizierte Beta-Band-Oszillationen die initiale Kraftentwicklung und Maximalkraft während tACS im Gamma-Band diese Parameter steigerten.

Schon frühe tierexperimentelle Studien legen dabei nahe, dass tACS frequenzspezifisch wirkt (Bawin, Sheppard, Mahoney & Adey, 1984). Insbesondere, die Frequenz oder Frequenzen intrinsischer neuronaler Oszillationen, spielen dabei eine wichtige Rolle. Der Grund hierfür liegt in den angenommenen neurophysiologischen Wirkungen der tACS. Die applizierten Ströme reichen dabei nicht aus, um direkt Aktionspotentiale auszulösen: während für ein Auslösen von Aktionspotentialen in etwa eine Feldstärke von 5 V/m benötigt wird, erzeugen die applizierten tACS-Ströme in Humanexperimenten wahrscheinlich nur Feldstärken von 0,2 bis 0,4 V/m in den stimulierten Arealen (Antal & Herrmann, 2016; C. S. Herrmann, Rach, Neuling & Struber, 2013; Jefferys, 1981). In tierexperimentellen Studien konnte allerdings dennoch nachgewiesen werden, dass auch applizierte Ströme mit Feldstärken von weniger als 5 V/m physiologisch wirksam sein können, indem sie Membranpotentiale unterschwellig modulieren. Bei vorhandener intrinsischer neuronaler Aktivität können diese unterschweligen Veränderungen der Membranpotentiale die Wahrscheinlichkeit von Aktionspotentialen zeitlich modulieren. Durch das oszillierende tACS-

Signal ändert sich auch die Feldstärke zyklisch, wodurch in den Zellpopulationen der Betrag der notwendigen Positivierung oszillatorisch moduliert werden kann, der für Aktionspotentiale notwendig ist. Auf Ebene ganzer Zellpopulationen können sich damit Aktionspotentiale in bestimmten Phasen der applizierten Oszillation häufen und die neuronale Aktivität kann damit durch den Rhythmus der applizierten Ströme moduliert werden (Bawin et al., 1984; Deans, Powell & Jefferys, 2007; Francis, Gluckman & Schiff, 2003; Fröhlich & McCormick, 2010; Jefferys, Deans, Bikson & Fox, 2003; Ozen et al., 2010; Radman, Su, An, Parra & Bikson, 2007; Reato, Rahman, Bikson & Parra, 2010).

Diese Interaktion zwischen externer tACS-Oszillation und intrinsischer Aktivität ist besonders effektiv, wenn sich beide Signale ähnlich sind. Besonders starke Modulationen der neuronalen Aktivität finden sich, wenn die Stimulationsfrequenz nah an der Frequenz intrinsischer oszillatorischer Aktivität liegt (Ali, Sellers & Fröhlich, 2013; Merlet et al., 2013; Ozen et al., 2010; Reato, Rahman, Bikson & Parra, 2013; Schmidt, Iyengar, Foulser, Boyle & Fröhlich, 2014). Entsprechend physikalisch motivierter Resonanzphänomene kann es durch Resonanz dabei zu einer Synchronisierung (engl. „entrainment“) der intrinsischen neuronalen Oszillatoren durch den externen tACS-Oszillator kommen (Hutcheon & Yarom, 2000). Wie in Abbildung 1 dargestellt wird in einer zusammenfassenden Betrachtung tierexperimenteller Studien durch Reato et al. (2013) wird dabei vermutet dass tACS physiologisch unterschiedliche auf die neuronale Aktivität wirken kann. Wenn die Stimulationsfrequenz der intrinsischen Frequenz neuronaler Oszillationen entspricht, kann es zur Resonanz und Synchronisierung der neuronalen Aktivität durch tACS kommen. Aufgrund von Resonanzprozessen ist dieser Prozess am effektivsten und bereits geringe Feldstärken können physiologisch wirksam sein (grüne Farbe in Abbildung 1). Bei einer tACS-Applikation mit einer abweichenden Frequenz werden größere Feldstärken benötigt, um den neuronalen Oszillationen diese abweichende Frequenz ‚aufzuzwingen‘ (rote und dunkelblaue Farbe in Abbildung 1). Gleichzeitig wird beschrieben, dass intrinsische Oszillationen durch eine niedrigfrequente Stimulation phasisch in ihrer Amplitude moduliert werden können. Bei einer niedrigeren Stimulationsfrequenz wird dabei nicht die Frequenz der intrinsischen Oszillationen moduliert, sondern diese neuronalen Oszillationen durch das tACS-Signal in ihrer Amplitude moduliert (gelbe Farbe in Abbildung 1).

Auch wenn invasive tierexperimentelle Studien den Mechanismus der Synchronisierung in Tierstudien nahe legen, fehlt für die direkte Modulation neuronaler Oszillationen durch tACS im Menschen der zwingende Nachweis. Allerdings finden sich mittlerweile viele Studien, die viele der von Thut et al. (2011) beschriebenen Kriterien erfüllen (vgl. Tabelle 1), um den Mechanismus der neuronalen Synchronisierung neuronaler Oszillationen durch eine externe Stimulation (hier tACS) zu stützen. So konnte wie in Punkt 1 und 3 gefordert eine räumlich spezifische Amplitudenerhöhung neuronaler visueller alpha-Oszillation vor und während der

Applikation von tACS im EEG (Helfrich, Schneider, et al., 2014; Kasten, Dowsett & Herrmann, 2016; Neuling, Rach & Herrmann, 2013; Vossen, Gross & Thut, 2015; Zaehle, Rach & Herrmann, 2010) im MEG (Ruhnau, Neuling, et al., 2016) oder bei intrakraniellen Messungen (Alagapan et al., 2016) nachgewiesen werden. Spezifisch wurden Oszillationen moduliert, die auch in Ruhe messbar waren (Punkt 4.1). Auch finden sich Effekte für motorische (Cappon et al., in press; Feurra, Bianco, et al., 2011; Feurra et al., 2013; Joundi et al., 2012; Schutter & Hortensius, 2011; Wach et al., 2013a), somatosensorische (Feurra, Paulus, et al., 2011) und visuelle Funktionen (Kanai et al., 2008, 2010; Laczó et al., 2012), die von der Stimulationsfrequenz abhängig sind und zum Teil zwischen unterschiedlichen Frequenzen dissoziieren (Punkt 5). Ebenso scheinen Stimulationseffekte zustandsabhängig und damit abhängig von Parametern wie der Amplitude (Alagapan et al., 2016; Neuling et al., 2013; Ruhnau, Neuling, et al., 2016), der Phase neuronaler Oszillationen (Brittain et al., 2013) oder dem aktuellen Aufgabensetting (Feurra et al., 2013) zu sein (Punkt 4.1). Wie in Punkt 6 gefordert moduliert tACS im alpha-Band die auditorische und visuelle Wahrnehmung zyklisch und scheint damit die vermutete Rolle intrinsischer alpha-Oszillationen nachzuahmen (Helfrich, Schneider, et al., 2014; Neuling, Rach, et al., 2012).

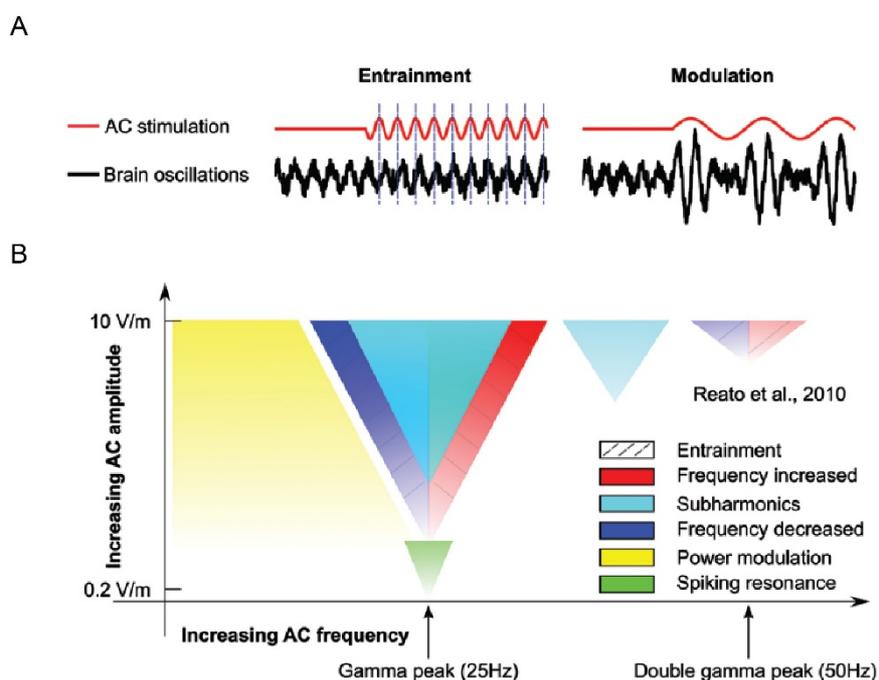


Abbildung 1 Schematische Effekte transkranieller Wechselstromstimulation A) Wechselstromstimulation mit einer Frequenz nahe an der Frequenz intrinsischer neuronaler Oszillation, führt zu einer Synchronisierung (engl. „entrainment“), während eine niedrig-frequente Stimulation zu einer phasischen Amplitudenmodulation neuronaler Oszillationen führt. B) Systematik der gefundenen Effekte elektrischer Wechselstromstimulation auf intrinsische Gamma-Oszillationen in Abhängigkeit der applizierten Stimulationsamplitude und -Frequenz. Bei Übereinstimmung zwischen der Frequenz intrinsischer neuronaler und extern applizierter Oszillationen ist aufgrund von Resonanzphänomenen bereits eine geringe Stimulationsamplitude ausreichend für eine Synchronisierung neuronaler Oszillationen durch tACS (grün). Grafik adaptiert nach (Reato et al., 2013).

Die Effekte transkranieller Wechselstromstimulation ergeben sich aus einer Interaktion der extern applizierten Oszillation mit den intrinsischen neuronalen Oszillationen. Insbesondere der Mechanismus der Synchronisierung beider Oszillationen scheint dabei als Mechanismus in Frage zu kommen. Vor diesem Hintergrund stellt tACS eine geeignete Methode dar, neuronale Oszillationen aktiv zu modulieren und damit auch die Rolle dieser für die Informationsverarbeitung zu untersuchen.

Tabelle 1 Kriterien für eine Synchronisierung neuronaler Oszillationen durch ein externes Signal (nach Thut et al. (2011))

EEG/MEG-Nachweise	
1	Synchronisierung neuronaler Oszillationen durch den rhythmischen Strom externer Ereignisse gemessen im EEG/MEG.
2	Frequenzspezifität der Synchronisierung in EEG/MEG-Signalen mit maximaler Effektivität der Stimulation, wenn diese mit der Frequenz des stimulierten Generators übereinstimmt.
3	Räumliche Spezifität der Synchronisierung im EEG/MEG mit einer räumlich spezifischen Topografie der oszillatorischen Signatur entsprechend der Zielregion.
4	Die Zielregion kann auch ohne rhythmische Stimulation in der Synchronisierungsfrequenz oszillieren (natürlicher Oszillator). Diese natürliche Oszillatoren können sein:
4.1	Ein selbst-erhaltender Oszillator, der in Ruhe im EEG/MEG messbar ist und für den eine Synchronisierung einen Zusammenhang mit der fortlaufenden Oszillation (Phasenabhängigkeit) zeigen sollte. Dies wäre als starker Indikator einer Synchronisierung zu werten.
4.2	Ein Oszillator, der durch eine Aufgabe aktiviert wird (aufgabenabhängige oszillatorische EEG/MEG-Aktivität). In dem Falle könnte ein Zusammenhang zwischen synchronisierendem externen Signal und Hintergrundrhythmen fehlen. Dies wäre als moderater Indikator einer Synchronisierung zu werten.
4.3	Ein fehlender Nachweis gemessener Oszillationen in der Zielregion (in Ruhe oder während einer Aufgabe) macht einen Mechanismus der Synchronisierung neuronaler Oszillationen nicht automatisch unwahrscheinlich. Dies wäre jedoch als schwacher Indikator einer Synchronisierung zu werten.
Konvergierende behaviorale Nachweise	
5	Frequenzspezifische Verhaltenskonsequenzen während der rhythmischen Stimulation (wenn ein kausaler Zusammenhang zwischen der Amplitude neuronaler Oszillationen und dem Verhalten vermutet wird, z.B. Foxe & Snyder (2011)). Eine doppelte Dissoziation wäre der stärkste Indikator, gefolgt von einer einfachen Dissoziation.
6	Ein zyklisches Muster des Verhaltens während der rhythmischen Stimulation (wenn ein kausaler Zusammenhang zwischen der Phase neuronaler Oszillationen und dem Verhalten vermutet wird (Mathewson et al., 2011; VanRullen, Busch, Drewes & Dubois, 2011))

1.6 Forschungsfragen und Hypothesen für die Experimente

Alpha-Oszillationen wird wie in Abschnitt 1.2 und 1.3 beschrieben eine inhibitorische Rolle in der Informationsverarbeitung zugeschrieben. Besonders in der Human-Literatur basiert diese Sicht auf Studien, die visuelle alpha-Oszillationen untersucht haben. Auf Basis von

tierexperimentellen Studien wurde jüngst nahegelegt, dass alpha-Oszillationen, die in unterschiedlichen sensorischen Kortizes zu findend sind, eine vergleichbare, generell inhibitorische Funktion haben, die jedoch modalitätsspezifisch implementiert ist. Dennoch fehlen gerade für das somatosensorische System konsistente Zusammenhangsmuster zwischen Amplituden- und Phasendynamiken des mu-alpha-Rhythmus und der Informationsverarbeitung, um diese inhibitorische Funktion neuronaler alpha-Oszillationen stringent zu belegen. Gleichzeitig scheint die transkranielle Wechselstromstimulation (tACS) die Möglichkeit zu bieten, neuronale Oszillationen zu modulieren und stellt damit einen vielversprechenden methodischen Zugang dar, um den Einfluss neuronaler Oszillationen auf die Informationsverarbeitung zu untersuchen.

In Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, ob sich das somatosensorische System durch die Applikation von tACS modulieren lässt und welche Rolle tACS-modulierte somatosensorische mu-alpha-Oszillationen für die Informationsverarbeitung spielen können.

In einem ersten Schritt wurde hierfür explorativ geprüft, ob somatosensorische mu-alpha-Oszillationen durch tACS in ihrer Amplitude moduliert werden können. Dafür wurde eine mögliche Modulation der Amplitude somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen durch tACS mithilfe des EEGs untersucht (Experiment 1 und Experiment 2). Entsprechend der Literatur zur Wirksamkeit von tACS in Tiermodellen und einer ersten EEG-tACS-Studie im visuellen System wurde vermutet:

- (1) Wenn tACS über somatosensorischen Arealen mit der individuellen mu-alpha-Frequenz appliziert wird und dadurch mu-alpha-Oszillationen moduliert werden, führt dies zu einer topografisch-spezifischen Erhöhung der Amplitude somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen.
- (2) Wenn tACS über somatosensorischen Arealen appliziert wird, ist die Amplitudenerhöhung abhängig von der Stimulationsfrequenz und
 - (2.1) am größten wenn tACS mit der individuellen mu-alpha-Frequenz appliziert wird,
 - (2.2) reduziert – jedoch nachweisbar – wenn tACS mit benachbarten Frequenzen appliziert wird ($\mu\text{-alpha} \pm 1 \text{ Hz}$)
 - (2.3) und nicht nachweisbar bei einer Stimulation mit 20 Hz und der Scheinstimulation.

Anschließend wurde in einem zweiten Schritt untersucht, ob die in den beiden EEG-Experimenten gefundene Modulation neuronaler mu-alpha-Oszillationen durch mu-tACS Einfluss auf die somatosensorische Wahrnehmung haben kann (Experiment 3). Entsprechend der gefundenen Amplitudenreduktion nach der tACS-Applikation (Experiment 2) und einem in der Literatur beschriebenen, negativen Zusammenhang zwischen der mu-alpha-Amplitude

und der Wahrnehmungswahrscheinlichkeit sensorischer Stimuli (z.B. Schubert et al., 2009) wurde vermutet:

- (3) Wenn mu-tACS während einer somatosensorischen Detektionsaufgabe appliziert wird, führt dies, durch eine Reduktion der mu-alpha-Amplitude, zu einer tonischen Reduzierung der Wahrnehmungsschwelle nach der Stimulation.

Neben der Amplitude der mu-alpha Oszillationen wird eine inhibitorische Rolle auch für die Phase der Oszillationen berichtet (z.B. Ai & Ro, 2014). Entsprechend wurde für die mutmaßliche Synchronisierung neuronaler mu-alpha-Oszillationen durch mu-tACS während der Stimulation weiter vermutet:

- (4) Wenn mu-tACS während einer somatosensorischen Detektionsaufgabe appliziert wird und neuronale mu-alpha Oszillationen während der Applikation synchronisiert werden, führt dies zu:
 - (4.1) einer tonischen Erhöhung der Wahrnehmungsschwelle und
 - (4.2) einer phasischen Modulation der Wahrnehmungsschwelle in Abhängigkeit der tACS-Phase

Auf Basis der gefunden Modulation neuronaler mu-alpha-Oszillationen nach der tACS-Applikation und einer Veränderung der somatosensorischen Wahrnehmung während der Applikation sollte in einem dritten Schritt mithilfe des fMRTs untersucht, welchen Einfluss die Applikation von mu-alpha-tACS auf die Netzwerkaktivität hat (Experiment 4). Spezifisch wurde vermutet, dass eine Modulation somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen, in Analogie zu Befunden bei visuellen alpha-Oszillation (z.B. Scheeringa et al., 2012), zu einer Veränderung der funktionellen Netzwerkkonnektivität führt. Mithilfe des fMRTs sollte untersucht werden, ob damit alpha-Oszillationen eine aktive Rolle in der Modulation des Informationsflusses spielen. So wurde vermutet:

- (5) Während mu-tACS appliziert wird, führt dies über eine Synchronisierung neuronaler mu-alpha-Oszillationen zu einer reduzierten funktionellen Konnektivität der primären somatosensorischen Kortizes.
- (6) Wenn mu-tACS appliziert wird führt dies über eine Reduzierung der mu-alpha-Amplitude nach der Applikation zu einer erhöhten funktionellen Konnektivität der primären somatosensorischen Kortizes nach der Stimulation.

2 Allgemeine Methoden

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung des Einflusses transkranieller Wechselstromstimulation auf das somatosensorische System. Da die Wirkung von tACS umfassend und explorativ untersucht werden sollte, wurde ein möglicher Effekt der Stimulation unterschiedlich operationalisiert. Im Rahmen der Arbeit sollte ein Einfluss von tACS auf die neuronale Oszillation, messbar mit der Elektroenzephalografie (EEG) (Experiment 1, Experiment 2), die somatosensorische Perzeption (Experiment 3) und allgemeine funktionale Konnektivitätsmuster neuronaler Netzwerke, messbar mit der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) (Experiment 4) untersucht werden. Hierfür wurden der generelle experimentelle Zugang, Stimulationsparameter und der grundlegende Ablauf in den Studien konstant gehalten, während die entsprechende Operationalisierung eines möglichen Stimulationseffektes variierte.

2.1 Versuchspersonen

Für alle durchgeführten Studien wurden gesunde, rechtshändige Versuchspersonen (nach Oldfield, 1971) im Alter von 18 bis 35 Jahren rekrutiert, die für ihre Versuchsteilnahme bezahlt wurden. Alle Versuchspersonen wurden eingangs durch einen Arzt neurologisch untersucht, ausführlich über die Art der Experimente und die Hirnstimulation aufgeklärt und haben schriftlich zur Teilnahme eingewilligt. Folgende allgemeine Ausschlusskriterien für die Teilnahme an Experimenten mit nicht-invasiver Hirnstimulation wurden anhand eines Fragebogens vor jedem Experiment abgefragt.

Ausschlusskriterien

- (1) Neurologische und/oder psychiatrische Vorerkrankungen
- (2) Kognitive Defizite, schwere Sprachstörungen, Alkohol- oder Drogenmissbrauch
- (3) Vorausgegangene neurochirurgische Eingriffe
- (4) Migräne
- (5) Kontraindikationen für die Applikation der transkraniellen Wechselstromstimulation (tACS): Epilepsie bzw. zerebrale Krampfanfälle in der Vorgeschichte (oder in der Familie), Herzschrittmacher, intrakranielle Metallclips, Cochlea-Implantat, Liquor-shunt
- (6) Jegliche chronische Erkrankungen (z.B. Asthma, Diabetes mellitus etc.), die eine dauerhafte Medikation erfordern
- (7) Einnahme von Medikamenten innerhalb von 12 Stunden vor dem Versuch, die die Hirnaktivität beeinflussen (Ausnahme: Kontrazeptiva)
- (8) Schwangerschaft (Ausschluss durch Urin-Test unmittelbar vor dem ersten Versuchstag)
- (9) Schlafstörungen

2.2 Somatosensorische Stimulation

In allen durchgeführten Experimenten wurde tACS mit der individuellen mu-alpha Peakfrequenz appliziert. Diese Peak-Frequenz wurde als maximale Amplitudenverringerng der somatosensorischen mu-alpha-Oszillationen bei der Verarbeitung somatosensorischer Stimuli operationalisiert (event-related-desynchronization, „ERD“, see Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999) und jeweils in einem Vorexperiment untersucht (vgl. 2.5.2 Vorexperiment). Als somatosensorische Stimuli, sowohl in den Vorexperimenten als auch im Hauptexperiment des dritten Experiments wurden elektrische Stimuli genutzt. Diese Stimuli wurden über zwei Velcro-Ringelektroden mittels eines bipolaren Konstantstromstimulators DS7 (Digitimer Ltd, Welwyn Garden City, Hertfordshire, UK) am rechten Zeigefinger der Versuchspersonen appliziert. Die applizierten Stromimpulse waren einzelne, monophasische, rechteckige Pulse mit einer Dauer von 200 μ s. Die Intensität der präsentierten Stimuli wurde für die Vorexperimente auf ein supraliminales Niveau gestellt und konstant gehalten. Für das Hauptexperiment 3, in dem der Einfluss von tACS auf die somatosensorische Wahrnehmung untersucht wurde, wurde die Intensität einzelner präsentierter Stimuli kontinuierlich adaptiv und automatisch variiert und folgte der Wahrnehmungsschwelle der Versuchspersonen (vgl. 5.2.4 Versuchsdurchführung). Physiologisch führt der elektrische Stimulus zu einer Potentialänderung im extrazellulären Medium entlang den Nervenfasern und bei hinreichender Stärke zu einer Depolarisation der Nervenfasern unter den Elektroden, die über Nervenbahnen weitergeleitet und dann zentral verarbeitet werden (Mauguière, 2011). Die Applikation elektrischer Stimuli erlaubt daher eine zeitlich präzise und in der physikalischen Intensität gut kontrollierbare Induktion somatosensorischer Verarbeitung, jedoch auf Kosten einer rezeptor-spezifischen Aktivierung des somatosensorischen Systems.

Der Stimulator wurde mithilfe von Presentation Software (Neurobehavioral Systems Inc., Albany, USA) über den Parallelport des Computers angesteuert.

2.3 Transkranielle Wechselstromstimulation (tACS)

Die transkranielle Wechselstromstimulation ist eine Methode der nicht-invasiven Hirnstimulationsverfahren, die sich aus der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) entwickelte und bei der ein schwacher elektrischer Wechselstrom Strom mit sinusoidal-oszillierender Amplitude und oszillierender Richtung zwischen zwei am Kopf befestigten Elektroden fließt (Antal et al., 2008; C. S. Herrmann et al., 2013; Reato et al., 2013) (vgl. 1.5 tACS – ein Verfahren der nicht-invasiven Hirnstimulation zur Modulation neuronaler Oszillationen). In den durchgeführten Experimenten wurden die grundlegenden Stimulationsparameter konstant gehalten.

2.3.1 Stimulatoren

Die elektrische Stimulation wurde mithilfe kommerziell erwerbbarer Stimulatoren durchgeführt. Für Experiment 1-3 wurde ein stationärer, per Computer programmierbarer Stimulator DC-Stimulator MC (ELDITH, Neuroconn, Ilmenau, Deutschland) genutzt. Für Experiment 4 wurde ein DC-Stimulator MR (ELDITH, Neuroconn, Ilmenau, Deutschland) genutzt, der für die Nutzung im (f)MRT konzipiert und am Max-Planck-Institut bereits erfolgreich genutzt wurde (Sehm et al., 2012; Sehm, Kipping, Schaefer, Villringer & Ragert, 2013).

2.3.2 Stimulationselektroden – Positionierung und Applikation

Es wurden gummierte Stimulationselektroden mit einer Größe von 40 x 40 mm genutzt. Diese wurden, in Anlehnung an eine Arbeit zu tACS im visuellen System von Zaehle et al. (2010), in den hier berichteten Experimenten bilateral über beiden primären somatosensorischen Kortizes appliziert. Zur Orientierung wurden Standard EEG-Positionen genutzt und wie in Abbildung 2 zu sehen wurden die Stimulationselektroden anterior zu den Elektrodenpositionen C3 und C4 etwa über CP3 und CP4 positioniert („Guideline thirteen: guidelines for standard electrode position nomenclature. American Electroencephalographic Society“, 1994). Dadurch wurde zum einen erreicht, dass tACS über Regionen appliziert wurde, an denen das im EEG messbare Signal der mu-alpha Aktivität maximal ist (Kuhlman, 1978; Neuper, Wörtz & Pfurtscheller, 2006; Pfurtscheller, Neuper, Andrew & Edlinger, 1997) und die nahe an den neuronalen Generatoren des mu-alpha Rhythmus liegen (Hari & Salmelin, 1997; Ritter et al., 2009), um damit eine größtmögliche Interaktion zwischen tACS und mu-alpha-Oszillationen anzustreben. Zum anderen war es mit dieser Elektroden-Montage noch möglich EEG-Elektroden an den Positionen C3 und C2 zu positionieren um Signaturen der mu-alpha-Aktivität im EEG sowohl für die Vorexperimente als auch für die EEG-Messungen der Hauptexperimente der Experimente 1 und 2 zu erhalten (Graumann, Huggins, Levine & Pfurtscheller, 2002; Neuper et al., 2006; Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999; Pfurtscheller & Neuper, 1994).

Um den Kontakt zwischen Kopfhaut und Elektrode zu maximieren und damit Hautirritationen vorzubeugen (Lagopoulos & Degabriele, 2008; Palm et al., 2008), wurden die Kopfhautstellen mit Alkoholpads gereinigt und Elektrodengel (Ten20, D.O. Weaver, Aurora, CO, USA) zwischen Elektrode und Kopfhaut appliziert. Durch dieses Vorgehen wurden, in der Forschung übliche Impedanzwerte unter 10 k Ω erreicht.

2.3.3 Stimulationsparameter

Im Rahmen der Experimente wurde für die aktive und wirksame transkranielle Stimulation (verum) ein sinusoidaler Wechselstrom mit einer Peak-to-Peak Amplitude von 1 mA appliziert. Bei einer Elektrodengröße von 40 x 40 mm wird damit eine maximale Stromdichte von 62.5 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ unter der Stimulationselektrode erreicht, die vergleichbar mit anderen tDCS- und tACS Studien ist (C. S. Herrmann et al., 2013; Nitsche et al., 2003; Reato et al., 2013) und weit unter

einem potentiell gewebeschädigenden Wert von 25 mA/cm² liegt (McCreery, Agnew, Yuen & Bullara, 1990). Die Stimulationsfrequenz war in den Experimenten 2 bis 4 auf die individuelle mu-alpha Frequenz festgelegt (Bereich von 8 bis 14 Hz). Im Experiment 1 wurden unterschiedliche Frequenzen genutzt (individuelle mu-alpha Frequenz, individuelle mu-alpha Frequenz \pm 1 Hz, 10 Hz, 20 Hz). Die Dauer der einzelnen verum-Stimulationsblöcke in jedem Experiment lag bei 5 min Stimulation mit maximaler Amplitude. Einzig in Experiment 4 wurde die Dauer auf 5 min 50 s erhöht, um eine ausreichende Dauer des Experimentalblocks für eine valide Konnektivitätsanalyse der fMRT-Daten zu gewährleisten. Zusätzlich wurde die Stimulationsintensität in Experiment 1 - 3 zu Beginn über 10 s linear auf die Maximalamplitude erhöht und zum Stimulationsende über 2 s auf 0 reduziert. In Experiment 4 waren beide Zeitfenster bedingt durch eingeschränkte Einstellmöglichkeiten des Stimulators (DC-Stimulator MR) jeweils 5 s lang. Das kontinuierliche Ansteigen der Stimulationsintensität verringert die Wahrscheinlichkeit, die Stimulation in Form von Kribbeln oder Hitzeempfinden unter den Elektroden wahrzunehmen (Nitsche et al., 2003).

Für die Scheinstimulation (sham) wurde ein in anderen Studien etabliertes Protokoll genutzt, bei dem die Stimulation lediglich für eine kurze Dauer (10 – 30s) appliziert und danach gestoppt wird (Gandiga, Hummel & Cohen, 2006). Diese kurze Stimulation kann zwar Empfindungen erzeugen, die mit transkranieller Stromstimulation einhergehen und vor allem am Anfang der Stimulation stark spürbar sind (Kribbeln, Jucken und Hitzeempfinden unter der Stimulationselektrode), minimiert dabei jedoch die neurophysiologische Wirksamkeit der Stimulation (Antal et al., 2008; Zaehle et al., 2010). Obwohl sich Schein- und verum-Stimulation damit ähnlich anfühlen, ist die Scheinstimulation aufgrund der kurzen Stimulationsdauer als nicht invasive Hirnstimulation ineffektiv und daher besonders als Vergleichsbedingung geeignet. Im Experiment 1 und 2 bestand die sham-Stimulation aus einer Sinus-Stimulation mit einer festen Frequenz von 10 Hz. In den beiden anderen Experimenten wurde die Scheinstimulation angepasst und eine zeitlich kürzere Noise-Stimulation genutzt, bei der ein Signal mit einem normalverteilten Frequenzspektrum appliziert wird. Dadurch sollte eine mögliche Interaktion von tACS mit neuronalen Oszillationen im Vergleich zur 10 Hz-Sinus-Scheinstimulation noch weiter verringert werden. Eine Zusammenfassung der wichtigsten Stimulationsparameter der einzelnen Studien findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 2 *Stimulationsparameter der Studien*

		Form, Frequenz	Amplitude	Position	Stromdichte	Dauer
Experiment 1	verum	Sinus, $f = \mu\text{-alpha}$, $\mu\text{-alpha} \pm 1 \text{ Hz}$, 20 Hz	1 mA	CP3, CP4	62.5 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$	10s 300s 1s
	sham	Sinus, $f = 10 \text{ Hz}$	1 mA	CP3, CP4	62.5 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$	10s 30s 1s
Experiment 2	verum	Sinus, $f = \mu\text{-alpha}$	1 mA	CP3, CP4	62.5 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$	10s 300s 1s
	sham	Sinus, $f = 10 \text{ Hz}$	1 mA	CP3, CP4	62.5 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$	10s 30s 1s
Experiment 3	verum	Sinus, $f = \mu\text{-alpha}$	1 mA	CP3, CP4	62.5 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$	10s 300s 1s
	sham	Noise	1 mA	CP3, CP4	62.5 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$	10s 10s 1s
<i>Kontroll- experiment</i>	verum	Sinus, $f = \text{visuelles}$ alpha	1 mA	PO9, PO10	62.5 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$	10s 10s 1s
Experiment 4	verum	Sinus, $f = \mu\text{-alpha}$	1 mA	CP3, CP4	62.5 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$	5s 350s 5s
	sham	Noise	1 mA	CP3, CP4	62.5 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$	5s 10s 5s

2.4 Elektroenzephalografie (EEG)

Für die Vorexperimente der einzelnen Studien (vgl. 2.5.2 Vorexperiment) und die Hauptexperimente der Studie 1 und 2 wurde das EEG mit einem BrainAmp Verstärker (Brain Products, München, Deutschland) aufgezeichnet. Die Auflösung des Verstärkers lag dabei bei 0.5 μV , die Abtastrate bei 2500 Hz und es wurde bei der Aufzeichnung ein Tiefpassfilter von 250 Hz genutzt. Die Daten wurden mit der Software BrainVision Recorder (Brain Products, München, Deutschland) aufgenommen und gespeichert und später mit eigenen Matlab- (The MathWorks, Natick, MA, USA) und EEGlab-Skripten (Delorme & Makeig, 2004) analysiert.

Die genutzte Elektrodenmontage unterschied sich jedoch zwischen Experimenten 1-2 und Experimenten 3-4. Für die Experimente 1-2, in dem mögliche Modulationen neuronaler Oszillationen durch die Applikation von tACS untersucht werden sollte, wurde das EEG mit 52-Elektroden aufgezeichnet, die entsprechend des standardisierten internationalen 10-10 Systems („Guideline thirteen: guidelines for standard electrode position nomenclature. American Electroencephalographic Society“, 1994) in einer Elektrodenkappe (Easy cap, Falk Minow Services, Herrsching-Breitbrunn, Deutschland) montiert waren. Zusätzlich wurden zwei externe Elektroden an den äußeren Canthii der beiden Augen angebracht, um horizontale Augenbewegungen im horizontalen Elektrokulogramm (HEOG) abzubilden und aufzuzeichnen. Zwei weitere Elektroden wurden über und unter dem rechten Auge positioniert um im vertikalen Elektrokulogramm (VEOG) sowohl Blinzler als auch vertikale Augenbewegungen abzubilden und aufzuzeichnen. Die Referenzelektrode befand sich über dem linken Mastoid und die Ground-Elektrode über dem Sternum. Aufgrund der Positionierung der tACS-Elektroden unter der Kappe, konnten an den EEG-Elektroden CP3, CP5, P3, P5, CP4, CP6, P4, und P6 keine Signale gemessen werden (vgl. Abbildung 2). In den Experimenten 3-4 diente die Aufzeichnung des EEGs lediglich der Bestimmung der

individuellen mu-alpha Peak-Frequenz während des Vorexperiments. Hierfür wurde eine reduzierte EEG Montage genutzt, um einen schnellen Ablauf des Vorexperiments zu gewährleisten. Die Elektroden wurden manuell an den Positionen C3, C4, und POz nach dem internationalen standardisierten 10-10 Systems positioniert. Die online Referenz wurde über FCz und die Ground-Elektrode über dem Sternum angebracht. Zusätzlich wurden Elektroden über beiden Mastoiden für potentielle spätere Rereferenzierung der EEG-Daten positioniert und aufgezeichnet. Die Impedanzen aller Elektroden wurden unter 10 k Ω gehalten.

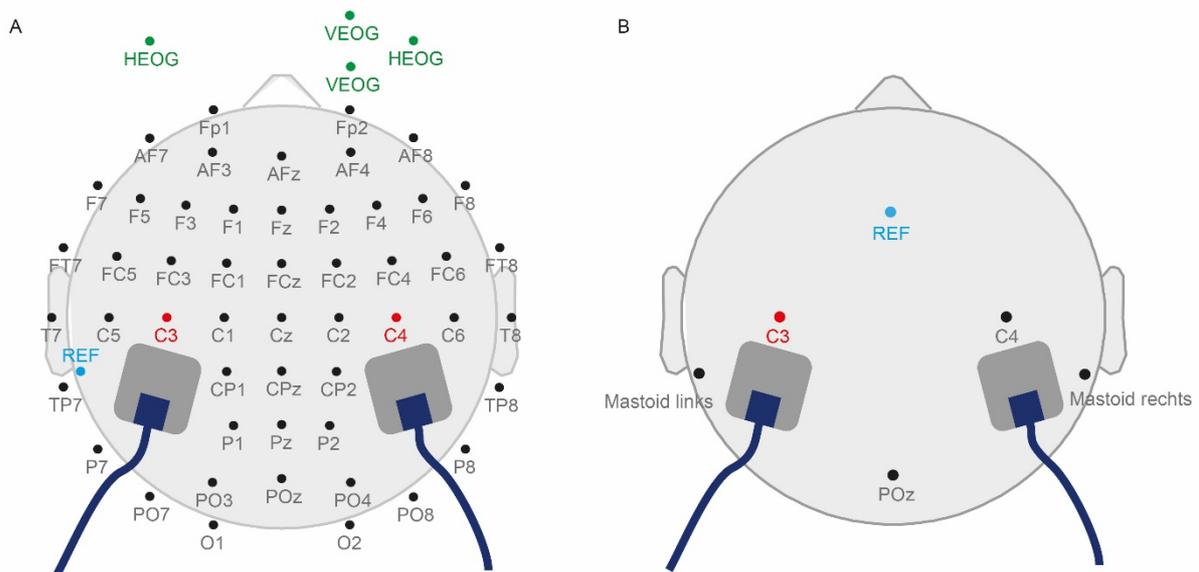


Abbildung 2 Elektrodenmontage A) Montage der 52 Skalp-EEG-Elektroden, der vier Elektroden zur Messung des vertikalen und horizontalen Elektrookulogramms (grün) und der beiden tACS-Elektroden (bilateral über zentroparietale Arealen) des Experiments 1 und 2. Die EEG-Referenz (blau) war über dem linken Mastoid positioniert. B) Reduzierte EEG-Montage für die Vorexperimente der Experimente 3 und 4. Die Referenz war über Fz positioniert.

2.5 Versuchsdurchführung

Für die Untersuchung möglicher Effekte von tACS auf verschiedene Aspekte des somatosensorischen Systems wurde der Zugang über eine randomisierte, kontrollierte, einfach verblindete Interventionsstudie genutzt, bei der mögliche Effekte der Stimulation innerhalb der Versuchspersonen getestet und gegenüber einer Kontrollbedingung validiert wurden („within subject“ Design). Generell wird hierbei ein möglicher Effekt einer verum-Intervention mit (zufälligen) Effekten einer kontrollierten und nicht wirksamen Schein-Intervention verglichen. Durch den Vergleich der verum- und Scheinintervention kann ein reiner Interventionseffekt valider abgeschätzt werden, da verum- und Scheinintervention gleichen unsystematischen Effekten durch die Experimentaltelnahme, Erwartungen der Versuchspersonen oder Versuchsleiter- und Zeiteffekten unterworfen sind, jedoch nur die verum-Intervention darüber hinaus die zu testende Intervention beinhaltet (Day & Altman,

2000; Schulz, 1995). Im Fall nicht invasiver Hirnstimulation wird hierbei der Effekt von verum-Hirnstimulation verglichen mit dem Effekt einer Schein-Stimulation (Nitsche et al., 2008).

In Studie 1 und 2 wurden die Scheinstimulation und die verum-Hirnstimulation innerhalb einer Experimentalsitzung verabreicht, während in den Experimenten 3 und 4 die verum- und Scheinstimulation für jede Versuchsperson zufällig auf zwei Sitzungen verteilt wurden, die mindestens eine Woche voneinander getrennt waren. Jede Experimentalsitzung unterteilte sich in Aufklärung über die Art des Experiments und Art der applizierten Stimulation, Präparation, Vorexperiment und Hauptexperiment.

2.5.1 Aufklärung und Präparation

Der Aufklärungsteil diente der allgemeinen Aufklärung zur Art des Experiments, dem Ablauf und dem Abklären möglicher Kontraindikationen für die tACS (vgl. 2.1 Versuchspersonen). Versuchspersonen willigten schriftlich zur Experimentteilnahme ein. Im Präparationsteil wurden tACS-, EEG- und Finger-Ringelektroden für die somatosensorische Stimulation angebracht und die Intensität der elektrischen Stimuli für das Vorexperiment in Interaktion mit den Versuchspersonen eingestellt.

2.5.2 Vorexperiment

2.5.2.1 Rationale

Ein wichtiger Parameter für die Wirksamkeit transkranieller Wechselstromstimulation stellt die Stimulationsfrequenz dar. Aufgrund von Resonanz-Prozessen zwischen neuronalen Oszillatoren und der extern applizierten Oszillation, steigt die Wirksamkeit von tACS je ähnlicher tACS-Frequenz und die Frequenz neuronaler Oszillationen sind (C. S. Herrmann et al., 2013; Reato et al., 2013). Um für jede Versuchsperson die individuelle Stimulationsfrequenz zu ermitteln, die identisch mit der Peak-Frequenz somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen ist, wurde hierfür in jeder Experimentalsitzung ein Vorexperiment vor dem Hauptexperiment durchgeführt.

Ziel des Vorexperimentes war die Identifizierung der individuellen Peak-Frequenz des mu-alpha Rhythmus als dominanter Rhythmus des somatosensorischen Systems (vgl. 1.3 Die Rolle neuronaler alpha-Oszillationen speziell in der Somatosensorik) (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Hierfür wurde ausgenutzt, dass die Verarbeitung somatosensorischer Stimuli zu einer Amplituden-Reduzierung somatosensorisch-relevanter alpha- und beta-Oszillationen, der Event-Related-Desynchronization (ERD), führt (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999; Pfurtscheller et al., 1997). Die Frequenz mit der maximalen ERD spiegelte daher die Peak-Frequenz funktional relevanter mu-alpha-Oszillationen wieder. Die ermittelte Frequenz diente dann in den darauf folgenden Hauptexperimentteilen als Stimulationsfrequenz der tACS-Applikation.

2.5.2.2 Ablauf

Zur Messung der ERD wurde vor jedem Experiment das identische EEG-Experiment durchgeführt, in dem den Versuchspersonen 150 überschwellige, deutlich spürbare, jedoch nicht unangenehme, elektrische Stimuli mit einem mittleren Inter-Stimulus-Intervall von 2050 ms und einem möglichen jitter von ± 450 ms präsentiert wurden (vgl. 2.2 Somatosensorische Stimulation). Die Stimulusintensität wurde manuell in Interaktion mit den Versuchspersonen ermittelt. Von einer geringen Intensität ausgehend, wurde die Intensität Schritt für Schritt erhöht und die Versuchspersonen jeweils nach der Deutlichkeit der Perzeption und Schmerzhaftigkeit der Stimuli befragt. Die individuelle Stimulusintensität wurde so gewählt, dass sie deutlich über der zuerst wahrgenommenen Intensität lag, jedoch als noch nicht schmerzhaft beschrieben wurde. Anschließend saßen die Versuchspersonen wach, still und mit offenen Augen in der EEG-Kabine und fixierten ein Kreuz, während die Stimuli passiv appliziert und das EEG aufgezeichnet wurde (vgl. 2.4 Elektroenzephalografie (EEG)).

2.5.2.3 Auswertung

Für die Ermittlung der individuellen mu-alpha Peak-Frequenz wurden die EEG-Daten um den Trigger eines präsentierten elektrischen Stimulus epochiert (-1500 bis 1500 ms). Die Signale gemessen an der Elektrode C3 wurden mithilfe einer Wavelet Transformation (Wavelet mit 5 Zyklen, von 5 bis 35 Hz in 0,1 Hz-Schritten) für jeden Zeitpunkt und Trial in den Frequenzraum überführt, um den Zeitverlauf der Amplituden unterschiedlicher Frequenzen darstellen und analysieren zu können. Ein Zeitfenster von 600 bis 300 ms vor Stimuluspräsentation diente als Schätzer der Ruhe-Aktivität in jedem Trial und die mittleren Amplituden dieses Zeitfensters wurden von jedem Datenpunkt subtrahiert. Die dadurch Baseline-korrigierten Zeit-Frequenzverläufe wurden dann über die Trials gemittelt. Um die individuelle Peak-Frequenz zu extrahieren wurde anschließend zunächst die Aktivität in einem Zeitfenster von 200 ms bis 600 ms nach Stimuluspräsentation separat für jede Frequenz gemittelt. Anschließend wurde die Frequenz mit der maximalen ERD (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999; Pfurtscheller et al., 1997) ermittelt i. e. die Frequenz mit der kleinsten Amplitude, normalisiert zum Baseline-Zeitfenster. Diese Frequenz wurde im folgenden Hauptexperiment als Stimulationsfrequenz genutzt.

2.5.3 Hauptexperiment

In den vier Hauptexperimenten wurde der Einfluss von tACS auf neuronale Oszillationen, die somatosensorische Wahrnehmung und funktionale Konnektivitätsmuster neuronaler Netzwerke untersucht. Hierfür wurden Veränderungen durch tACS verglichen mit Veränderungen durch eine Scheinintervention. Die experimentellen Parameter sind separat in den einzelnen Experimentteilen beschrieben.

Vor und nach jedem Hauptexperiment wurden die Versuchspersonen gebeten, auf einer 10-stufigen Likertskala ihre momentane Aufmerksamkeit (0 = sehr unaufmerksam, 10 = sehr

aufmerksam), Müdigkeit (0 = sehr wach, 10 = sehr müde) und das aktuelle Schmerzlevel (0 = keine Schmerzen, 10 = starke Schmerzen) einzuschätzen, um mögliche Unterschiede zwischen tACS und Scheinstimulation untersuchen zu können. Zusätzlich wurden die Versuchspersonen im Anschluss des Hauptexperimentes gefragt, ob sie die Stimulation bemerkt haben (dichotom: ja, nein) und wie sicher sie sich seien, diese bemerkt zu haben (10-stufige Likertskala: 1 = sehr unsicher, 10 = sehr sicher). Zusätzlich wurde deskriptiv erfragt, was sie während der Stimulation bemerkt haben und wie lange diese Empfindung anhielt, sofern sie die Frage „Haben Sie die Stimulation bemerkt?“ mit „Ja“ beantwortet haben. In Experiment 1 wurde zusätzlich gefragt, ob Unterschiede zwischen den Stimulationen festgestellt wurden, wie sicher sich die Versuchspersonen diesbezüglich seien (10-stufige Likertskala: 1 = sehr unsicher, 10 = sehr sicher) und deskriptiv, wie die Unterschiede in der Empfindung aussahen.

3 Experiment 1 – Der Einfluss von tACS auf mu-alpha-Oszillationen

3.1 Einleitung

Wie bereits beschrieben beruhen viele grundsätzliche Funktionen des Gehirns auf oszillatorischen Prozessen mit unterschiedlichen zeitlichen und räumlichen Auflösungen (Buzsáki & Draguhn, 2004; Engel, Fries & Singer, 2001). Insbesondere alpha-Oszillationen stehen dabei in Zusammenhang mit der Modulierung des Informationsflusses (Foxe & Snyder, 2011; Jensen & Mazaheri, 2010; Klimesch et al., 2007; Palva & Palva, 2007) und konnten dabei in Arealen unterschiedlicher Sinnesmodalitäten lokalisiert werden (Haegens et al., 2015).

Mithilfe transkranieller Wechselstromstimulation scheint es möglich neuronale Oszillationen über eine Synchronisierung der intrinsischen neuronalen Aktivität durch die applizierten externen Oszillationen modulieren zu können (Antal & Paulus, 2013; C. S. Herrmann et al., 2013; Reato et al., 2013). Bei der Applikation von tACS über zehn Minuten mit der individuellen visuellen alpha-Frequenz wurde gefunden, dass die Amplitude visueller alpha-Oszillationen nach der Stimulation in ihrer Amplitude größer als vor der Stimulation war. Dieses Muster zeigte sich jedoch nicht in der Kontrollbedingung wenn die Stimulation nicht appliziert wurde (Zaehle et al., 2010). Diese Amplitudenerhöhung visueller alpha-Oszillationen konnte auch für eine Stimulationsdauer von 20 min nachgewiesen werden. In der Studie konnte auch nachgewiesen werden, dass die Dauer dieser Amplitudenerhöhung bei einer 20 minütigen Stimulation zwischen 30 und 70 Minuten nach der Stimulation anhalten kann (Kasten et al., 2016; Neuling et al., 2013). Auch kurze Stimulationsblöcke scheinen wirksam, die mit dem EEG gemessene Amplitude visueller alpha-Oszillationen zu erhöhen (Vossen et al., 2015).

Diese Befunde sprechen für eine wirksame Modulation neuronaler alpha-Oszillationen in parieto-okzipitalen Arealen. Allerdings ist nicht bekannt, in wie fern auch alpha-Oszillationen mit Generatoren in anderen Arealen durch tACS moduliert werden können. Weiter wird auf Basis tierexperimenteller Studien vermutet, dass tACS besonders effektiv auf neuronale Oszillationen wirkt, wenn Frequenzen genutzt werden, die nah an denen intrinsischer neuronaler Oszillationen liegen (Ali et al., 2013; Reato et al., 2010). Bei Human-Experimenten wurde zwar in vielen Studien bereits der Einfluss von tACS mit Stimulationsfrequenzen unterschiedlicher Frequenzbänder untersucht, allerdings gibt es keine Studien, die den Einfluss unterschiedlicher tACS-Frequenzen mit einer feineren Auflösung untersuchen. Ein frequenzabhängiges Profil möglicher tACS-Effekte würde die mechanistische Sicht, tACS synchronisiere intrinsische Oszillationen, stützen können.

In einem ersten Experiment wurde entsprechend untersucht welchen Effekt tACS über somatosensorischen Arealen auf somatosensorische mu-alpha-Oszillationen hat, die mit dem EEG gemessen wurden. Es wurde, wie in 1.6 Forschungsfragen und Hypothesen für die Experimente beschrieben, vermutet, dass die (1) Applikation von tACS über somatosensorischen Arealen mit der individuellen mu-alpha-Frequenz zu einer topografisch-spezifischen Erhöhung der Amplitude somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen führt. Diese Amplitudenmodulation sollte (2) frequenzabhängig sein und am größten ausfallen, wenn tACS mit der individuellen mu-alpha-Frequenz appliziert wird, reduziert – jedoch nachweisbar – sein, wenn tACS mit benachbarten Frequenzen appliziert wird ($\mu\text{-alpha} \pm 1 \text{ Hz}$) und nicht nachweisbar sein für eine Stimulation mit 20 Hz und die Scheinstimulation.

3.2 Methoden

3.2.1 Probanden

An der Studie nahmen 18 Versuchspersonen (9 weiblich, mittleres Alter 25,9 Jahre, $SD = 2,78$) teil. Fünf Versuchspersonen zeigten kein deutliches ERD-muster nach dem Vorexperiment, in dem die Stimulationsfrequenz bestimmt wurde. Weitere zwei Versuchspersonen wurden im Verlauf der Vorverarbeitung der EEG-Daten ausgeschlossen. Spezifisch fanden sich für diese Versuchspersonen keine klaren Komponenten auf Basis einer Independent-Component-Analysis (ICA) (Makeig, Jung, Bell, Ghahremani & Sejnowski, 1997), die räumlich und funktional spezifisch somatosensorische mu-alpha-Oszillationen repräsentieren (für die Vorverarbeitungsschritte siehe 3.2.5.3 Hauptexperiment). Folglich wurden 8 Versuchspersonen von der Analyse ausgeschlossen und 10 Versuchspersonen sind in die Analyse eingegangen (6 weiblich, mittleres Alter 24,9 Jahre, $SD = 2,42$). Die Studie wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki konzipiert und durchgeführt und durch die Ethikkommission der Universität Leipzig genehmigt.

3.2.2 TACS

Die elektrische Stimulation wurde bilateral über dem somatosensorischen Kortex appliziert (vgl. 2.3 Transkranielle Wechselstromstimulation (tACS)). Die Studie beinhaltete vier unterschiedliche Stimulationsblöcke von jeweils fünf Minuten Länge, die sich in der Stimulationsfrequenz unterschieden und einen zusätzlichen Scheinstimulationsblock (sham). Für die verum-Stimulationsblöcke wurden vier unterschiedliche Frequenzen genutzt: die individuelle mu-alpha-Frequenz (μ), mu-alpha-Frequenz $\pm 1 \text{ Hz}$ ($\mu-1$; $\mu+1$) und eine feste Frequenz im beta-Band (20 Hz). Für die Scheinstimulation wurde eine feste Frequenz von 10 Hz mit einer Dauer von 30 s genutzt, um die möglichen transienten Empfindungen der verum-Stimulation nachzuahmen und eine valide Kontrollbedingung zu haben (Gandiga et al., 2006).

3.2.3 EEG

Das EEG wurde im Vor- und Hauptexperiment mithilfe von 52 Skalp-Elektroden und zusätzlichem horizontalen und vertikalen Elektrookulogramm gemessen (vgl. 2.4 Elektroenzephalografie (EEG)).

3.2.4 Versuchsdurchführung

Nach der Aufklärung über das Experiment, dem Ausschließen möglicher Kontraindikationen der Wechselstromstimulation und der EEG- und tACS-Präparation (vgl. 2.5.1 Aufklärung und Präparation), nahmen die Versuchspersonen auf einem bequemen Stuhl in einer abgeschirmten EEG-Kabine Platz, während sie das Vor- und dem Hauptexperiment durchführten. Anschließend absolvierten die Versuchspersonen das Vorexperiment (vgl. 2.5.2 Vorexperiment) zur Identifikation der individuellen mu-alpha-Peakfrequenz für die tACS-Applikation während des Hauptexperiments.

Das Hauptexperiment hatte eine Dauer von 55 min und stellte eine EEG-Messung ohne Aufgabe für die Versuchsperson dar. Um Vigilanz-fluktuationen vorzubeugen wurde den Versuchspersonen eine tonlose Dokumentation (*Planet Earth*, 2007) auf einem Bildschirm vor Ihnen präsentiert während das EEG aufgezeichnet wurde. Der Startpunkt der Dokumentation wurde für jede Versuchsperson zufällig ausgewählt um die gleiche Sequenz möglicherweise modulierenden visuellen Inputs zu vermeiden.

Insgesamt wurden fünf tACS-Blöcke während der Aufzeichnung des EEGs appliziert (vier verum- und eine Scheinstimulation). Die Blöcke unterschieden sich in der Stimulationsbedingung (mu; mu-1; mu+1; 20 Hz; sham). Zwischen den Blöcken, vor dem ersten und nach dem letzten Stimulationsblock gab es jeweils ein stimulationsfreies Zeitfenster von 5 min. Die Position eines jeden Blockes im Zeitverlauf des Experiments wurde über die Versuchspersonen hinweg pseudorandomisiert. Um die Position besser kontrollieren zu können wurde jedoch die Sequenz der Blöcke über die Versuchspersonen hinweg konstant gehalten und nur der Startblock pseudorandomisiert (mu-1, mu+1, mu, 20 Hz, sham).

Vor und nach dem Experiment wurden die Versuchspersonen gebeten ihre aktuelle Aufmerksamkeit, Müdigkeit und Schmerzen einzuschätzen. Nach dem Experiment wurden die Versuchspersonen zusätzlich gefragt, ob sie die Stimulation bemerkt haben, ob Sie Unterschiede in der Stimulation bemerkt haben und jeweils wie sicher sie sich diesbezüglich seien.

3.2.5 Datenanalyse

3.2.5.1 Debriefing

Unterschiede zwischen prä- und post-Ratings der Aufmerksamkeit, Müdigkeit und Schmerzen wurden mithilfe eines Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test getestet. Daten zur Wahrnehmung des tACS Beginns, der Wahrnehmung von Unterschieden und entsprechende Bewertungen der Antwortsicherheit wurden qualitativ analysiert, um zu beschreiben, ob es den

Versuchspersonen möglich gewesen ist, unterschiedliche tACS-Blöcke sicher und systematisch zu unterscheiden.

3.2.5.2 Vorexperiment

Die Analyse des Vorexperimentes zur Identifikation der tACS-Stimulationsfrequenz folgt dem oben beschriebenen Vorgehen (vgl. 2.5.2.3 Auswertung).

3.2.5.3 Hauptexperiment

Ziel der Datenanalyse des Hauptexperimentes war es, potentielle Modulationen somatosensorisch relevanter mu-alpha-Oszillationen durch die Applikation von tACS zu untersuchen. Da die EEG-Signale während der tACS-Applikation durch die applizierten Ströme stark von Artefakten überlagert sind und der Verstärker bei einer Auflösung von 0.5 μV und einer „Operating Range“ von 16.384 mV zudem in Sättigung lief und damit nicht mehr den kompletten Signalumfang aufzeichnen konnte, war die Datenanalyse auf die stimulationsfreien Zeitfenster vor und nach den Stimulationsblöcken beschränkt. In der Analyse wurden daher die EEG-Signale in einem Zeitfenster von 2 min vor (prä) und nach (post) jedem Stimulationsblock miteinander verglichen. Für den Scheinstimulationsblock (in dem die Stimulation nur 30 s andauert, im Vergleich zur verum-Stimulation von 5 min), wurden zeitlich vergleichbare Analysefenster gewählt, i. e. 2 min vor sham-Block und 2 min nach dem sham-Block, die 5 min nach dem Beginn des sham-Blocks begannen.

Zunächst wurden die EEG-Daten der 2 min langen prä- und post-Blöcke jeder Stimulationsbedingung auf die „average-reference“ rereferenziert, in 120 Segmente mit einer Dauer von 1 s unterteilt. Segmente, die starke Artefakte beinhalteten (Amplituden > 100 μV) wurden von der Analyse ausgeschlossen (2,85 % aller Segmente). Für die restlichen Segmente wurden die Amplitudenspektren mithilfe einer Fast Fourier Transformation (FFT) berechnet und dann gemittelt. Anschließend wurden aus diesen gemittelten Amplitudenspektren die mittleren Amplitudenwerte für einen Frequenzbereich der mu-alpha-Peakfrequenz ± 1 Hz extrahiert, wodurch Abweichungen der Peakfrequenz berücksichtigt wurden (Haegens, Cousijn, Wallis, Harrison & Nobre, 2014). Die post-Stimulations-Amplitudenwerte wurden zur prä-Stimulation normalisiert, um eine prozentuale Modulation der mu-alpha Amplituden für jede Stimulationsbedingung zu erhalten. Die gemittelten Amplitudenmodulationen über beiden somatosensorischen Kortizes (Elektroden C3 und C4) wurden in einer Varianzanalyse mit Messwertwiederholung (ANOVA_{RM}) mit dem fünfgestuftem Faktor STIMULATION (mu; mu-1; mu+1; 20 Hz; sham) getestet, um Modulationen der Amplituden durch die Applikation von tACS zu untersuchen. Zusätzlich wurden mögliche Baseline-Unterschiede mithilfe einer ANOVA_{RM} für den Faktor STIMULATION über die Amplitudenwerte der prä-Stimulationsblöcke getestet. Für mögliche Post-hoc Analysen wurden zum einen die Modulationen der einzelnen Stimulationsblöcke mithilfe von t-Test

gegen 0 getestet und zum anderen wurden Unterschiede zwischen den Bedingungen mithilfe gepaarter *t*-Test getestet.

Diese Analyse wurde zum einen für die Rohdaten durchgeführt, da dies auch die topografische Analyse der Modulationen der Oszillationen zuließ. Zum anderen erfolgte die Analyse für vorverarbeitete Daten, die auf Basis einer Dimensionsreduktion mithilfe einer ICA (Makeig et al., 1997) hauptsächlich somatosensorisch relevante neuronale Aktivität widerspiegeln. Generell spiegelt das EEG, an jedem einzelnen Kanal, aufgrund von Volumenleitprozessen eine Mischung der Aktivität unterschiedlicher neuronaler Quellen wieder. Zusätzlich wurden anatomisch unterschiedliche Quellen funktional divergierender alpha-Band Aktivität identifiziert (Hari et al., 1997; Niedermeyer, 1997; Pineda, 2005; Weisz et al., 2011). Daher können Signale an jeder Elektrode mit starker alpha-Aktivität potentiell von unterschiedlichen alpha-Generatoren stammen. Da das Hauptaugenmerk der Analyse jedoch auf somatosensorischen mu-alpha-Oszillationen lag, wurde die Analyse in einem zweiten Schritt auf Signale beschränkt, die mit hoher Wahrscheinlichkeit von somatosensorischen Arealen stammen. Hierfür wurde eine räumliche ICA der EEG-Daten des Vorexperiments (Makeig et al., 1997) mithilfe der Infomax-Implementierung in EEGLab (Delorme & Makeig, 2004) separat für jede Versuchsperson durchgeführt. Dabei wurden die EEG-Daten in 52 maximal unterschiedliche Komponenten zerlegt. Anschließend wurden Komponenten selektiert, die Signaturen somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen enthielten. Dies geschah auf Basis von publizierten Kriterien (vgl. Reinacher, Becker, Villringer & Ritter, 2009; Freyer, Reinacher, Nolte, Dinse & Ritter, 2012): somatosensorische mu-alpha Komponenten haben i) eine zentral bis linkslaterale oder rechtslaterale Topographie, haben ii) lokale Amplituden-Maxima im alpha- und beta-Band und iii) zeigen eine Reduktion der Amplitude im alpha- und beta-Band nach Präsentation eines elektrischen Stimulus (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999; Pfurtscheller et al., 1997). Auf Basis dieser Kriterien wurden im Durchschnitt 2,7 Komponenten für jede Versuchsperson ausgewählt ($SD = 2,06$) und alle weiteren Komponenten von der Analyse ausgeschlossen. Die Daten wurden entsprechend den ausgewählten Komponenten, die als räumliche Filter fungierten, in den Elektrodenraum zurückprojiziert. Dadurch erhielt man EEG-Signale, somatosensorischen Quellen entstammen. Anhand dieser Daten konnten die beschriebenen oben beschriebenen Analyseschritte für die Rohdaten nun spezifisch für somatosensorische mu-alpha-Oszillationen durchgeführt werden. Dadurch konnte eine mögliche Kontamination gemessenen Signale durch andere alpha-Rhythmen, etwa den wesentlich stärkeren visuellen alpha-Rhythmus, minimiert werden. Die Auswahl der ICA-Komponenten basierte auf Dynamiken neuronaler Oszillationen während einer Stimulation des rechten Zeigefingers, wodurch zum Großteil linkslateralisierte Komponenten extrahiert werden konnten. Im Kontrast

zur oben beschriebenen Analyse der Rohdaten beschränkten sich die folgenden Analyseschritte daher auf die Elektrode C3 über dem linken somatosensorischen Kortex.

Als Kontrolle und Spezifizierung möglicher Effekte wurde diese Analyse analog für visuelle alpha Komponenten ausgeführt. Als Kriterien für die Auswahl dieser Komponenten diente: i) eine okzipitale Topografie, ii) lokale Maxima im alpha Band des Amplitudenspektrums und iii) ein Fehlen einer ERD als Antwort auf die somatosensorische Stimulation. Auf dieser Basis wurden für jede Versuchsperson im Mittel 3,5 Komponenten ausgewählt ($SD = 1,43$), rückprojiziert und dann analog zu den vorherigen Analysen die Modulationen visueller alpha-Oszillationen berechnet. Da hier nun eine mögliche Modulation visueller alpha-Oszillationen untersucht wurde, beschränkte sich die Analyse auf Signale der Elektrode POz und gemittelte Amplitudenwerte der visuellen alpha-Peakfrequenz ± 1 Hz.

Abbildung 3 zeigt die Topografie der gemittelten ICA-Mischmatrizen über alle selektierten Komponenten aller Versuchspersonen separat für die Komponenten, die hauptsächlich somatosensorische mu-alpha-Oszillationen und Komponenten, die hauptsächlich visuelle alpha-Oszillationen abbilden.

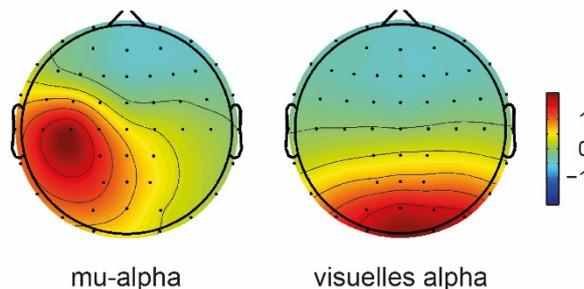


Abbildung 3 Gemittelte Topografie der ICA-Mischmatrizen, Experiment 1 Mischmatrizen sind separat über die Versuchspersonen gemittelt und topografisch präsentiert für Komponenten, die hauptsächlich mu-alpha-Oszillationen und visuelle alpha Oszillation abbilden (Skala mit arbiträren Einheiten).

3.3 Resultate

3.3.1 Debriefing

Die berichteten Aufmerksamkeitswerte (prä: Median = 9, Spanne = 8 bis 10); post: Median = 6,5, Spanne = 3 bis 9) verringerten sich signifikant im Laufe des Experiments ($Z = -2,68$; $p = 0,007$). Die Müdigkeitswerte verhielten sich ähnlich (prä: Median = 2, von 1 bis 3; post: Median = 4,5; von 3 bis 7, $Z = -2,69$; $p = 0,007$). Die Bewertung aktueller Schmerzen veränderte sich nicht signifikant (prä: Median = 1, von 1 bis 1; post: Median = 1, von 1 bis 2; $Z = -1,41$; $p = 0,157$).

Sieben der zehn Versuchspersonen berichteten, die Stimulation gespürt zu haben (Brennen, Kribbeln, Jucken) und berichteten dabei eine Entscheidungssicherheit von 10 (Median = 10;

Spannweite = 5 bis 10), wobei weder alle Blöcke systematisch gespürt noch systematische Unterschiede zwischen den einzelnen Blöcken berichtet wurden.

3.3.2 Vorexperiment

Auf Basis des mittleren ERD-Amplitudenspektrums für Signale gemessen an Elektrode C3 in einem Zeitfenster von 200 bis 600 ms nach Stimuluspräsentation, wurden die individuellen mu-alpha Frequenzen ermittelt. Wie in Abbildung 4 B sichtbar, variierten die individuellen mu-alpha Peak-Frequenzen, d.h. die Frequenzen mit der geringsten Amplitude und damit der stärksten ERD, zwischen den Versuchspersonen erheblich ($M = 10,608$; $SD = 2,019$). Über die Versuchspersonen hinweg zeigt sich jedoch ein deutliches Muster einer ERD durch die Stimuluspräsentation (vgl. Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999), das sich in einer Reduktion der Amplitude der individuellen mu-alpha Frequenz in einem Zeitraum von 200 bis 800 ms zeigt (vgl. Abbildung 4 A).

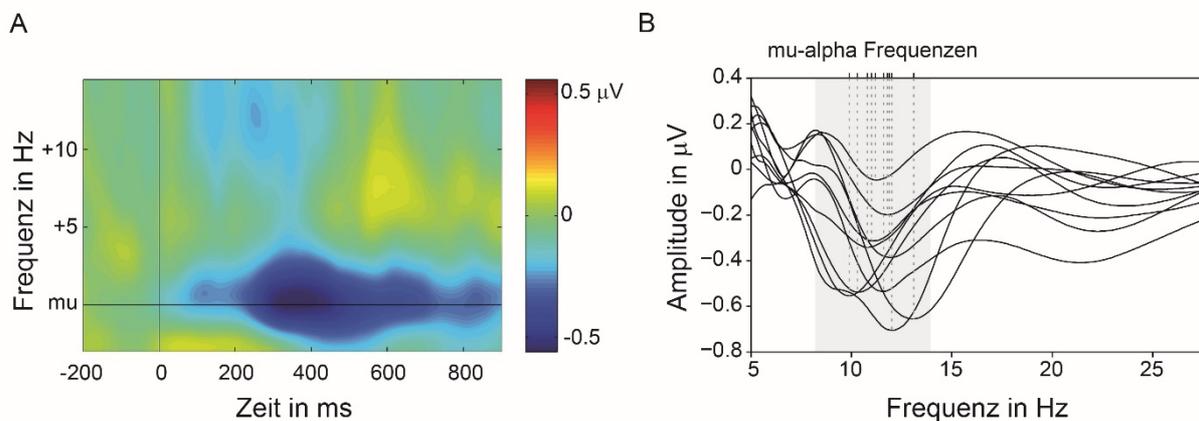


Abbildung 4 Ergebnisse des Vorexperimentes, Experiment 1 A) Das gemittelte, anhand der Baseline korrigierte Zeit-Frequenzspektrum für Signale gemessen an Elektrode C3 und ausgerichtet an der individuellen mu-alpha Frequenz jeder Versuchsperson. 0 markiert den Zeitpunkt der Stimuluspräsentation. Ab etwa 200 bis 800 ms zeigt sich eine Reduktion der Amplitude (d.h. ERD), zentriert bei der mu-alpha-Frequenz. B) Individuelle Amplitudenspektren für das gemittelte Zeitfenster von 200 bis 600 ms post-Stimulus, abgeleitet aus den individuellen Zeit-Frequenzspektra. Die gestrichelten Linien markieren die individuellen mu-alpha Frequenzen mit der größten Reduktion (d.h. ERD) im alpha Frequenzband (8 bis 14 Hz, grau schattiert).

3.3.3 Hauptexperiment

alpha-Amplitudenwerte wurden für Signale an Elektrode C3 und C4 gemittelt über 2 min vor und nach jedem Stimulationsblock extrahiert und hierauf basierend die prozentuale Veränderung der mu-alpha Amplitude von prä- zu post-Stimulation berechnet. Wie in Abbildung 5 zu sehen, gab es keine signifikanten Modulationen der mu-alpha Amplitude durch einen Stimulationsblock (mu-1: $M = -0,244$; $SD = 15,324$; mu: $M = 14,017$; $SD = 31,567$; mu+1: $M = -4,458$; $SD = 14,143$; 20 Hz: $M = -5,6367$; $SD = 16,5178$; sham: $M = -0,9525$; $SD = 12,6485$). Die ANOVA_{RM} mit dem Faktor Stimulation ergab keinen signifikanten Haupteffekt

($F(4,36) = 1,685$; $p = 0,175$; $\eta^2 = 0,129$) und keine der Bedingungen unterschied sich signifikant von der sham-Stimulation ($ps > ,233$).

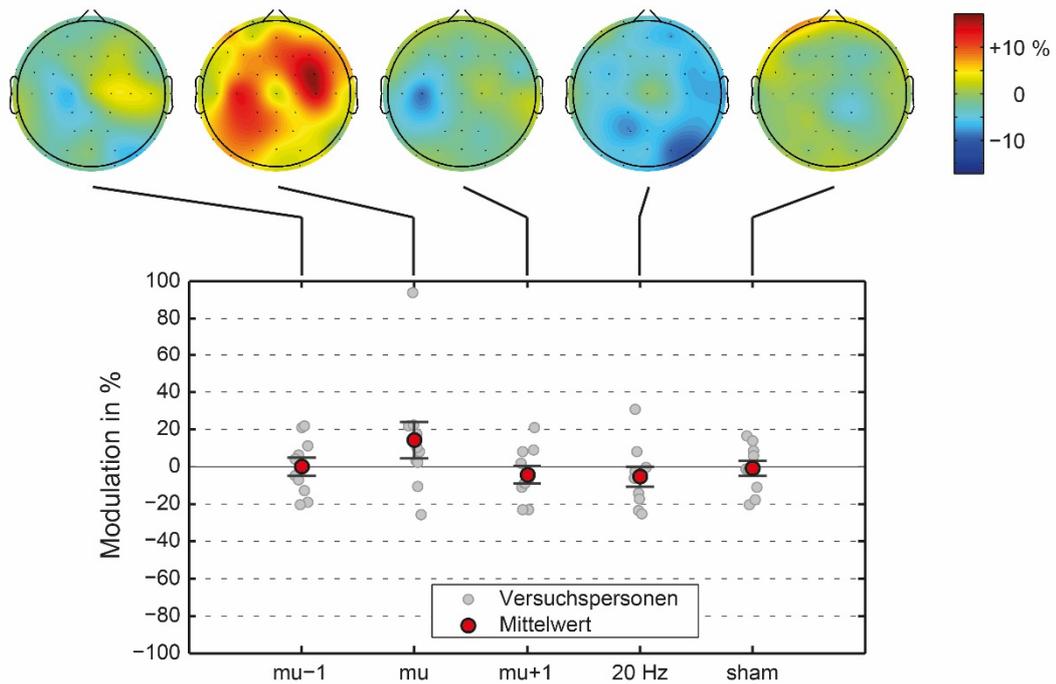


Abbildung 5 Prozentuale Modulation neuronaler alpha-Oszillationen durch unterschiedliche tACS Bedingungen und deren Topografien, Experiment 1 In der Grafik sind die Modulationen der alpha-Amplituden ± 1 Hz, gemessen an Elektrode C3 und C4 für jede Versuchsperson und im Mittel separat für die Stimulationsbedingungen abgetragen. Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler. Über jeder Punktwolke ist die entsprechende topografische Verteilung der mittleren Modulation über die EEG-Elektroden abgetragen.

Deskriptiv zeigt sich eine positive Modulation der mu-alpha-Oszillationen über somatosensorisch relevanten Arealen während der Applikation von mu-tACS insbesondere im Vergleich zur sham-Stimulation (vgl. Abbildung 5 und Abbildung 6), die jedoch eine starke interindividuelle Varianz aufweist. Um eine Kontamination der gemessenen Amplituden von alpha-Oszillationen an den Elektroden C3 und C4 durch visuelle alpha-Oszillationen zu minimieren, damit eine Quelle möglicher Varianz zu verringern und gleichzeitig einen besseren Schätzer für eine mögliche spezifische Modulation somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen durch tACS zu erhalten, wurde eine vergleichbare Analyse für ICA-entmischte Daten durchgeführt, separat für mu-alpha und visuelle alpha-Oszillationen.

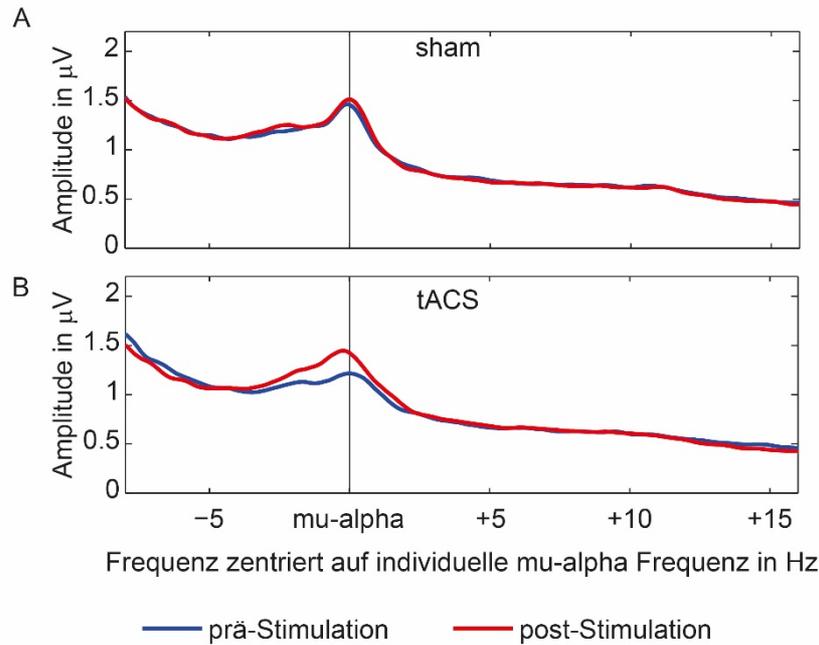


Abbildung 6 Prä- und post-Stimulations-Amplitudenspektren für mu-tACS und Scheinstimulation, Experiment 1 In der Grafik sind die mittleren Amplitudenspektren 120 s vor und nach der Applikation der Scheinstimulation (A) und mu-tACS (B) dargestellt. Die Amplitudenspektren sind für jede Versuchsperson nach ihrer individuellen mu-alpha-Peakfrequenz ausgerichtet und anschließend gemittelt

Wie in Abbildung 7 abgebildet ergab die Analyse ICA-gewichteter somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen, eine positive Modulation neuronaler mu-alpha-Oszillationen durch die mu-alpha Stimulation, während für alle anderen Stimulationsblöcke geringere negative Modulationen sichtbar sind: mu-1: $M = -1,967$; $SD = 16,879$; mu: $M = 26,372$; $SD = 34,430$; mu+1: $M = -7,135$; $SD = 17,040$; 20 Hz: $M = -10,095$; $SD = 29,085$; sham: $M = -3,698$; $SD = 18,365$. Dies zeigte sich in einem signifikanten Haupteffekt für den Faktor Stimulation ($F(4,36) = 3,490$; $p = 0,017$; $\eta^2 = 0,246$). Post-hoc Vergleiche ergaben einen signifikanten Unterschied von 0 nur für die Modulation neuronaler mu-alpha Amplituden für den mu-tACS-Block ($t(9) = 2,422$; $p = 0,038$; $d = 0,766$) und keine signifikanten Modulationen in den anderen Stimulationsbedingungen ($ps > ,218$). Zudem unterschied sich nur der mu-tACS Block von allen anderen Blöcken (mu vs. mu-1: $t(9) = 2,737$; $p = 0,023$; $d = 0,865$; mu vs. mu+1: $t(9) = 2,594$; $p = 0,029$; $d = 0,820$; mu vs. 20 Hz: $t(9) = 2,487$; $p = 0,035$; $d = 0,787$; mu vs. sham: $t(9) = 2,410$; $p = 0,039$; $d = 0,762$), während es keine Unterschiede zwischen den anderen Blöcken gab ($ps > ,432$). Gleichzeitig ergab ein Vergleich der prä-Stimulus Amplituden deskriptiv eine geringere Amplitude für den mu-Stimulationsblock mu-1: $M = 0,968$; $SD = 0,494$; mu: $M = 0,703$; $SD = 0,233$; mu+1: $M = 0,900$; $SD = 0,366$; 20 Hz: $M = 0,906$; $SD = 0,376$; sham: $M = 0,903$; $SD = 0,401$ (vgl. Abbildung 8). Diese Muster zeigte sich in einem Trend für den Haupteffekt Stimulation zeigt ($F(4,36) = 2,043$; $p = 0,109$; $\eta^2 = 0,058$).

Visuelle alpha-Oszillationen hingegen zeigten keine differentielle Modulation durch unterschiedliche tACS-Bedingungen ($F(4,36) = 1,648$; $p = ,184$; $\eta^2 = 0,144$) und keine der Modulationen durch tACS unterschied sich signifikant von der sham Bedingung ($ps > ,256$).

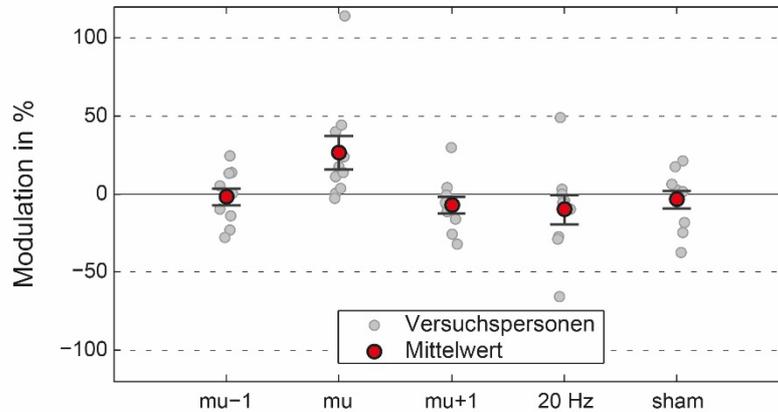


Abbildung 7 Modulationen neuronaler mu-alpha-Oszillationen durch unterschiedliche tACS-Bedingungen

In der Grafik sind die Modulationen der ICA getrimmten mu-alpha-Amplituden ± 1 Hz, gemessen an Elektrode C3 für jede Versuchsperson und im Mittel separat für die Stimulationsbedingungen abgetragen. Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler.

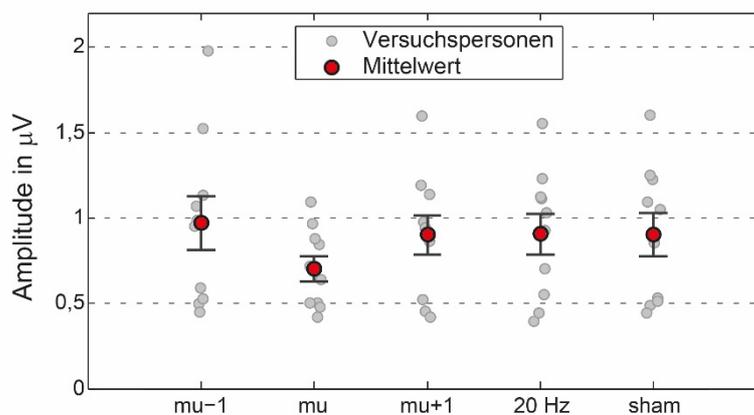


Abbildung 8 Prä-Stimulations-Amplituden neuronaler mu-alpha-Oszillationen für unterschiedliche tACS-Bedingungen

In der Grafik sind die prä-Stimulations-Amplituden der ICA getrimmten mu-alpha-Amplituden ± 1 Hz, gemessen an Elektrode C3 für jede Versuchsperson und im Mittel separat für die Stimulationsbedingungen abgetragen. Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler.

3.4 Diskussion

In dieser Studie standen zwei Fragen im Vordergrund: kann transkranielle Wechselstromstimulation somatosensorische neuronale mu-alpha-Oszillationen modulieren und ist dieser Effekt frequenzabhängig?

In einem Vorexperiment konnten funktionale somatosensorische mu-alpha-Amplituden und deren Peak-Frequenzen identifiziert und als individualisierte tACS-Frequenz genutzt

werden. Es konnte eine spezifische Amplitudenerhöhung neuronaler mu-alpha-Oszillationen nach der Applikation von tACS mit der individuellen mu-alpha Frequenz im Vergleich zur Messung vor der Stimulation gefunden werden. Für alle anderen Stimulationsbedingungen gab es keine signifikante Modulation der mu-alpha Amplitude. Gleichzeitig war dieser Effekt spezifisch für somatosensorische mu-alpha-Oszillationen und bei separater Analyse visueller alpha-Oszillationen fand sich keine Modulation der Amplitude durch tACS.

In diesem ersten Experiment konnte damit erstmals eine Modulation somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen durch tACS nachgewiesen werden. Analog zur tACS-Applikation über visuellen Arealen (Helfrich, Schneider, et al., 2014; Neuling et al., 2013; Vossen et al., 2015; Zaehle et al., 2010), hat tACS mit der individualisierten somatosensorischen alpha-Frequenz, appliziert über somatosensorischen Arealen, einen Einfluss auf die Amplitude der mu-alpha-Oszillationen, der die eigentliche Stimulation überdauert. Nach Herrmann et al. (2013) scheint ein möglicher Mechanismus für diese Amplitudenerhöhung in neuroplastischen Veränderungen der Netzwerkaktivität auf Basis der „Spike Timing Dependent Plasticity“ (STDP) zu liegen, bei der zeitliche Dynamiken zwischen prä- und postsynaptischer Aktivität synaptisch verbundener Neurone die synaptische Verbindungsstärke modulieren können (Caporale & Dan, 2008; Dan & Poo, 2006; Feldman, 2012). Durch die Applikation von tACS würden selektiv rekurrente Netzwerke verstärkt werden, die eine gleiche Resonanzfrequenz, wie die tACS-Frequenz aufweisen, da die zeitlichen Aktivierungsmuster intrinsischer neuronaler und externer Oszillationen einander entsprechen. Diese verstärkten Netzwerke könnten dann auch nach dem Stimulationsende verstärkt aktiv sein und damit eine deutlichere Aktivität für die tACS Frequenz zeigen. Während in tierexperimentellen Studien die Synchronisierung oder das „entrainment“ intrinsischer neuronaler Oszillationen durch tACS als zentraler Mechanismus für die Effekte *während* der Stimulation beschrieben wurde (Deans et al., 2007; Fröhlich & McCormick, 2010; Ozen et al., 2010; Reato et al., 2010), scheinen die neuroplastischen Effekte einen separaten und womöglich unabhängigen Mechanismus zu repräsentieren, der die Effekte *nach* der Stimulation erklärt (vgl. Vossen et al., 2015).

Der gefundene Stimulationseffekt war zudem stark frequenzabhängig. Eine Amplitudenänderung der mu-alpha-Oszillationen wurde nur bei einer Stimulation mit der gleichen Frequenz gefunden und war entgegen der Annahme nicht nachweisbar für benachbarte Frequenzen. Diese Frequenzabhängigkeit des Stimulationseffektes wurde sowohl in tierexperimentellen Studien als auch in Simulationsstudien beschrieben: eine Synchronisierung neuronaler Oszillationen durch tACS ist bei übereinstimmender Frequenz am effektivsten und wird mit zunehmender Abweichung der Frequenzen reduziert bzw. stärkere Feldstärken werden benötigt (Ali et al., 2013; Merlet et al., 2013; Ozen et al., 2010; Reato et al., 2010; Schmidt et al., 2014). Gleichzeitig wurden in unterschiedlichen Modellierungsstudien Feldstärken von 0,11 bis 0,417 V/m innerhalb des Gehirns ermittelt,

wenn applizierte Ströme von 1 mA, die auch in diesem Experiment genutzt wurden, simuliert wurden (Miranda, Lomarev & Hallett, 2006; Miranda, Mekonnen, Salvador & Ruffini, 2013; Neuling, Wagner, Wolters, Zaehle & Herrmann, 2012). Diese Werte sind nahe an experimentell ermittelten effektiven Feldstärken von 0,2 bis 1 V/m (Deans et al., 2007; Fröhlich & McCormick, 2010; Ozen et al., 2010; Reato et al., 2010). Die in diesem Experiment genutzte Intensität ist daher möglicherweise nur dann funktional effektiv, wenn die Stimulationsfrequenz präzise auf die mu-alpha-Oszillationen abgestimmt ist und ineffektiv für benachbarte Frequenzen. Auch bei Amplitudeneffekten, die das Ende der tACS-Applikation überdauern und bei denen STDP-Mechanismen vermutet werden, wird eine starke Frequenzabhängigkeit der Effekte vermutet: Neben der Verstärkung rekurrenter Netzwerke mit gleicher intrinsischer Frequenz durch tACS, sieht dieser Mechanismus sogar eine Abschwächung rekurrenter Netzwerke vor, deren intrinsische Aktivität von der tACS-Frequenz abweicht. Zwar konnte in den hier erhobenen Daten kein Beleg für eine Reduzierung der mu-alpha-Amplitude bei abweichenden Stimulationsfrequenzen gefunden werden, jedoch könnten die Frequenzschritte hierfür zu groß gewesen sein, da STDP-Mechanismen sehr sensitiv für minimale Zeitunterschiede sind (Caporale & Dan, 2008; Dan & Poo, 2006; Feldman, 2012).

Auch war der Effekt der Amplitudenmodulation durch tACS über somatosensorischen Arealen nur für somatosensorische mu-alpha-Oszillationen zu finden, nicht jedoch für visuelle alpha-Oszillationen und hatte zumindest deskriptiv auch ein Aktivierungsmuster über zentro-parietalen und frontalen Arealen, die auf einen somatosensorischen Generator schließen lassen. Dies deutet einerseits darauf hin, dass die Generatoren visueller und somatosensorischer alpha-Oszillationen funktional unabhängig voneinander sind und damit unabhängig voneinander moduliert werden können. Andererseits konnte damit gezeigt werden, dass mithilfe der tACS über eine räumliche und frequenzbasierte Spezifikation der Stimulation auch sehr spezifische neuronale Aktivität moduliert werden kann.

Ein kritischer Punkt in der Analyse der Daten und eine alternative Erklärung des gefundenen Datenmusters liegt in dem Trend der Amplitudenunterschiede bereits vor der Applikation von tACS, insbesondere für den mu-alpha-Block. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass zumindest ein Teil des Stimulationseffektes des mu-tACS-Blocks durch Baselineunterschiede erzeugt wurde. Was könnte die Ursache solcher Baselineunterschiede sein? So fanden sich, wie in den Selbstauskünften belegt, Vigilanzveränderungen über das Experiment hinweg. Zur Kontrolle möglicher systematischer Amplitudenveränderungen neuronaler Oszillationen durch z.B. Vigilanzveränderungen über den Verlauf des Experimentes hinweg oder im Verlaufe des präsentierten Films, wurden die Positionen der einzelnen Stimulationsbedingungen über die Probanden hinweg pseudorandomisiert. Daher sind systematische Vigilanzunterschiede zwischen den einzelnen Stimulationsblöcken als mögliche Erklärung unwahrscheinlich. Auch wurden keine systematischen Unterschiede im Bemerkenswerten einzelner Stimulationsblöcke

deutlich. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei dem Trend zu einem Amplitudenunterschied im prä-Stimulationszeitfenster um „carry-over“-Effekte vorangegangener Stimulationsbedingungen handelt. Für eine systematische Kontrolle der Position jeden Stimulationsblocks innerhalb des Experimentes über Probanden hinweg, wurde die Reihenfolge der Stimulationsbedingungen konstant gehalten. Dadurch ging jedem mu-alpha-Block – wenn dieser nicht den ersten Experimentalblock darstellte – immer die gleiche Folge von Stimulationsblöcken voraus, z.B. direkt eine Stimulation mit der Frequenz mu-alpha +1 Hz. Effekte dieser vorausgegangenen Stimulationsblöcke könnten daher möglicherweise einen Einfluss auf die Baselineaktivität nehmen. Dies wird durch neuere Befunde gestärkt, wonach tACS einen langanhaltenden Einfluss auf neuronale Oszillationen haben kann (Kasten et al., 2016).

Um mögliche „carry-over“ Effekte mehrerer Stimulationsblöcke auszuschließen, wurde im zweiten Experiment ein reduziertes Experimentaldesign gewählt, mit dem der Einfluss von mu-tACS direkt gegen eine sham-Stimulation verglichen werden konnte.

4 Experiment 2 – Der Einfluss von mu-tACS auf mu-alpha-Oszillationen

4.1 Einleitung

In Experiment 1 fanden sich Indizien für einen modulatorischen Einfluss von tACS appliziert mit der individuellen mu-alpha Frequenz über somatosensorischen Arealen auf die Amplitude der mu-alpha-Oszillationen. Aufgrund der Applikation mehrerer Stimulationsblöcke in einer Sitzung konnte nicht ausgeschlossen werden, dass sich Effekte über die Applikation mehrerer Stimulationsblöcke aufbauen und die Interpretation der gefundenen Modulationen erschweren. Denn insbesondere in jüngeren Studien wurde berichtet, dass die Applikation von tACS langanhaltende Effekte auf neuronale Oszillationen haben kann (Kasten et al., 2016; Neuling et al., 2013).

Zur Untersuchung des modulatorischen Effektes von tACS, die mit der individuellen mu-alpha-Frequenz appliziert wird und zur Stützung des in Experiment 1 gefundenen Effektes, wurde daher das Design des ersten Experimentes auf den Vergleich zwischen sham-Stimulation und mu-tACS und deren Einfluss auf die Amplitude somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen im EEG reduziert. Wie schon in Experiment 1 wurde eine topografisch spezifische Amplitudenerhöhung somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen nach der tACS Applikation im Vergleich zur Scheinstimulation erwartet.

4.2 Methoden

4.2.1 Probanden

An der Studie nahmen 25 Versuchspersonen (12 weiblich, mittleres Alter 27 Jahre, $SD = 2,97$) teil. Eine Versuchsperson berichtete während des Experiments eingeschlafen zu sein und bei einer Versuchsperson wurde die Elektrode C3 während der Präparation mit der tACS-Elektrode kurzgeschlossen, wodurch keine fehlerfreien Signale gemessen werden konnten. Beide Versuchspersonen wurden daher von der Studie ausgeschlossen. Folglich sind 23 Versuchspersonen in die Analyse eingegangen (11 weiblich, mittleres Alter 26,96 Jahre, $SD = 3,09$). Die Studie wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki konzipiert und durchgeführt und durch die Ethikkommission der Universität Leipzig genehmigt.

4.2.2 tACS

Die elektrische Stimulation wurde bilateral über dem somatosensorischen Kortex appliziert (vgl. 2.3 Transkranielle Wechselstromstimulation (tACS)). Die Studie beinhaltete einen Stimulationsblock von fünf Minuten Länge und einen zusätzlichen Scheinstimulationsblock. Für die verum-Stimulationsblöcke wurde die individuelle mu-alpha-Frequenz (μ) genutzt. Für die Scheinstimulation wurde eine feste Frequenz von 10 Hz bei einer Dauer von 30 s appliziert,

um die möglichen transienten Empfindungen der verum-Stimulation nachzuahmen (Gandiga et al., 2006).

4.2.3 EEG

Das EEG wurde im Vor- und Hauptexperiment mithilfe von 52 Skalp-Elektroden und zusätzlichem horizontalen und vertikalen Elektrookulogramm gemessen (vgl. 2.4 Elektroenzephalografie (EEG)).

4.2.4 Versuchsdurchführung

Nach der Aufklärung über das Experiment, dem Ausschließen möglicher Kontraindikationen der Wechselstromstimulation und der EEG- und tACS-Präparation (vgl. 2.5.1 Aufklärung und Präparation), nahmen die Versuchspersonen auf einem bequemen Stuhl in einer abgeschirmten EEG-Kabine Platz, während sie das Vor- und dem Hauptexperiment durchführten. Anschließend absolvierten die Versuchspersonen das Vorexperiment (vgl. 2.5.2 Vorexperiment) zur Identifikation der individuellen mu-alpha-Peakfrequenz für die tACS-Applikation während des Hauptexperiments.

Das Hauptexperiment hatte eine Dauer von etwa 26 bis 29 min. Um Vigilanzfluktuationen vorzubeugen wurde den Versuchspersonen eine tonlose Dokumentation (*Planet Earth*, 2007) auf einem Bildschirm vor Ihnen präsentiert während das EEG aufgezeichnet wurde. Der Startpunkt der Dokumentation wurde für jede Versuchsperson zufällig ausgewählt, um die gleiche Sequenz möglicherweise modulierenden visuellen Inputs zu vermeiden.

Insgesamt wurden ein tACS-Block und ein sham Block während der Aufzeichnung des EEGs appliziert. Die Blöcke unterschieden sich in der Stimulationsbedingung (mu; sham). Der Beginn des ersten Blocks wurde randomisiert nach 5, 6 oder 7 Minuten begonnen. Zwischen dem ersten und nach dem zweiten Block gab es jeweils ein stimulationsfreies Zeitfenster von 5 min. Die Reihenfolge der beiden Blöcke (tACS und sham) wurde über die Versuchspersonen hinweg randomisiert.

Vor und nach dem Experiment wurden die Versuchspersonen gebeten ihre aktuelle Aufmerksamkeit, Müdigkeit und Schmerzen einzuschätzen. Nach dem Experiment wurden die Versuchspersonen zusätzlich gefragt, ob sie die Stimulation bemerkt haben, ob Sie Unterschiede in der Stimulation bemerkt haben und jeweils wie sicher sie sich diesbezüglich seien.

4.2.5 Datenanalyse

4.2.5.1 Debriefing

Unterschiede zwischen prä- und post Ratings der Aufmerksamkeit, Müdigkeit und Schmerzen wurden mithilfe eines Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test getestet. Daten zur Wahrnehmung des tACS Beginns, der Wahrnehmung von Unterschieden und entsprechende Bewertungen der Antwortsicherheit wurden qualitativ analysiert, um zu beschreiben, ob es den

Versuchspersonen möglich gewesen ist, unterschiedliche tACS-Blöcke sicher und systematisch zu testen.

4.2.5.2 Vorexperiment

Die Analyse des Vorexperimentes zur Identifikation der tACS-Stimulationsfrequenz folgt dem oben beschriebenen Vorgehen (vgl. 2.5.2.3 Auswertung).

4.2.5.3 Hauptexperiment

Wie schon in Experiment 1 war es Ziel der Datenanalyse des Hauptexperimentes, eine potentielle Modulation somatosensorisch relevanter mu-alpha-Oszillationen durch die Applikation von tACS zu untersuchen. Die Analyse wurde analog zu der beschriebenen Datenanalyse des Experiments 1 durchgeführt (vgl. 3.2.5 Datenanalyse). In der Analyse wurden die EEG-Signale in einem Zeitfenster von 2 min vor (prä) und nach (post) jedem Stimulationsblock verglichen. Für den Scheinstimulationsblock (in dem die Stimulation nur 30 s andauert, im Vergleich zur verum-Stimulation von 5 min), wurden zeitlich vergleichbare Analysefenster gewählt, i. e. 2 min vor sham-Block und 2 min nach dem sham-Block, die 5 min nach dem Beginn des Blocks begannen.

Zunächst wurden die EEG-Signale der 2 min langen prä- und post-Blöcke jeder Stimulationsbedingung auf die common-reference rereferenziert und in 120 Segmente mit einer Dauer von 1 s unterteilt. Segmente, die starke Artefakte beinhalteten (Amplituden $> 100 \mu\text{V}$) wurden von der Analyse ausgeschlossen (1,67 % aller Segmente). Für die restlichen Segmente wurden die Amplitudenspektren mithilfe einer Fast Fourier Transformation berechnet und dann gemittelt. Anschließend wurden die Amplitudenwerte für die mu-alpha-Peakfrequenz $\pm 1 \text{ Hz}$ gemittelt, um die mittlere mu-alpha Amplituden zu extrahieren und Abweichungen der mu-alpha-Peakfrequenz zu berücksichtigen (Haegens et al., 2014). Die post-Stimulations-Amplitudenwerte wurden zur prä-Stimulation normalisiert, um eine prozentuale Modulation der mu-alpha Amplituden für jede Stimulationsbedingung zu erhalten und damit für interindividuelle Varianz in den absoluten mu-alpha-Amplituden zu kontrollieren. Anschließend wurden die Modulationen der Amplitudenwerte beider Stimulationsbedingungen jeweils mit einem einfachen t -Test gegen 0 getestet. Zusätzlich wurden Unterschiede der Amplitudenmodulationen mit einem gepaarten t -Test gegeneinander getestet. Als Kontrollmaß wurden mögliche Baseline-Unterschiede der absoluten Amplitudenwerte für den prä-Stimulationsblöcke mithilfe eines gepaarten t -Tests gegeneinander getestet.

Diese Analyse der Amplitudenmodulationen und -werte wurde zum einen für die Rohdaten durchgeführt, da dies auch die topografische Darstellung der Modulationen der Oszillationen zuließ. Zum anderen wurde die Analyse für vorverarbeitete Daten durchgeführt, die hauptsächlich Signale somatosensorisch relevanter Quellen enthielten. Hierfür wurden, wie in Experiment 1 beschrieben, ausschließlich somatosensorische ICA-Komponenten ausgewählt (im Durchschnitt 3,76 Komponenten, $SD = 1,64$) und alle weiteren Komponenten von der

Analyse ausgeschlossen. (vgl. 3.2.5 Datenanalyse). Für die rückprojizierte EEG-Daten wurden die beschriebenen Analyseschritte spezifisch für somatosensorische mu-alpha-Oszillationen durchgeführt, wodurch eine mögliche Kontamination der analysierten Signale durch andere alpha-Rhythmen, etwa den wesentlich stärkeren visuellen alpha-Rhythmus, minimiert wurde. Die Auswahl der ICA-Komponenten basierte auf Dynamiken neuronaler Oszillationen während einer Stimulation des rechten Zeigefingers, wodurch zum Großteil linkslateralisierte Komponenten extrahiert werden konnten. Im Vergleich zu Experiment 1 konnten jedoch auch rechtslateralisierte Komponenten identifiziert werden, die die bilateralen ERD-Dynamiken mit einer kontralateralen Wichtung widerspiegeln (vgl. Nikouline et al., 2000). Dementsprechend konnten bilaterale Modulationen der mu-alpha-Oszillationen an Elektrode C3 und C4 über dem somatosensorischen Kortex analysiert werden.

Als Kontrolle und Spezifizierung möglicher Effekte wurde diese Analyse analog für visuelle alpha Komponenten ausgeführt (vgl. 3.2.5 Datenanalyse). Im Durchschnitt wurden 3,08 Komponenten ausgewählt ($M = 3,08$; $SD = 1,26$). Für die rückprojizierten EEG-Daten wurden dann analog zu den vorherigen Analysen alpha-Amplitudenmodulationen berechnet. Da hier nun eine mögliche Modulation visueller alpha-Oszillationen untersucht wurde, beschränkte sich die Analyse auf Signale der Elektrode POz und gemittelte Amplitudenwerte der visuellen alpha-Peakfrequenz ± 1 Hz.

Abbildung 9 zeigt die Topografie der gemittelten ICA-Mischmatrizen über alle selektierten Komponenten aller Versuchspersonen separat für die Komponenten, die hauptsächlich somatosensorische mu-alpha-Oszillationen und Komponenten, die hauptsächlich visuelle alpha-Oszillationen abbilden.

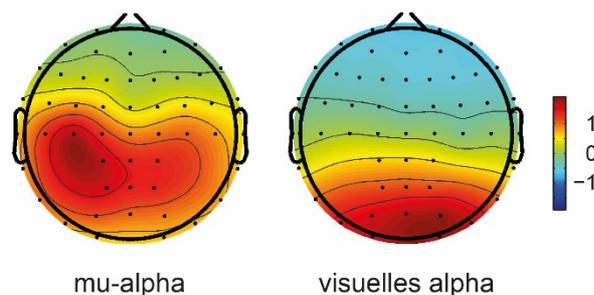


Abbildung 9 Gemittelte Topografie der ICA-Mischmatrizen, Experiment 2 Mischmatrizen sind separat über die Versuchspersonen gemittelt und topografisch präsentiert für Komponenten, die hauptsächlich mu-alpha-Oszillationen und visuelle alpha-Oszillationen abbilden (Skala mit arbiträren Einheiten). Im Vergleich zu Experiment 1 weist die gemittelte mu-alpha Mischmatrize eine stärker bilaterale Topografie auf.

4.3 Resultate

4.3.1 Debriefing

Die berichteten Aufmerksamkeitswerte (prä: Median = 8, Spanne = 7 bis 10); post: Median = 7, Spanne = 5 bis 10) verringerten sich signifikant im Laufe des Experiments ($Z = -2,16$; $p =$

0,031). Die Müdigkeitswerte verhielten sich ähnlich (prä: Median = 3, von 1 bis 6; post: Median = 4; von 2 bis 6, $Z = -2,18$; $p = 0,029$). Die Bewertung aktueller Schmerzen veränderte sich nicht signifikant (prä: Median = 1, von 1 bis 2; post: Median = 1, von 1 bis 1; $Z = -1,00$; $p = 0,317$).

Zehn der 23 Versuchspersonen berichteten, die Stimulation gespürt zu haben (Brennen, Kribbeln, Jucken) und berichteten dabei eine Entscheidungssicherheit von 10 (Median = 10; Spannweite = 3 bis 10), wobei weder alle Blöcke systematisch gespürt, noch systematische Unterschiede zwischen den einzelnen Blöcken berichtet wurden. Sechs Probanden berichteten einen Stimulationsblock und vier berichteten zwei Blöcke wahrgenommen zu haben.

4.3.2 Vorexperiment

Anhand der ERD-Amplitudenspektren für die, an Elektrode C3 gemessene Signale, die über ein Zeitfenster von 200 bis 600 ms nach Stimuluspräsentation gemittelt wurden, konnten die individuellen mu-alpha Frequenzen ermittelt werden. Das jeweilige ERD-Muster variiert in Amplitude und exakter Frequenz ($M = 10,608$; $SD = 1,496$) zwischen den Versuchspersonen (Abbildung 10 B). Allerdings zeigte sich über die Versuchspersonen hinweg ein deutliches ERD-Muster in einem Fenster von 150 bis 700 ms nach Stimuluspräsentation (vgl. Abbildung 10 A).

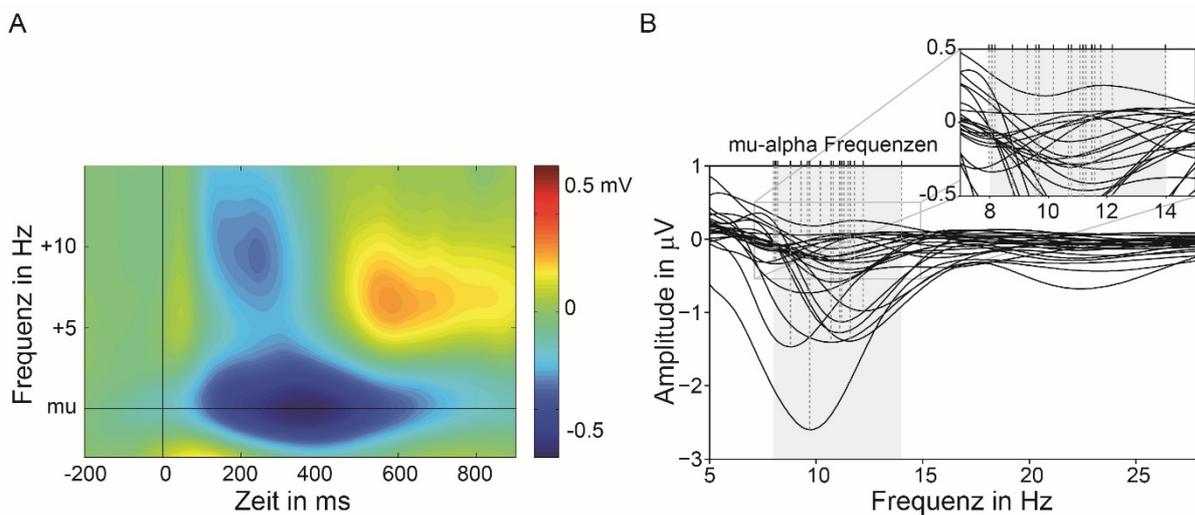


Abbildung 10 Ergebnisse des Vorexperimentes, Experiment 2 A) Das gemittelte, anhand der Baseline korrigierte Zeit-Frequenzspektrum für Signale gemessen an Elektrode C3, an der individuellen mu-alpha Frequenz jeder Versuchsperson ausgerichtet. 0 markiert den Zeitpunkt der Stimuluspräsentation. Ab etwa 150 bis 700 ms zeigt sich eine Reduktion der Amplitude (d.h. ERD), zentriert bei der mu-alpha-Frequenz. B) Individuelle Amplitudenspektren für das gemittelte Zeitfenster von 200 bis 600 ms post-Stimulus, abgeleitet aus den individuellen Zeit-Frequenzspektren. Die gestrichelten Linien markieren die individuellen mu-alpha Frequenzen mit der größten Reduktion (d.h. ERD) im alpha Frequenzband (grau schattiert).

4.3.3 Hauptexperiment

Für jeden Stimulationsblock wurden aus den EEG-Signalen an Elektrode C3 und C4 alpha-Amplitudenwerte über 2 min vor und nach jedem Block extrahiert und gemittelt. Basierend aus den Amplitudenwerten (vgl. Abbildung 11) konnte anschließend die prozentuale Veränderung der mu-alpha Amplitude von prä- zu post-Stimulation berechnet. Wie in Abbildung 12 sichtbar, gab es eine signifikante negative Modulation der mu-alpha Amplitude ($M = -9,146$; $SD = 15,021$; $t(22) = -2,920$; $p = 0,008$; $d = 0,609$) durch den tACS Block, jedoch keine Modulation durch den sham-Stimulationsblock ($M = -0,452$; $SD = 11,500$; $t(22) = -0,189$; $p = 0,852$; $d = 0,039$). Diese negative Modulation war bilateral über zentralen Arealen lokalisiert. Der Vergleich der Modulationen ergab zudem einen signifikanten Unterschied zwischen tACS und sham ($t(22) = -2,134$; $p = 0,044$; $d = 0,445$). Eine Analyse des prä-Stimulationszeitfensters ergab zudem keine signifikanten Unterschiede zwischen dem tACS- und dem sham-Block (tACS: $M = 1,508$; $SD = 0,800$; sham: $M = 1,499$; $SD = 0,762$; $t(22) = 0,131$; $p = 0,897$; $d = 0,027$).

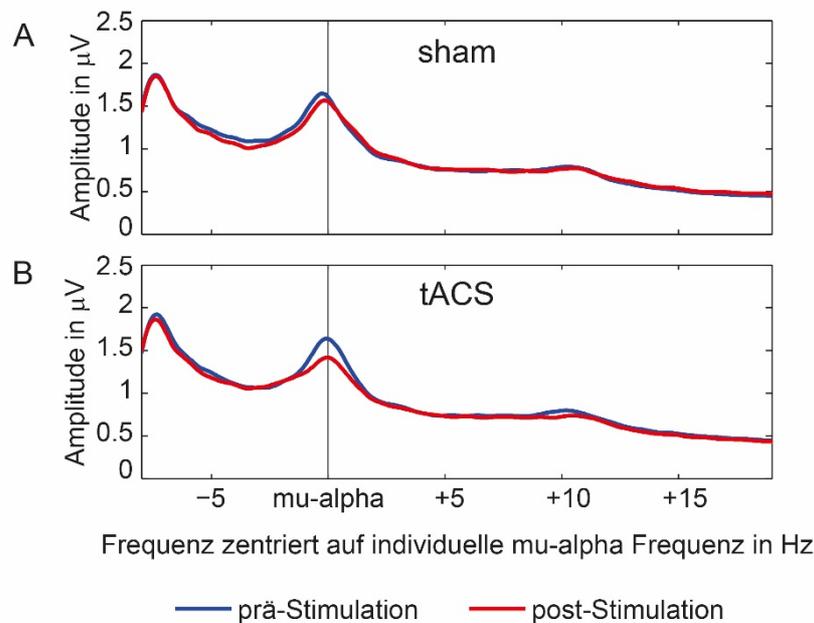


Abbildung 11 Prä- und post-Stimulations-Amplitudenspektren für mu-tACS und Scheinstimulation, Experiment 2 In der Grafik sind die mittleren Amplitudenspektren 120 s vor und nach der Applikation der Scheinstimulation (A) und mu-tACS (B) dargestellt. Die Amplitudenspektren sind für jede nach ihrer individuellen mu-alpha-Peakfrequenz ausgerichtet und anschließend gemittelt

Zur Spezifizierung der Effekte wurde diese Analyse separat für somatosensorische mu-alpha-Oszillationen und visuelle alpha-Oszillationen durchgeführt. Hierfür wurden zum einen ICA-Komponenten ausgewählt und rückprojiziert, die hauptsächlich somatosensorische mu-alpha Oszillation widerspiegeln und in einer weiteren Analyse wurden visuelle alpha-ICA-Komponenten ausgewählt und zurückprojiziert (vgl. 4.2.5 Datenanalyse). Die Analyse ICA-gewichteter somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen, gemessen an den Elektroden C3

und C4, ergab eine signifikante negative Modulation durch den tACS Block ($M = -11,584$; $SD = 20,188$; $t(22) = -2,752$; $p = 0,012$; $d = 0,574$), während die sham-Stimulation ($M = -1,205$; $SD = 12,977$; $t(22) = -0,445$; $p = 0,660$; $d = 0,093$) zu keiner signifikanten Modulation führte (vgl. Abbildung 13). Der Vergleich der Modulationen ergab zudem einen signifikanten Unterschied zwischen tACS und sham ($t(22) = -2,261$; $p = 0,034$; $d = 0,471$). Gleichzeitig ergab eine Analyse der mu-alpha Amplituden in den prä-Stimulationsblöcken der tACS-Bedingung ($M = 1,081$; $SD = 0,829$) und der sham-Bedingung ($M = 1,071$; $SD = 0,820$) keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Bedingungen vor der Applikation der Stimulation ($t(22) = 0,146$; $p = 0,885$; $d = 0,030$).

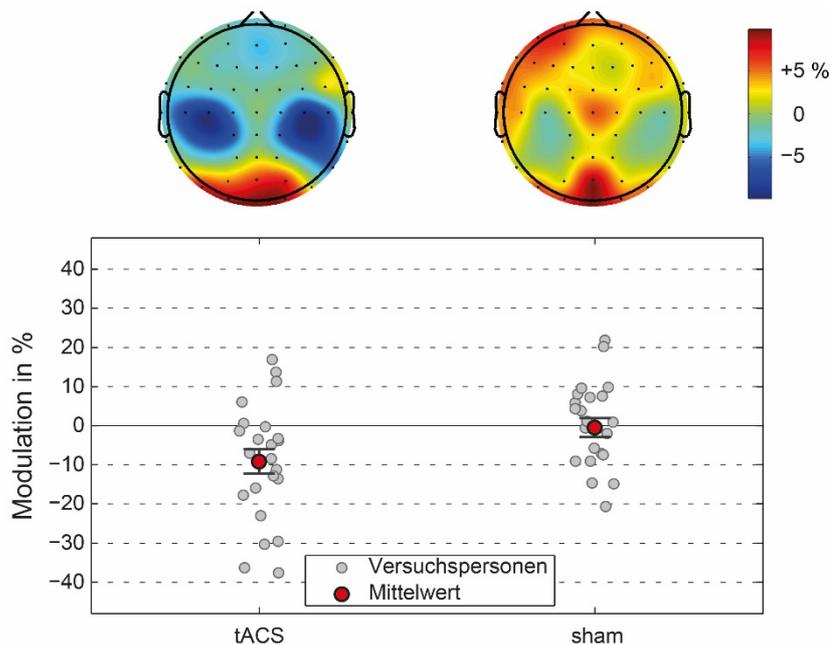


Abbildung 12 Prozentuale Modulation neuronaler alpha-Oszillationen durch tACS und sham und deren Topografien, Experiment 2 In der Grafik sind die Modulationen der alpha-Amplituden ± 1 Hz, gemessen an Elektrode C3 und C4 für jede Versuchsperson und im Mittel separat für tACS und die sham-Stimulation abgetragen. Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler. Über jeder Punktwolke ist die entsprechende topografische Verteilung der mittleren Modulation der alpha-Amplituden abgetragen.

Für visuelle alpha-Oszillationen hingegen zeigte sich keine signifikante Modulation für die tACS Bedingung ($M = 6,616$; $SD = 27,977$; $t(22) = 1,134$; $p = 0,269$; $d = 0,236$) jedoch für sham ($M = 8,209$; $SD = 17,722$; $t(22) = 2,221$; $p = 0,037$; $d = 0,463$). Allerdings unterschieden sich die Modulationen beider Bedingungen nicht signifikant voneinander ($t(22) = -0,229$; $p = 0,821$; $d = 0,048$). Auch die alpha-Amplituden der prä-Stimulationsblöcke unterschieden sich nicht signifikant voneinander (tACS: $M = 0,147$; $SD = 0,067$; sham: $M = 0,154$; $SD = 0,087$; $t(22) = -0,881$; $p = 0,388$; $d = 0,184$).

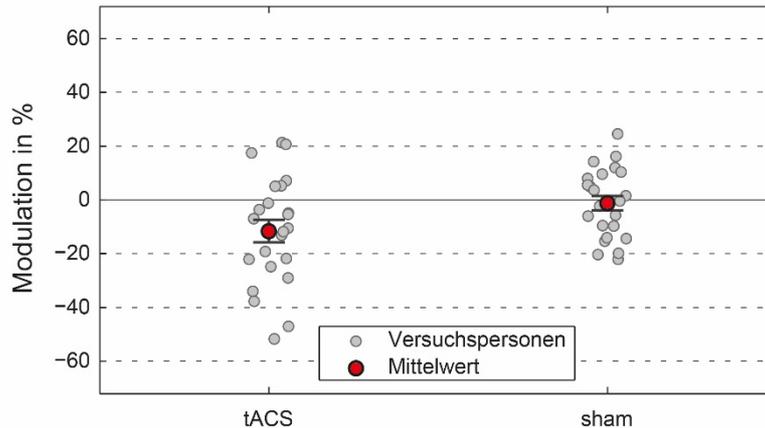


Abbildung 13 Modulationen neuronaler mu-alpha-Oszillationen durch tACS, Experiment 2 In der Grafik sind die Modulationen der ICA getrimmten mu-alpha-Amplituden ± 1 Hz, gemessen an Elektrode C3 für jede Versuchsperson und im Mittel separat für tACS und die Scheinstimulation abgetragen. Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler.

4.4 Diskussion

In dieser Studie sollte untersucht werden, ob durch tACS, appliziert mit der individuellen mu-alpha Frequenz, somatosensorische mu-alpha-Oszillationen in ihrer Amplitude moduliert werden können, um damit den Befund aus dem ersten Experiment zu replizieren. Spezifisch sollte ein möglicher Einfluss der weiteren Stimulationsblöcke auf die im ersten Experiment gefundene Modulation ausgeschlossen werden und so wurde der Einfluss einer fünf-minütigen Applikation von tACS direkt mit der sham-Stimulation als Kontrolle verglichen.

Mithilfe dieses reduzierten Designs fand sich eine Amplitudenreduktion somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen durch die Applikation von mu- tACS beim Vergleich des Zeitfensters nach und vor der Stimulation. Diese Reduktion der Amplitude zeigte sich wiederum spezifisch für somatosensorische mu-alpha-Oszillationen und nicht für visuelle alpha-Oszillationen und hatte eine bilaterale zentrale Topografie über somatosensorischen Arealen.

Dieses Muster steht im Kontrast zu den Befunden des ersten Experimentes und auch zur Literatur zur Modulation visueller alpha-Oszillationen durch tACS. Was könnten Erklärungen dieses gefundenen Musters sein? Gerade in Abgrenzung zum ersten Experiment, ist der Befund in dieser Studie unbeeinflusst von möglichen Modulationseffekten durch bereits stattgefundenen tACS-Blöcke. Gerade mögliche carry-over Effekte der vorherigen Stimulationsblöcke könnten Einfluss auf nachfolgende Stimulationsblöcke nehmen. In dieser zweiten Studie gab es weder weitere Stimulationsblöcke noch ein Muster möglicher prä-Stimulationsunterschiede in der Amplitude der mu-alpha-Oszillationen. Die gefundene Modulation sollte daher eine Modulation durch die Applikation von tACS unabhängig von möglichen weiteren oder vorhergehenden Stimulationsblöcken darstellen.

Warum jedoch führt die Applikation von tACS hier zu einer Reduzierung und nicht zu einer Steigerung der Amplitude, wie in der Literatur für visuelle alpha-Oszillationen beschrieben? In Studien zur Applikation von tACS über visuellen Arealen zeigte sich ein Amplitudenanstieg neuronaler alpha Oszillation (Helfrich, Schneider, et al., 2014; Kasten et al., 2016; Neuling et al., 2013; Zaehle et al., 2010). Ein Vergleich mit diesen Studien ist jedoch nicht direkt möglich. Zum einen gibt es Unterschiede zwischen den Stimulationsprotokollen und zum anderen wurde ein anderer neuronaler Rhythmus stimuliert, der sich möglicherweise in seiner Reaktion auf tACS unterscheiden kann. In Bezug auf Unterschiede der Stimulationsprotokolle wurde in dieser Studie eine kürzere Stimulationsdauer von fünf Minuten genutzt, während in den oben erwähnten tACS-Studien die Stimulation für 10 bzw. 20 Minuten appliziert wurden. Diese hier genutzte Dauer war der initialen Untersuchung der Frequenzspezifität in der ersten Studie geschuldet. Da hier vier Stimulationsblöcke appliziert wurden und eine maximale Stimulationsdauer von 20 min als sicher gilt und nicht überschritten werden sollte (Bikson, Datta & Elwassif, 2009; Woods et al., 2016), ergaben sich die fünf Minuten pro Stimulationsblock. Zumindest für tDCS und repetitive TMS im Theta-Band konnte gezeigt werden, dass es nichtlineare Effekte der Stimulationsdauer geben kann und sich ein z.B. inhibitorischer Effekt in einen exzitatorisch wandeln kann (Gamboa, Antal, Moliadze & Paulus, 2010; Monte-Silva et al., 2013; Paulus, Peterchev & Ridding, 2013). Analog könnte die hier genutzte, von der in anderen Studien berichtete abweichende Stimulationsdauer auch zu abweichenden Effekten führen.

Neben der abweichenden Stimulationsdauer könnte auch eine mögliche abweichende effektive Stimulationsintensität den Unterschied der Modulation erklären. So könnte die Applikation von tACS über somatosensorischen Arealen zu anderen Feldstärken im Vergleich zur tACS-Applikation über visuellen Arealen in anderen Studien führen. Und auch die Amplitude des applizierten Stroms scheint zumindest bei der tDCS nichtlineare Effekte zu zeigen: bei steigender Intensität wirkte ein etabliertes inhibitorisches Protokoll plötzlich exzitatorisch (Batsikadze, Moliadze, Paulus, Kuo & Nitsche, 2013).

Ein wesentlicher Unterschied liegt jedoch in der räumlichen Anordnung der zu stimulierenden neuronalen Oszillationen und dementsprechend der Stimulationselektroden. Die Generatoren parieto-okzipitaler alpha-Oszillationen linker und rechter Hemisphäre liegen zum einen dicht beieinander und wurden zum anderen mit einer posterioren und anterioren Elektrodenpositionierung stimuliert (nur Zaehle et al. (2010) nutzten eine links und rechts laterale Anordnung der Stimulationselektroden). Hierdurch ergibt sich, dass die Generatoren neuronaler alpha-Oszillationen maximal synchron in Phase stimuliert werden. Die Generatoren somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen sind anatomisch lateraler positioniert und auch die Stimulationselektroden zur bilateralen Stimulation waren links- und rechtslateral positioniert. Diese Positionierung hat zur Folge, dass durch den zyklischen Wechsel der

Stromflussrichtung während der Stimulation links- und rechtslaterale Generatoren antiphasisch moduliert werden. Gleichzeitig sind linker und rechter somatosensorischer und motorischer Kortex funktional miteinander verbunden und können die neuronale Aktivität gegenseitig modulieren (Blankenburg et al., 2008; Blatow, Nennig, Durst, Sartor & Stippich, 2007; Manzoni, Barbaresi, Conti & Fabri, 1989; Wang et al., 2013). Eine antiphasische Modulation der lateralen mu-alpha Generatoren bei gleichzeitiger gegenseitiger Hemmung und Exzitation könnte dabei möglicherweise Dynamiken der Aktivität erzeugen, die sich von denen in-phasischer Stimulation visueller alpha-Oszillationen unterscheiden. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde der Einfluss von elektrischer Wechselstromstimulation auf oszillatorische Netzwerkaktivität simuliert. Bei der Simulation von in-phasischer tACS an Knoten der Netzwerke konnten stabile Oszillationen erzeugt werden, die auch nach Beendigung der Stimulation persistierten. Wenn jedoch Knoten des Netzwerks antiphasisch stimuliert wurden, erreichte das Netzwerk keinen stabilen oszillatorischen Zustand (Kutchko & Fröhlich, 2013). Es wäre daher durchaus möglich, dass die antiphasische tACS der lateralisierten mu-alpha-Generatoren andere Stimulationseffekte und damit andere Muster der Amplitudenmodulationen erzeugt als die tACS-Applikation in Phase über visuellen alpha-Generatoren.

Zudem wird angenommen, dass Effekte der Synchronisierung neuronaler Oszillationen durch tACS während der Stimulation, über neuroplastische Veränderungen die neuronale Aktivität auch nach der Stimulation anhaltend modulieren können (Vossen et al., 2015; Zaehle et al., 2010). Gleichzeitig ist bekannt, dass es metaplastische Effekte gibt, die die neuronale Aktivität in Richtung eines homöostatischen Zustandes modulieren (Abraham, 2008; Karabanov et al., 2015). Die Amplitudenreduktion der spontanen mu-alpha-Oszillationen nach der Stimulation könnte eine Signatur dieses kompensatorischen Effektes darstellen, der der möglichen Synchronisierung der Oszillation während der Stimulation entgegenwirkt und auf die Homöostase zielt. Zur Klärung der neuronalen Mechanismen dieser Amplitudenreduktion, gerade im Kontrast zur Amplitudenerhöhung bei visuellen alpha-tACS-Protokollen sind weitere Experimente nötig.

Zusammenfassend zeigte sich eine Modulation neuronaler mu-alpha-Oszillationen in ihrer Amplitude durch tACS. Diese Modulation wiederum, war nur für somatosensorische mu-alpha-Oszillationen zu finden, während sich visuelle alpha-Oszillationen nicht unterschiedlich im tACS oder sham-Block verhielten. Lediglich für die nicht wirksame Scheinstimulation gab es einen Anstieg der visuellen alpha-Amplitude, der mit einem generellen Anstieg im Laufe des Experiments durch mentale Ermüdung oder Vigilanzänderungen zusammenhängen könnte (Daniel, 1967; Klimesch, 1999; Oken, Salinsky & Elsas, 2006). Dieses differentielle Muster für mu-alpha und visuelle alpha-Oszillationen deutet auf einen funktional sehr spezifischen Effekt der mu-alpha Stimulation für spezifische neuronale Oszillationen.

5 Experiment 3 – Der Einfluss von mu-tACS auf die somatosensorische Wahrnehmung

5.1 Einleitung

Transkranielle Wechselstromstimulation, appliziert mit der individuellen mu-alpha Frequenz kann mu-alpha-Oszillationen in ihrer Amplitude nach Beendigung der Stimulation modulieren. Es bleibt aber offen, ob eine solche Modulation der mu-alpha-Oszillationen auch verhaltensrelevant sein kann und welche Wirkung diese Modulation während der Applikation hat.

Es wird vermutet, dass alpha-Oszillationen eine wichtige Rolle in der Modulation von neuronalen Informationsverarbeitungsprozessen spielen. Auch wenn die genauen Mechanismen und Wirkweise noch unklar sind, wird alpha-Oszillationen eine inhibitorische Funktion unterstellt (Foxye & Snyder, 2011; Jensen & Mazaheri, 2010; Klimesch et al., 2007; Mathewson et al., 2011). Zwar wird diese Funktion als ein genereller Mechanismus neuronaler alpha-Oszillationen gesehen, jedoch basieren viele Studien zur inhibitorischen Wirkung neuronaler alpha-Oszillationen, insbesondere bei Untersuchungen im Menschen, auf Untersuchungen des visuellen Systems. Alpha-Oszillationen und deren inhibitorische Wirkung auf lokale neuronale Aktivität konnten in tierexperimentellen Studien in unterschiedlichen Modalitäten nachgewiesen werden (Haegens et al., 2015) und eben auch im somatosensorischen System (Haegens, Nácher, et al., 2011). Dennoch zeigt der Zusammenhang zwischen Parametern somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen und der somatosensorischen Wahrnehmung nicht eindeutig die erwarteten Muster, die etwa aus Studien der visuellen Wahrnehmung bekannt sind. So werden alpha-Wellen aufgrund der oszillatorischen Form Wechsel zwischen inhibitorisch- und exzitatorisch-modulierender Phasen zugeordnet. Gerade dieser Zusammenhang zwischen Phase und der verbesserten Detektion schwelennaher Stimuli, als Signatur einer verbesserten Informationsverarbeitung ist wenig untersucht und konnte zwar in zwei Studien nachgewiesen werden (Ai & Ro, 2014; Palva et al., 2005), war jedoch nicht nachweisbar bei Aukstulewicz und Blankenburg (2013). Eine experimentelle Modulation der alpha-Oszillation bei gleichzeitiger Untersuchung der Wahrnehmung, könnte weitere Evidenz für oder gegen das vermutete Muster liefern.

Bei die Steigerung der Amplitude neuronaler alpha-Oszillation wird ein gesteigerter inhibitorischer Effekt auf die Informationsverarbeitung vermutet. Für somatosensorische mu-alpha-Oszillationen scheint dieses Muster jedoch nicht immer bestätigt zu werden. In einigen Studien wurde ein linearer Zusammenhang zwischen der mu-alpha-Amplitude und somatosensorischer Wahrnehmung gefunden (Baumgarten et al., 2014; Haegens, Nácher, et al., 2011; Jones et al., 2010; Schubert et al., 2009; Weisz et al., 2014). Andere wiederum berichteten einen quadratischen Zusammenhang, mit optimaler Wahrnehmung bei einem

mittleren Amplitudenniveau somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen (Lange et al., 2012; Linkenkaer-Hansen et al., 2004; Zhang & Ding, 2010). Auch hier könnte eine Modulation der mu-alpha-Amplitude durch tACS, bei gleichzeitiger Messung der somatosensorischen Wahrnehmung Aussagen zu einem möglichen Zusammenhang zwischen beidem erlauben.

Auch basieren viele der Studien auf einem korrelativen Zusammenhang zwischen Parametern der alpha-Oszillationen und Parametern der Informationsverarbeitung, die auch eine Interpretation der alpha-Modulation als Epiphänomen und nicht als aktiven suppressiven Mechanismus zulassen. Durch die Untersuchung mit tACS könnte diese vermutete mechanistische Rolle neuronaler alpha-Oszillationen jedoch gestärkt werden: Bei einer aktiven tACS-getriebenen und synchronisierten Modulation der mu-alpha-Oszillationen und einer gleichzeitigen Modulation somatosensorischen Verhaltens, wäre eine aktive mechanistische Funktion der Oszillationen die wahrscheinlichere Erklärung.

In dieser dritten Studie sollte daher untersucht werden, welchen Einfluss die Applikation von tACS auf die somatosensorische Wahrnehmung hat. In einer somatosensorischen Detektionsaufgabe bei gleichzeitiger Applikation von mu-tACS sollte spezifisch untersucht werden, welchen Einfluss die Parameter Phase und Amplitude der mu-alpha-Oszillationen auf die somatosensorische Wahrnehmung haben. Wie in Abschnitt 1.6 beschrieben, wurde vermutet, dass (1) eine durch mu-tACS reduzierte Amplitude neuronaler mu-alpha-Oszillationen nach der Applikation von tACS zu einer tonischen Reduzierung der Wahrnehmungsschwelle führen sollte, wenn es einen linearen Zusammenhang zwischen der mu-alpha-Amplitude und der Wahrnehmung geben sollte. Basierend auf einer vermuteten Synchronisierung neuronaler mu-alpha Oszillationen durch mu-tACS während der Applikation sollte die Wahrnehmungsschwelle während der tACS-Applikation (2) tonisch erhöht werden und (3) phasisch entsprechend der tACS-Phase moduliert werden. Die Effekte von mu-tACS auf die somatosensorische Wahrnehmung sollten wiederum spezifisch für eine somatosensorisch wirksame Stimulation sein und (4) eine Applikation von tACS über visuellen Arealen mit der individuellen visuellen alpha-Frequenz führt, in einem Kontrollexperiment, zu keiner phasischen Modulation der somatosensorischen Wahrnehmungsschwelle.

5.2 Methoden

5.2.1 Probanden

An der Studie nahmen 18 Versuchspersonen teil. Drei Versuchspersonen zeigten kein klares ERD-muster während der Vorexperimente, um deren individuelle mu-alpha-Frequenz für die tACS-Stimulation zu identifizieren und wurden daher ausgeschlossen. Zwei weitere Versuchspersonen wurden wegen inkonsistenter und variabler Verhaltensdaten (eine klare Wahrnehmungsschwelle konnte nicht valide bestimmt werden) von der Analyse ausgeschlossen. Insgesamt wurden 13 Versuchspersonen für die Analyse der Daten berücksichtigt (8 weiblich, mittleres Alter 27,5 Jahre, $SD = 3,41$).

Für ein Kontrollexperiment wurden 15 Probanden eingeladen. Ein Proband musste wegen Kontraindikationen für die Applikation von tACS vom Experiment ausgeschlossen werden und eine weitere Person zeigte im somatosensorischen Experiment keine stabile Performanz die Matlab-basierte iterative Schätzung der Wahrnehmungsschwelle konvergierte auf keinen sinnvollen Wert. Somit gingen 13 Probanden in die finale Analyse ein (7 weiblich, mittleres Alter 27,77 Jahre, $SD = 3.47$).

Die Studie wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki konzipiert und durchgeführt und durch die Ethikkommission der Universität Leipzig genehmigt.

5.2.2 tACS

Die elektrische Stimulation wurde bilateral über dem somatosensorischen Kortex appliziert (vgl. 2.3 Transkranielle Wechselstromstimulation (tACS)). Die Studie beinhaltete einen Stimulationsblock von fünf Minuten Länge und einen zusätzlichen Scheinstimulationsblock. Für den verum-Stimulationsblock wurde: die individuelle mu-alpha-Frequenz (μ) genutzt. Für die Scheinstimulation (sham) wurden über 10s lang eine Noise-Stimulation appliziert. Das applizierte Signal entspricht dabei Rauschen mit niedrig- und hochfrequenten Breitband-Frequenzanteilen. Dadurch wurde zum einen die Möglichkeit eines frequenzspezifischen Stimulationseffektes minimiert und zum anderen konnten die möglichen transienten Empfindungen der verum-Stimulation nachgeahmt werden (Gandiga et al., 2006). Beide Stimulationen wurden an zwei unterschiedlichen Tagen verabreicht, wobei die Reihenfolge beider Blöcke über die Versuchspersonen randomisiert wurden (vgl. Abbildung 14 A).

In einem zusätzlichen Kontrollexperiment wurde tACS mit der individuellen visuellen alpha-Frequenz für fünf Minuten über visuellen Arealen appliziert (positioniert über Elektrodenpositionen PO9 und PO10). Alle anderen Parameter entsprachen den oben beschriebenen. Hierdurch sollte der Einfluss einer Applikation von tACS über visuellen Arealen auf die somatosensorische Wahrnehmung untersucht werden.

5.2.3 EEG

Für das Vorexperiment und zur technischen Aufzeichnung der Phase des applizierten tACS-Signals während des Hauptexperiments, wurde das EEG mit einer im Vergleich zu den beiden vorherigen Experimenten, reduzierten Montage aufgezeichnet. Die Elektroden wurden an den Positionen C3, C4 und POz des internationalen 10 - 10 Systems positioniert (vgl. Abbildung 14 A).

In einem zusätzlichen Kontrollexperiment wurde statt der Elektrode POz die Elektrode Oz aufgezeichnet, um okzipitale alpha-Oszillationen extrahieren zu können. Alle weiteren EEG-Parameter waren vergleichbar mit den anderen Experimenten (vgl. 2.4 Elektroenzephalografie (EEG)).

5.2.4 Versuchsdurchführung

Die Versuchspersonen wurden an zwei Tagen zur Experimentteilnahme eingeladen, die mindestens 7 Tage voneinander getrennt waren. Beide Experimente waren identisch aufgebaut, enthielten einen Aufklärungs- und Präparationsteil, das Vorexperiment zur Bestimmung der Stimulationsfrequenz und das Hauptexperiment mit einer Verhaltensaufgabe, das sich nur in der applizierten Stimulation (verum vs. sham) unterschied.

An beiden Tagen nahmen die Versuchspersonen, nach der Aufklärung über das Experiment, dem Ausschließen möglicher Kontraindikationen der Wechselstromstimulation und der EEG- und tACS-Präparation (vgl. 2.5.1 Aufklärung und Präparation), auf einem bequemen Stuhl in einer abgeschirmten EEG-Kabine Platz, während sie das Vorexperiment zur Identifikation der tACS-Frequenz (vgl. 2.5.2 Vorexperiment) und das Hauptexperiment durchführten.

In dem Hauptexperiment nahmen die Versuchspersonen an einer 16 min und 24 s langen somatosensorischen Detektionsaufgabe teil. Hierfür wurden 480 elektrische Stimuli mit einem Inter-Stimulus-Intervall von (1050 bis 3050 ms) und variierender Intensität am rechten Zeigefinger mithilfe zweier Velcro-Elektroden präsentiert, während die Versuchspersonen ein zentral auf dem Bildschirm präsentiertes Fixationskreuz fixierten. Versuchspersonen waren instruiert jeden fühlbaren Stimulus durch einen Druck einer Tastbox mit der linken Hand anzuzeigen. Die Intensität des Stimulus wurde kontinuierlich an die aktuelle somatosensorische Wahrnehmungsschwelle angepasst, indem ein adaptives Testverfahren genutzt wurde. In diesem Testverfahren wurden zwei separate, verschachtelte „one-up, one-down“ Treppenfunktionen genutzt, bei denen die Intensitäten schrittweise erhöht wurden, wenn ein Reiz nicht erkannt wurde und verringert wurden, wenn ein Reiz erkannt wurde (Cornsweet, 1962; Levitt, 1971; Treutwein, 1995). Zu diesem Zweck wurden Knopfdrücke und Stimulusintensitäten online aufgezeichnet und in Presentation Software (Neurobehavioral Systems Inc., Albany, USA) verrechnet. Die aus den Schwellenfunktionen berechneten Intensitäten wurden dann über den Parallelport an einen modifizierten bipolaren Konstantstromstimulator DS7 (Digitimer Ltd, Welwyn Garden City, Hertfordshire, UK) gesendet, der die Signale in entsprechende Stimulusintensitäten umrechnete und über einen weiteren Parallelport getriggert, Stimuli mit entsprechenden Intensitäten applizierte. Auf diese Weise wurden den Probanden kontinuierlich Stimuli präsentiert, deren Intensität nahe an der Wahrnehmungsschwelle lag. Nach etwa 5 min und 30 s innerhalb dieser Detektionsaufgabe wurde manuell entweder die verum-Wechselstromstimulation oder die Scheinstimulation appliziert. Hierauf basierend konnte später für jede Versuchsperson und jede Stimulationsbedingung die Wahrnehmungsschwelle für ein 5 Minuten-Zeitfenster vor, während und nach der Stimulation analysiert werden, um den Einfluss von tACS auf die somatosensorische Wahrnehmung zu untersuchen (vgl. Abbildung 14 B).

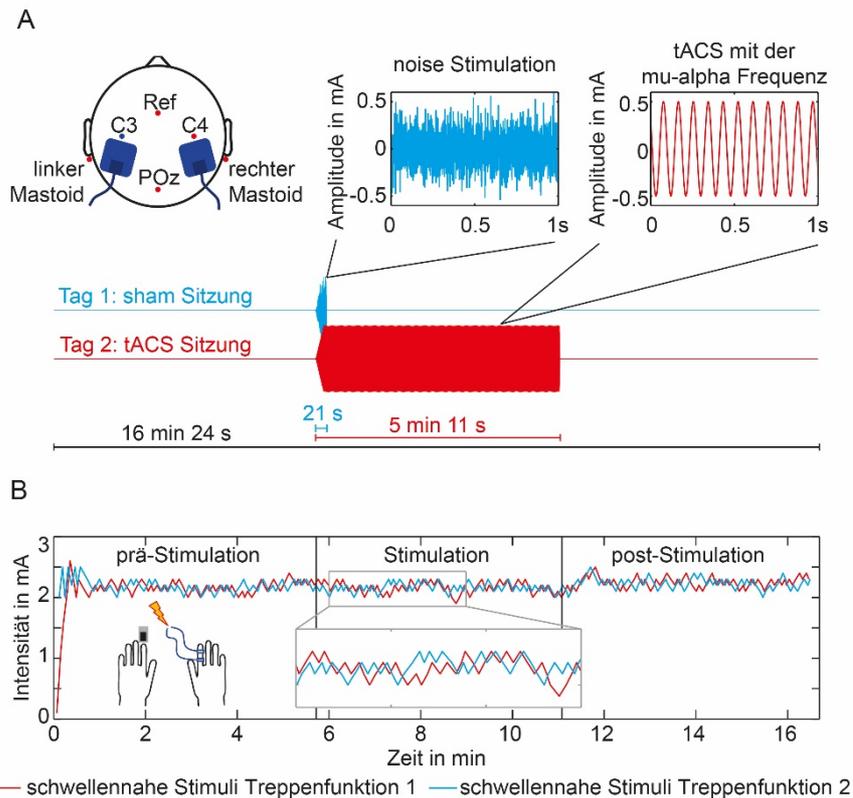


Abbildung 14 Design, Experiment 3 A) Darstellung der EEG- und tACS-Elektroden-Montage und Veranschaulichung der applizierten tACS-Signale und deren zeitliche Charakteristika. Während der 16 min und 24 s langen Verhaltensaufgabe wurde an einem Tag eine 21 s lange noise-Stimulation (sham-Bedingung) und an dem zweiten Tag eine 5 min 11 s lange sinusoidale Stimulation appliziert (verum mu-alpha tACS). B) Der Verlauf der beiden verschachtelten Treppenfunktion für eine repräsentative Versuchsperson im Laufe der 16 min 24 s langen adaptiven Detektionsaufgabe, bei dem elektrische Stimuli am rechten Finger appliziert und deren Wahrnehmung mit einem Tastendruck des linken Zeigefingers berichtet wurden.

Um sowohl Stimulationsparameter (Beginn, Ende und Phase des applizierten Signals) als auch Verhaltensparameter (Stimuluspräsentation, Tastendruck) von einem gemeinsamem Zeitnehmer aufgenommen zu haben, wurden Trigger und die tACS-Signale während des Hauptexperiments mit der EEG-Montage des Vorexperiments aufgezeichnet.

Vor und nach jedem Experiment wurden die Versuchspersonen gebeten, ihre momentane Aufmerksamkeit, Müdigkeit und das aktuelle Schmerzlevel einzuschätzen (vgl. 2.5.3 Hauptexperiment). Zusätzlich sollten die Versuchspersonen nach jedem Experiment berichten, ob sie die Stimulation bemerkt haben und wie sicher sie sich seien (jeweils 10-stufige Likertskala).

Zur Überprüfung der Spezifität der gefundenen phasenabhängigen tACS-Effekte wurde ein zusätzliches somatosensorisches Kontrollexperiment durchgeführt. Hierfür wurde tACS über einem für die Aufgabe wenig relevanten System (visuelles System) appliziert, um einen möglichen phasischen Einfluss von visuellem alpha-tACS auf die somatosensorische Wahrnehmung zu untersuchen. In einer einzelnen Sitzung führten die Probanden die gleiche

somatosensorische Detektionsaufgabe wie im Hauptexperiment durch. Nach etwa 5 min und 30 s wurde eine fünf-minütige verum-Stimulation über okzipitalen Arealen appliziert. Als Frequenz wurde die individuelle visuelle alpha Peak-Frequenz genutzt, die in einem Vorexperiment ermittelt wurde. Dieses Vorexperiment bestand aus einer Ruhe-EEG-Messung, in der die Probanden akustisch instruiert wurden, die Augen offen oder geschlossen zu halten. Es wurden jeweils drei einminütige Augen-offen und Augen-geschlossen Blöcke gemessen. Die visuelle alpha-Peakfrequenz wurde als die Frequenz innerhalb des alpha-Bandes (8-14 Hz) operationalisiert, die an Elektrode Oz die größte Amplitude in der Augen-geschlossen Bedingung im Vergleich zur Augen-offen Bedingung aufweist.

5.2.5 Datenanalyse

5.2.5.1 Debriefing

Unterschiede zwischen prä- und post Ratings der Aufmerksamkeit, Müdigkeit und Schmerzen wurden mithilfe eines Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test getestet. Zusätzlich wurden die Unterschiede der prä-post Differenzen für Aufmerksamkeit, Müdigkeit und Schmerzen zwischen der tACS und sham-Sitzung mithilfe eines Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test getestet. Ein möglicher Unterschied der Ratings, ob die Stimulation bemerkt wurde und der diesbezüglichen Sicherheit zwischen der tACS- und der sham-Sitzung, wurde mithilfe eines McNemar-Tests überprüft.

5.2.5.2 Vorexperiment

Die Analyse des Vorexperimentes zur Identifikation der tACS-Stimulationsfrequenz folgt dem oben beschriebenen Vorgehen (vgl. 2.5.2.3 Auswertung).

5.2.5.3 Hauptexperiment - tonischer Effekt

Zur Untersuchung eines tonischen Effekts der Stimulation fokussierte eine erste Analyse auf eine potentielle Modulation der Wahrnehmungsschwelle unter tACS-Einfluss im Vergleich zur Scheinstimulation. Zunächst wurden die Wahrnehmungsschwellenwerte separat für die tACS- und sham-Bedingung für das prä-Stimulation-, das Stimulation- und das post-Stimulation-Zeitfenster extrahiert. Hierfür wurden die Umkehrpunkte (d.h. die erste detektierte Intensität in einer Sequenz von undetektierten Stimuli und die erste detektierte Intensität in einer Sequenz von undetektierten Stimuli) beider Treppenfunktionen in den entsprechenden Zeitfenstern gemittelt (Treutwein, 1995). Unterschiede der extrahierten Wahrnehmungsschwellenwerte wurden dann mithilfe einer ANOVA mit Messwertwiederholung (ANOVA_{RM}) für den Faktor STIMULATION (sham, tACS) und ZEIT (prä-Stimulation, Stimulation, post-Stimulation) getestet.

5.2.5.4 Hauptexperiment - phasischer Effekt

Für die Analyse einer möglichen Modulation der Wahrnehmungsschwelle in Abhängigkeit der tACS-Phase, wurde ein Vorgehen gewählt, dass sich an der Prozedur von Neuling, Rach, Wagner, Wolters & Herrmann (2012) orientierte. Ziel hierbei war die Untersuchung einer

möglicherweise differentiellen Verarbeitung von Stimuli, die während unterschiedlicher Phasen des tACS-Signals präsentiert wurden. Zunächst wurden hierfür separat für jede Versuchsperson alle Stimuli zusammengefasst, die während der Applikation von tACS präsentiert wurden. Anschließend wurde eine psychometrische Funktion (Klein, 2001) mit den Parametern Schwelle a , Anstieg b , Ratewahrscheinlichkeit γ , und Fehlerwahrscheinlichkeit λ geschätzt, indem die Quadratsumme der Residuen zwischen Daten und Zielfunktion (Eq 1) mithilfe der iterativen Matlab-Routine FMINSEARCH minimiert.

$$F_{a,b,\gamma,\lambda}(x) = \gamma + (1 - \lambda - \gamma) \times \frac{1}{1 + e^{\left(\frac{-(x-a)}{b}\right)}} \quad (\text{Eq 1})$$

Anschließend wurden die tACS-Phasenwerte für jeden präsentierten Stimulus auf Basis des aufgezeichneten EEGs extrahiert. Das an Elektrode C3 aufgezeichnete EEG-Signal enthielt das applizierte tACS Signal. Dieses Signal bestand aus einer sinusoidalen Kurve, bei der Täler und Spitzen aufgrund der Sättigung des Verstärkers bei hohen gemessenen Spannungen abgeflacht waren. Indem eine sinusoidale Kurve mit der Stimulationsfrequenz als Periodenparameter an das Signal angepasst wurde, konnte aus diesem angepassten Signal für jeden Stimulus ein präziser tACS Phasenwert des Präsentationszeitpunktes bestimmt werden. Der Wertebereich dieser Phasenwerte reicht von 0° bis $+360^\circ$ (oder 0 bis $+2\pi$). Dieses Intervall von 360° wurde in sechs Intervalle von jeweils 60° unterteilt und für alle präsentierten Stimuli wurde das jeweilige Präsentationsintervall bestimmt. Für jedes Intervall und damit Subgruppe von Stimuli wurde wiederum eine psychometrische Kurve (vgl. (Eq 1) geschätzt, für die die Parameter Anstieg b , Ratewahrscheinlichkeit γ , und Fehlerwahrscheinlichkeit λ konstant gehalten und aus der Schätzung der psychometrischen Kurve für den gesamten Stimulationsblock übernommen wurden. Die Rationale hierfür war, dass nur der Schwellenparameter durch tACS moduliert werden sollte (Neuling, Rach, et al., 2012).

Um interindividuelle Unterschiede in der absoluten Wahrnehmungsschwelle zu berücksichtigen wurde für jede Versuchsperson der Schwellenwert des gesamten Blocks von den Werten für die einzelnen Phasenintervalle subtrahiert. Dadurch erhielt man letztendlich für jedes Phasenintervall des tACS-Signals die Abweichungen von der mittleren Wahrnehmungsschwelle.

Da die Stimuli peripher präsentiert wurden, tACS jedoch zentral über dem somatosensorischen Kortex appliziert wurde und es sowohl interindividuelle Unterschiede in der Anatomie als auch der Stimulationsfrequenz gab, variierte der exakte Zeitpunkt mit maximaler und minimaler Detektionsrate zwischen den Versuchspersonen. Um diese Variationen zu berücksichtigen, war eine Ausrichtung der Phasen der Schwellenwertverteilungen aller Versuchspersonen notwendig (Baumgarten, Schnitzler & Lange, 2015; Busch et al., 2009; Mathewson et al., 2009; Neuling, Rach, et al., 2012). Hierfür wurden die Schwellenverteilungen aller Versuchspersonen an deren kleinstem Wert

ausgerichtet und dieses Phasenintervall erhielt den Wert 0° . Die nun individuell ausgerichteten Schwellenverteilungen wurden anschließend über alle Versuchspersonen gemittelt. Entscheidend ist nun, dass aufgrund einer erwarteten zyklischen Modulation der Schwellenwerte durch das sinusoidale tACS-Signals, in der entgegengesetzten Phase (d.h. -180°) die größte Modulation der Schwellenwerte zu erwarten ist.

Um dies statistisch zu testen, wurde ein Monte Carlo-basierter Zugang gewählt (Hesterberg et al., 2007; Maris, 2012; Maris & Oostenveld, 2007), bei dem das gefundene Muster der experimentellen Daten einer empirischen Verteilung zufälliger Daten gegenübergestellt werden sollte. Hierfür wurden künstliche Datensätze erzeugt, indem für jede Versuchsperson zunächst die Phasenwerte aller präsentierten Stimuli permutiert wurden. Dadurch erhielt jeder Stimulus einen arbiträren tACS-Phasenwert und ein möglicher Zusammenhang zwischen der Stimuluswahrnehmung und der tACS-Phase wurde verhindert. Dies wurde für jede Versuchsperson 10.000-mal wiederholt. Für diese 10.000 künstlichen Datensätze wurden dann die gleichen Analyseschritte durchgeführt, wie oben beschrieben. Dadurch wurden 10.000 permutierte Schwellenwertverteilungen erzeugt, die auf einem zufälligen Zusammenhang zwischen tACS-Phase und Stimulus basierten und die als die empirische Nullverteilung fungierten. Die Abweichungen der Schwellenwerte für jedes tACS-Phasenintervall in den Experimentaldaten (bis auf das Intervall 0°) wurden dann mit dieser Nullverteilung verglichen und empirische p-Werte abgeleitet (Davison & Hinkley, 1997), die für multiple Vergleich Bonferroni-korrigiert wurden. Hierdurch konnten die tACS-Phasenintervalle identifiziert werden, in denen die Wahrnehmungsschwelle während der applizierten tACS-Oszillation von einer zufälligen Variation der Wahrnehmungsschwelle abweicht.

5.2.5.5 Kontrollexperiment

Für die Identifizierung der individuellen visuellen alpha-Frequenz im Vorexperiment wurden separat für die Augen-offen und die Augen-geschlossen-Bedingung die an der Elektrode Oz gemessenen EEG-Signale in zwei Sekunden-Epochen geschnitten. Diese wurden über eine Fast-Fourier-Transformation in den Frequenzraum überführt und die Amplitudenspektren aller Epochen anschließend gemittelt. Aus dem gemitteltem Amplitudenspektrum der Augen-geschlossen-Bedingung wurde die Frequenz mit der maximalen Amplitude im Alpha-Band [8-14 Hz] als visuelle alpha-Peakfrequenz ermittelt.

Die Analyse der somatosensorischen Verhaltensdaten des Kontrollexperiments war identisch mit der oben geschilderten Analyse möglicher phasischer Effekte der Applikation von tACS auf die Wahrnehmungsschwelle. Ziel war hierbei die Untersuchung einer möglichen Modulation der Wahrnehmungsschwelle in Abhängigkeit der Phase der visuellen alpha-tACS-Stimulation.

5.3 Resultate

5.3.1 Debriefing

Die berichteten Aufmerksamkeitswerte (prä: Median = 9, Spanne = 6 bis 10; post: Median = 7, Spanne = 6 bis 10) verringerten sich signifikant während der tACS-Sitzung ($Z = -2,12$; $p = 0,034$) und der sham-Sitzung (prä: Median = 8, Spanne = 5 bis 10; post: Median = 8, Spanne = 3 bis 9; $Z = -2,53$; $p = 0,011$), während die Differenzen zwischen den Sitzungen (post-Ratings - prä-Ratings) sich nicht signifikant unterschieden ($Z = 0$; $p = 1$). Die Müdigkeitswerte verhielten sich sowohl für die tACS Sitzung (prä: Median = 3, Spanne = 1 bis 8; post: Median = 4; Spanne = 1 bis 9; $Z = -2,86$; $p = 0,004$) als auch die sham-Sitzung (prä: Median = 2, Spanne = 1 bis 7; post: Median = 3; Spanne = 2 bis 8; $Z = -2,18$; $p = 0,029$) ähnlich. Die Differenz (post-Ratings – prä-Ratings) unterschied sich jedoch nicht zwischen der tACS- und sham-Bedingung ($Z = -1,35$; $p = 0,177$). Die Bewertung aktueller Schmerzen (prä: Median = 1, von 1 bis 2; post: Median = 1, von 1 bis 1) veränderte sich weder signifikant während der tACS-Sitzung ($Z = -1,41$; $p = 0,157$), noch der sham-Sitzung (prä: Median = 1, von 1 bis 1; post: Median = 1, von 1 bis 2, $Z = 1$; $p = 0,317$) und auch die Differenzen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Bedingungen ($Z = -1,73$; $p = 0,083$).

Der McNemar-Test offenbarte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Berichten, ob tACS bemerkt oder nicht bemerkt wurde: tACS (sechs haben die Stimulation bemerkt, sieben nicht) und sham (eine hat die Stimulation bemerkt und zwölf nicht), ($p = 0,125$).

Im Kontrollexperiment veränderten sich weder Aufmerksamkeitswerte (prä: Median = 8, Spanne = 8 bis 10; post: Median = 8, Spanne = 5 bis 10; $Z = -1,17$; $p = 0,242$) noch Müdigkeitswerte (prä: Median = 3, Spanne = 1 bis 6; post: Median = 3, Spanne = 1 bis 7; $Z = -1,09$; $p = 0,275$) signifikant zwischen prä- und post Messung. Die Bewertung der Schmerzen war identisch (Median = 1, Spanne = 1 bis 2). 9 Probanden gaben an, die Stimulation bemerkt zu haben und 4 nicht.

5.3.2 Vorexperiment

5.3.2.1 tACS appliziert über somatosensorischen Arealen

Für das Vorexperiment für die Applikation von tACS über somatosensorischen Arealen wurde zunächst die mu-alpha-Frequenz ermittelt. Wie in Abbildung 15 B sichtbar, variierten die individuellen mu-alpha Peak-Frequenzen, d.h. die Frequenzen mit der geringsten Amplitude und damit der stärksten ERD, zwischen den Versuchspersonen erheblich ($M = 10,608$; $SD = 2,019$). Über die Versuchspersonen hinweg zeigt sich jedoch ein deutliches Muster einer ERD durch die Stimuluspräsentation (vgl. Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999), das sich in einer Reduktion der Amplitude der individuellen mu-alpha Frequenz in einem Zeitraum von 200 bis 800 ms zeigt (vgl. Abbildung 15 A).

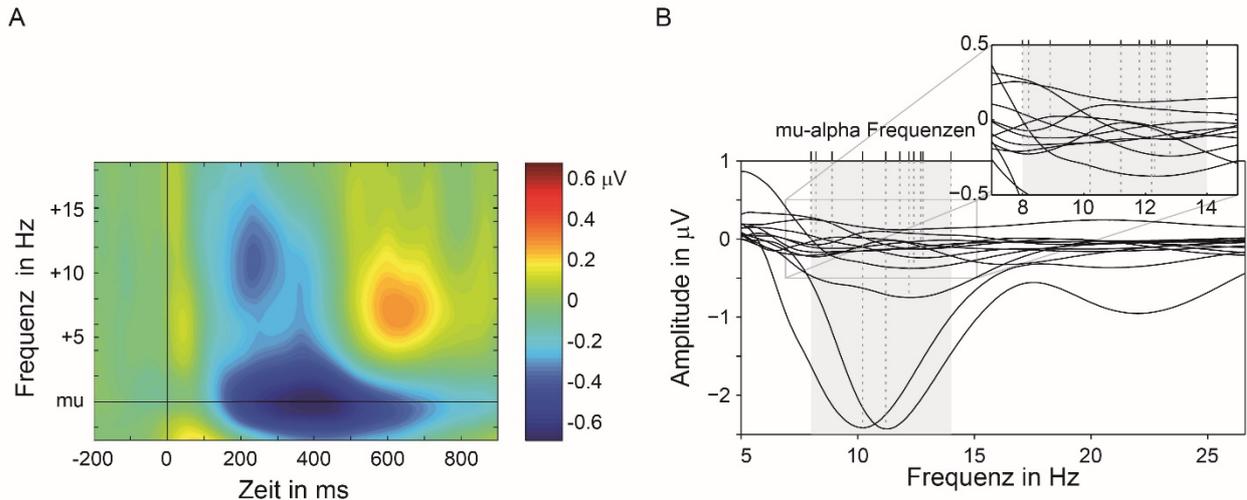


Abbildung 15 Ergebnisse des Vorexperimentes der tACS-Sitzung, Experiment 3 A) Das gemittelte, anhand der Baseline korrigierte Zeit-Frequenzspektrum für Signale gemessen an Elektrode C3 vor der tACS, an der individuellen mu-alpha Frequenz jeder Versuchsperson ausgerichtet. 0 markiert den Zeitpunkt der Stimuluspräsentation. Ab etwa 200 bis 700 ms zeigt sich eine Reduktion der Amplitude (d.h. ERD), zentriert bei der mu-alpha-Frequenz. B) Individuelle Amplitudenspektren für das gemittelte Zeitfenster von 200 bis 600 ms post-Stimulus, abgeleitet aus den individuellen Zeit-Frequenzspektren. Die gestrichelten Linien markieren die individuellen mu-alpha Frequenzen mit der größten Reduktion (d.h. ERD) im alpha Frequenzband (grau schattiert).

5.3.2.2 tACS appliziert über visuellen Arealen

Für das Vorexperiment zur die Applikation von tACS über visuellen Arealen wurde zunächst die visuelle alpha-Frequenz ermittelt. Für dieses Kontrollexperiment wurden aus den an Elektrode Oz gemessenen Signalen die mittleren Amplitudenspektren separat für die Augen offen und Augen geschlossen-Blöcke berechnet und anschließend die individuelle visuelle alpha Peak-Frequenz extrahiert (vgl. Abbildung 16). Die visuellen Alpha-Oszillationen unterschieden sich in ihrer Peakfrequenz deutlich zwischen den Versuchspersonen. Die mittlere Peakfrequenz lag bei 9,96 Hz ($SD = 3,47$). Über die Versuchspersonen hinweg zeigte sich jedoch ein deutlicher Unterschied zwischen den Amplitudenspektren beider Bedingungen.

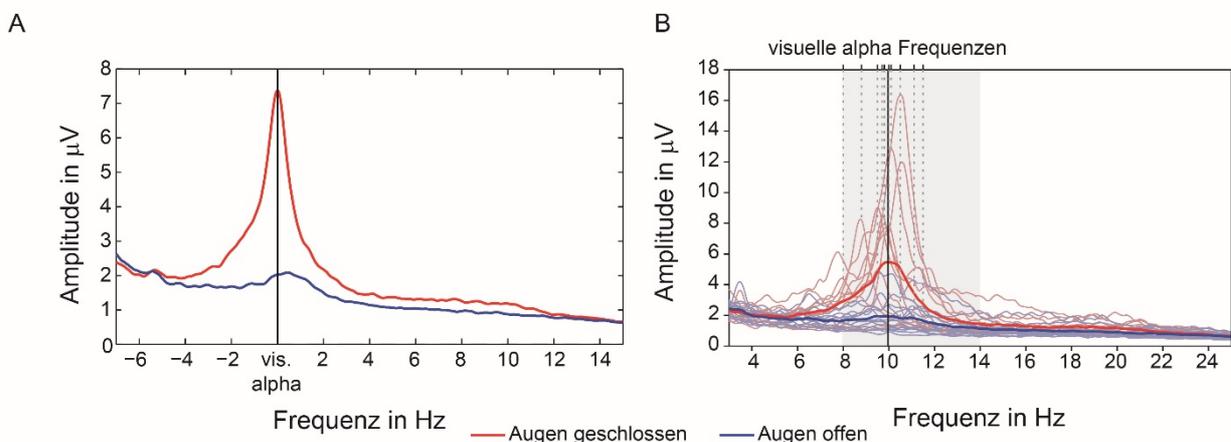


Abbildung 16 Ergebnisse des Vorexperimentes der Kontrollstudie, Experiment 3 A) Die gemittelten Amplitudenspektren der an Oz gemessenen Signale separat für die Augen offen und Augen geschlossen Bedingung

ausgerichtet an der individuellen visuellen alpha-Frequenz jeder Versuchsperson. Eine deutlich größere Amplitude zeigt sich in der Augen geschlossen Bedingung. B) Individuelle Amplitudenspektren (dünne Linien) für jede Versuchsperson und beide Bedingungen sowie beide mittleren Amplitudenspektren (fette Linien). Die gestrichelten Linien markieren die individuellen visuellen alpha Frequenzen im entsprechenden Frequenzband (grau schattiert). Die schwarze durchgezogene Linie markiert die mittlere alpha-Peakfrequenz.

5.3.3 Hauptexperiment

5.3.3.1 Tonischer Effekt

Eine Analyse der Wahrnehmungsschwellen während der tACS-Sitzung (prä-Stimulation: $M = 2,281$; $SD = 0,616$; Stimulation: $M = 2,306$; $SD = 0,608$; post-Stimulation: $M = 2,324$; $SD = 0,632$;) und während der sham-Sitzung (prä-Stimulation: $M = 2,327$; $SD = 0,480$; Stimulation: $M = 2,405$; $SD = 0,489$; post-Stimulation: $M = 2,387$; $SD = 0,483$) mithilfe einer ANOVA_{RM} für die Faktoren STIMULATION und ZEIT, fand weder einen signifikanten Haupteffekt für ZEIT ($F(2,24) = 2,649$; $p = 0,091$; $\eta^2 = 0,002$), STIMULATION ($F(1,12) = 0,815$; $p = 0,384$; $\eta^2 = 0,004$) noch eine signifikante Interaktion ($F(2,24) = 0,433$; $p = 0,654$; $\eta^2 = 0,001$). Demnach unterscheiden sich die Wahrnehmungsschwellen zwischen den einzelnen Sitzungen und im Verlaufe des Experiments nicht signifikant voneinander (vgl. Abbildung 17A).

5.3.3.2 Phasischer Effekt

Für die Analyse der somatosensorischen Wahrnehmung in Abhängigkeit von der tACS-Phase wurden die Modulationen der Wahrnehmungsschwelle für Stimuli berechnet, die in sechs unterschiedlichen Intervallen des oszillatorischen tACS-Signals präsentiert wurden. In den gemittelten Schwellenwerten zeigte sich, dass die größte positive und die größte negative Auslenkung durch 180° getrennt ist, d.h. in entgegengesetzten Phasenintervallen der tACS-Oszillation lag (-240° : $M = -0,006$, $SD = 0,026$; -180° : **$M = 0,088$, $SD = 0,144$** ; -120° : $M = 0,002$, $SD = 0,029$; -60° : $M = 0,007$, $SD = 0,039$; 0° : **$M = -0,076$, $SD = 0,081$** ; $+60^\circ$: $M = 0,010$, $SD = 0,039$). Statistisch wurde dieses Muster mit einer empirischen Nullverteilung aus 10.000 künstlichen Datensätzen verglichen, für die der Zusammenhang zwischen Stimuluswahrnehmung und tACS-Phase permutiert wurde. Hiermit verglichen, zeigen die gemessenen Verteilungen der Schwellenwerte eine signifikante positive Abweichung in einem Phasenintervall, dass 180° von der größten negativen Auslenkung getrennt ist (d.h. bei -180° ; $p = 0,004$, einseitig getestet und Bonferroni-korrigiert). Der Unterschied der Schwellenwerte bei 0° und -180° entspricht dabei einer mittleren Modulation der individuellen Wahrnehmungsschwellen von 6,94%. Alle anderen Schwellenwerte lagen innerhalb des 95%-igen Konfidenzintervalls (vgl. Abbildung 17 B).

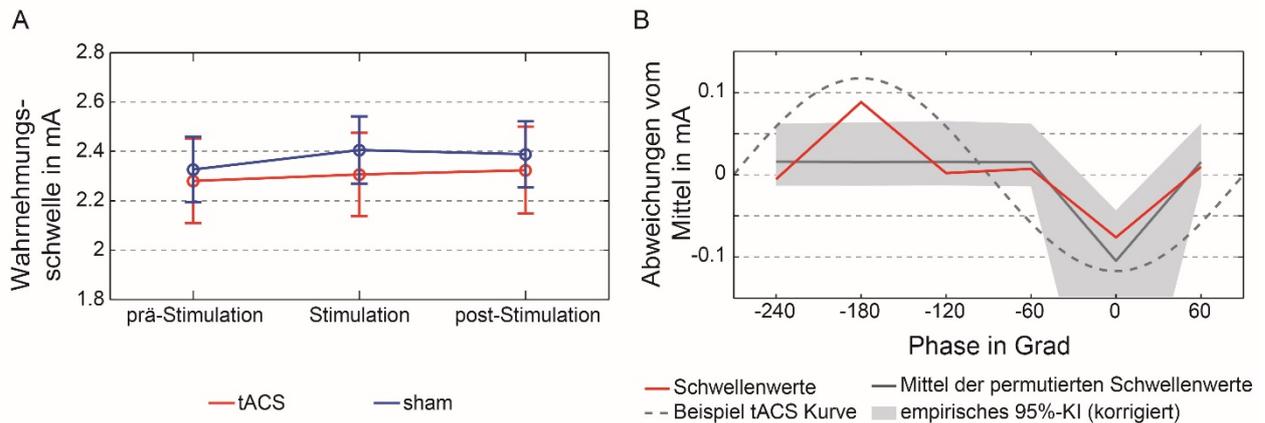


Abbildung 17 Resultate, Experiment 3 A) Grand-Mean Wahrnehmungsschwellen separate für die tACS- und die sham-Sitzung und unterschiedliche Zeitfenster unterschieden sich weder über die Zeit hinweg noch zwischen den Stimulationsbedingungen. Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler. B) Resultate der tACS-phasenabhängigen Analyse der Wahrnehmungsschwellen. Die rote Kurve repräsentiert die phasenausgerichteten mittleren Abweichungen von der mittleren Wahrnehmungsschwelle separat für sechs Phasenintervalle der tACS-Oszillation. Die bei 0° ausgerichteten Schwellenwertverteilungen haben im Mittel in der gegenüberliegenden Phase der tACS-Oszillation die stärkste positive Auslenkung und unterscheiden sich nur hier signifikant vom Mittel permutierter Schwellenwerte (graue Linie) und deren empirischen 95%-Konfidenzintervall (grau schattiert). Die gestrichelte Kurve repräsentiert eine beispielhafte Kurve des tACS-Signals mit arbiträren Einheiten. Zu beachten: für illustrative Zwecke wurde der Phasenwert der negativen Auslenkung, die für die Phasenausrichtung genutzt wurde, auf 0° gesetzt.

5.3.3.3 Kontrollelexperiment

Im Kontrollelexperiment wurde untersucht, ob sich eine ähnliche tACS-phasenabhängige Modulation der somatosensorische Wahrnehmungsschwelle zeigt, wenn tACS über einem für die Aufgabe nicht relevanten sensorischen Areal appliziert wird.

Im Kontrollelexperiment zeigte sich keine phasenabhängige Modulation der Wahrnehmungsschwelle durch die tACS-Applikation. Die Ausrichtung der Schwellenwertverteilungen anhand der niedrigsten Amplitude führte auch hier dazu, dass der kleinste Wert der Abweichung der mittleren Wahrnehmungsschwelle bei 0° lag. Für alle anderen Phasenwerte waren die Abweichungen von der mittleren Wahrnehmungsschwelle jedoch vergleichbar (-240°: $M = -0.015$, $SD = 0.091$; -180°: $M = -0.016$, $SD = 0.101$; -120°: $M = -0.002$, $SD = 0.081$; -60°: $M = 0.006$, $SD = 0.120$; 0°: $M = -0.106$, $SD = 0.159$; +60°: $M = 0.025$, $SD = 0.033$). Insbesondere bei -180° gab es im Kontrollelexperiment keine positive Modulation der Wahrnehmungsschwelle. Im Kontrast zu den Befunden für die Applikation von mu-tACS zeigt sich, dass keiner der modulierten Schwellenwerte außerhalb des empirischen 95%-Konfidenzintervalls liegt (vgl. Abbildung 18; alle $ps > .243$).

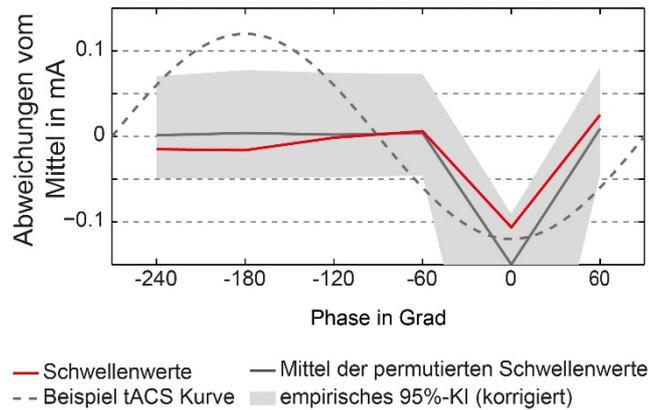


Abbildung 18 Resultate Kontrollexperiment zu Experiment 3 Resultate der Analyse der modulierten Wahrnehmungsschwelle in Abhängigkeit von der tACS Phase. Die rote Kurve repräsentiert die phasenausgerichteten mittleren Abweichungen von der Wahrnehmungsschwelle separat für sechs Phasenintervalle der visuellen tACS-Oszillation. Die Modulationen unterscheiden sich nicht signifikant vom Mittel permutierter Schwellenwerte (graue Linie) und deren empirischen 95%-Konfidenzintervall (grau schattiert). Die gestrichelte Linie repräsentiert eine beispielhafte Kurve des tACS-Signals mit arbiträren Einheiten. Zu beachten: für illustrative Zwecke wurde der Phasenwert der negativen Auslenkung, die für die Phasenausrichtung genutzt wurde, auf 0° gesetzt.

5.4 Diskussion

In dieser Studie wurde der Einfluss der Applikation von mu-tACS auf die somatosensorische Wahrnehmung in einer Detektionsaufgabe im Vergleich zur Scheinstimulation und tACS mit der individuellen visuellen alpha-Frequenz über visuellen Arealen verglichen.

Mu-tACS führte zu einer phasischen Modulation der somatosensorischen Wahrnehmungsschwellen und erzeugte Phasen mit verbesserter und Phasen mit verschlechterter Wahrnehmung schwelldnaher elektrischer Stimuli. Diese phasische Modulation war abhängig von einer funktional relevanten Stimulation und nicht präsent wenn tACS mit der visuellen alpha-Frequenz über visuellen Arealen appliziert wurde. Entgegen der Vermutung führte mu-tACS jedoch zu keiner tonischen Modulation der somatosensorischen Wahrnehmung.

Die Applikation von mu-tACS hat damit Einfluss auf die somatosensorischer Wahrnehmung während der Stimulation, nicht aber nach der Stimulation. Dies unterstreicht die Möglichkeit, tACS auch als Methode zu nutzen, um somatosensorisches Verhalten zu modulieren. Welche Mechanismen könnten dieser Modulation zugrunde liegen? Auf Basis tierexperimenteller Studien konnte die Synchronisierung intrinsischer neuronaler Oszillation durch das externe oszillatorische Signal (engl. „entrainment“) nachgewiesen werden (Deans et al., 2007; Fröhlich & McCormick, 2010; Ozen et al., 2010; Reato et al., 2010). In humanexperimentellen Studien allerdings, fehlt bisher ein direkter Nachweis dieses Mechanismus. Allerdings mehren sich Studienergebnisse, die Kriterien erfüllen, um nach Thut et al. (2011) eine Synchronisierung zwischen den Oszillationen als Mechanismus

wahrscheinlich zu machen. So zeigen aktuelle Studien eine Amplitudensteigerung und Synchronisierung neuronaler Oszillationen während der Applikation von tACS (Helfrich, Knepper, et al., 2014; Helfrich, Schneider, et al., 2014). Gleichzeitig scheinen Stimulationseffekte abhängig von dem Hirnzustand, der Amplitude neuronaler Oszillationen (Neuling et al., 2013; Ruhnau, Neuling, et al., 2016). Auch konnte gezeigt werden, dass tACS im alpha-Band die auditorische Wahrnehmung phasisch modulieren kann (Neuling, Rach, et al., 2012). Analog konnte in dieser Studie hier eine phasische Modulation somatosensorischer Wahrnehmung gefunden werden, die auf einen Effekt der Synchronisierung somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen durch mu-tACS deuten.

Auf Basis dieses wahrscheinlichen Effekts der Synchronisierung lassen sich auch Aussagen über die Funktionalität des synchronisierten Hirnrhythmus machen. Die Annahmen der „gating by inhibition“- oder „pulsed-inhibition“-Hypothesen des alpha-Rhythmus besagen, dass alpha-Wellen phasisch suppressiv wirken können (Jensen & Mazaheri, 2010; Klimesch et al., 2007; Mathewson et al., 2011). Gerade für somatosensorische mu-alpha-Rhythmen ist eine phasische Suppression der neuronalen Aktivität jedoch nicht klar belegt (Ai & Ro, 2014; Palva et al., 2005; aber: Auksztulewicz & Blankenburg, 2013). Das in dieser Studie gefundene Muster phasischer Modulation der Wahrnehmungsschwelle, stützt allerdings den vermuteten phasisch suppressiven Mechanismus. Ein ähnliches Muster phasischer Modulation zeigte sich bei Neuling et al. (2012) auch für die auditorische Wahrnehmung unter der Applikation von tACS und der Synchronisierung neuronaler alpha-Oszillationen. Auch die Synchronisierung visueller alpha-Oszillationen durch mehrere tMS-Pulse mit einer 10 Hz-Frequenz erzeugte eine phasische Modulation der visuellen Wahrnehmung (Jaegle & Ro, 2013). Weiter konnte in aktuellen tierexperimenteller Studien, alpha-Oszillationen mithilfe intrakortikaler Messungen in unterschiedlichen sensorischen Arealen gemessen und eine phasische Modulation neuronaler Aktivität durch diese Oszillationen nachgewiesen werden (Haegens et al., 2015). Zusammen mit dem hier gefundenen Muster, scheint es wahrscheinlich, dass alpha-Oszillationen eine aktive funktionale Rolle in der Informationsverarbeitung spielen. Der phasisch-suppressive Effekt von alpha-Oszillationen scheint damit ein genereller funktionaler Mechanismus der Informationsverarbeitung in unterschiedlichen sensorischen Systemen zu sein, der jedoch Sinnesmodalitäts-spezifisch wirksam ist.

Es konnte in dieser Studie kein Effekt einer tonischen Veränderung der Wahrnehmungsschwelle gefunden werden. Dieser Befund war unerwartet, denn: Die beiden ersten Experimente legen nahe, dass die Applikation von mu-tACS die mu-alpha-Amplitude modulieren kann. Zudem wurde in anderen Studien berichtet dass die alpha-Amplitude linear (Baumgarten et al., 2014; Haegens, Nacher, et al., 2011; Jones et al., 2010; Schubert et al., 2009; Weisz et al., 2014) oder kurvilinear (Lange et al., 2012; Linkenkaer-Hansen et al., 2004; Zhang & Ding, 2010) mit der Wahrnehmung zusammenhängen kann. Das Fehlen einer

tonischen Modulation der Wahrnehmung durch mu-tACS scheint unerwartet. Allerdings, auch wenn dies höchst spekulativ ist, könnte die hier fehlende tonische Modulation, eher ein kurvilineares Zusammenhangsmuster stützen. Je nach Baseline-Amplitude, könnte eine Amplitudenmodulation somatosensorischer mu Oszillation durch tACS bei einigen Versuchspersonen zu einem Anstieg und bei anderen zu einer Reduktion der Wahrnehmungsschwelle führen. Diese Anstiege und Reduktionen könnten sich über die Probanden hinweg herausmitteln und zu einem Nulleffekt führen. Bei Annahme eines linearen Zusammenhangsmusters, sollte hingegen eine Modulation der Wahrnehmung über die Probanden hinweg nachweisbar sein. Damit scheinen die Ergebnisse gegen einen linearen Zusammenhang zwischen mu-alpha-Amplitude und der Wahrnehmung zu sprechen und könnten in Einklang mit einem kurvilinearen Zusammenhangsmuster sein. Allerdings fehlt in dieser Studie ein direktes Maß einer Amplitudenmodulation und es ist damit auch möglich, dass mu-tACS im Kontext der Verhaltensaufgabe zu keiner Amplitudenmodulation der mu-alpha-Oszillationen und damit auch zu keinem tonischen Verhaltenseffekt führte.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie nachgewiesen werden, dass durch die Applikation von mu-tACS die somatosensorische Wahrnehmung moduliert werden kann. Die somatosensorische Wahrnehmung scheint zudem abhängig von der Phase neuronaler mu-alpha-Oszillationen. Zur Klärung der mechanistischen Funktion der Amplitude neuronaler mu-alpha-Oszillationen, bedarf es jedoch weiterer Forschung.

6 Experiment 4 – Der Einfluss von mu-tACS auf die Konnektivität des somatosensorischen Kortex

6.1 Einleitung

In den vorherigen Studien konnte zum einen gezeigt werden, dass die Applikation von mu-tACS die Amplitude neuronaler mu-alpha-Oszillationen über die Stimulation hinaus modulieren kann. Zum anderen wurde die somatosensorische Wahrnehmung während der tACS-Applikation in Abhängigkeit der Stimulationsphase moduliert. Diese Effekte basieren auf einer Interaktion zwischen applizierten Oszillationen und den intrinsischen neuronalen mu-alpha-Oszillationen. Alpha-Oszillationen generell und speziell auch somatosensorische mu-alpha-Oszillationen scheinen eine funktional inhibitorische Rolle in der Informationsverarbeitung zu spielen. In dieser Studie sollte untersucht werden, ob mithilfe funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) Signaturen eines veränderten Informationsflusses während der Applikation von tACS messbar sind.

Klassisch wird bei dem Event-related fMRT die hämodynamische Aktivität und deren Dynamiken in Bezug auf ein bestimmtes Ereignis (z.B. die Präsentation eines somatosensorischen Stimulus) untersucht, um damit Aussagen zu neuronalen Verarbeitungsprozessen zu machen (Friston et al., 1998; Josephs, Turner & Friston, 1997). Daneben wurde in jüngerer Zeit auch der Fokus auf die Untersuchung intrinsischer Aktivität gelegt, die gemessen wird, wenn Probanden keinerlei explizite Aufgabe erfüllen. Motiviert wurde diese Forschung durch Befunde, dass die Aktivität in Arealen, die während bestimmter Aufgaben gemeinsam aktiv sind, z.B. somato-motorische Areale, auch in Ruhemessungen („resting-state“) korreliert ist. Demnach scheinen auf Basis der Ruhemessungen Aussagen über die funktionelle Konnektivität zwischen Hirnarealen möglich (Biswal et al., 1995; van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010). Unter funktionaler neuronaler Konnektivität versteht man generell eine zeitliche Kohärenz neuronaler Aktivierungsmuster in häufig voneinander getrennten und über das Gehirn verteilten Regionen (Friston, 2011; Horwitz, 2003; Sporns, 2007). Diese Kohärenz der Aktivierungsmuster findet auf unterschiedlichen Zeitskalen statt. Für die Messung von funktionaler Konnektivität mithilfe des fMRT spielen dabei besonders niedrige Fluktuationen der BOLD-Aktivität von 0,01 bis 0,1 Hz eine Rolle (Cordes et al., 2001).

Gemäß der angenommenen suppressiven Rolle neuronaler alpha-Oszillationen findet sich ein negativer Zusammenhang zwischen der im fMRT gemessenen BOLD-Aktivität und der Amplitude simultan gemessener alpha-Wellen (Becker et al., 2011; Goldman et al., 2002; Laufs et al., 2003; Moosmann et al., 2003; Ritter et al., 2009). Ebenso konnte ein Zusammenhang zwischen der alpha-Phase und der BOLD-Amplitude nachgewiesen werden (Scheeringa et al., 2011).

Neben dem allgemeinen Zusammenhang zwischen im fMRT-gemessener BOLD-Aktivität in sensorischen Arealen und gemessenen alpha-Oszillationen scheint auch der Informationsfluss zwischen Arealen in Abhängigkeit der alpha-Oszillationen moduliert zu sein. So hing die Konnektivität und Aktivität des Ruhenetzwerks und die funktionelle Verbindung innerhalb und zwischen visuellen und auditorischen Arealen zusammen mit Fluktuationen parieto-okzipitaler alpha-Amplituden (Mayhew et al., 2013; Mo et al., 2013). Auch ist die Konnektivität zwischen primären visuellen Arealen und weiteren parieto-okzipitalen Arealen des visuellen Netzwerks bei hoher alpha-Amplitude verringert ist (Scheeringa et al., 2012). Finden sich solche Muster auch in somatosensorischen Netzwerken?

In Analogie zu den gefunden Zusammenhängen visueller alpha-Amplituden und der funktionalen Konnektivität des visuellen Systems, sollte in dieser Studie untersucht werden, ob die Konnektivität somatosensorischer Areale durch mu-tACS moduliert werden kann (vgl. Abschnitt 1.6). Spezifisch wurde erwartet: wenn die mu-alpha-Amplitude suppressiv auf den Informationsfluss in somatosensorischen Kortex wirkt, führt (1) die Synchronisierung der mu-alpha-Oszillationen durch mu-tACS zu einer reduzierten funktionellen Konnektivität primärer somatosensorischer Kortex während der Applikation von mu-tACS im Vergleich zur Scheinstimulation. (2) Die Reduktion der mu-alpha-Amplitude nach der Stimulation führt zu einer erhöhten Konnektivität der primären somatosensorischen Kortex im Vergleich zur Scheinstimulation.

6.2 Methoden

6.2.1 Probanden

An der Studie nahmen 20 Versuchspersonen (8 weiblich, mittleres Alter 27,85 Jahre, $SD = 3,23$) teil. Die Studie wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki konzipiert und durchgeführt und durch die Ethikkommission der Universität Leipzig genehmigt.

6.2.2 tACS

Für die Stimulation im fMRT wurde ein DC-Stimulator MR (ELDITH, Neuroconn, Ilmenau, Deutschland) genutzt, der für die Nutzung im (f)MRT konzipiert und im 3 Tesla MRT System (Tim Trio, Siemens, Erlangen, Deutschland) des Max-Planck-Instituts bereits erfolgreich genutzt wurde (vgl. Sehm et al., 2012, 2013). Hierbei wird der eigentliche Stimulator außerhalb des abgeschirmten MRT-Raums positioniert und über zwei, mit einander verbundene Filterboxen mit den Stimulationselektroden verbunden (vgl. Abbildung 19). Hierdurch wird der Stimulator nicht durch die hochfrequenten Pulse des MRTs während der Messung gestört und die Störung aufgenommener funktionaler und struktureller Bilder durch die Stimulation wird minimiert.

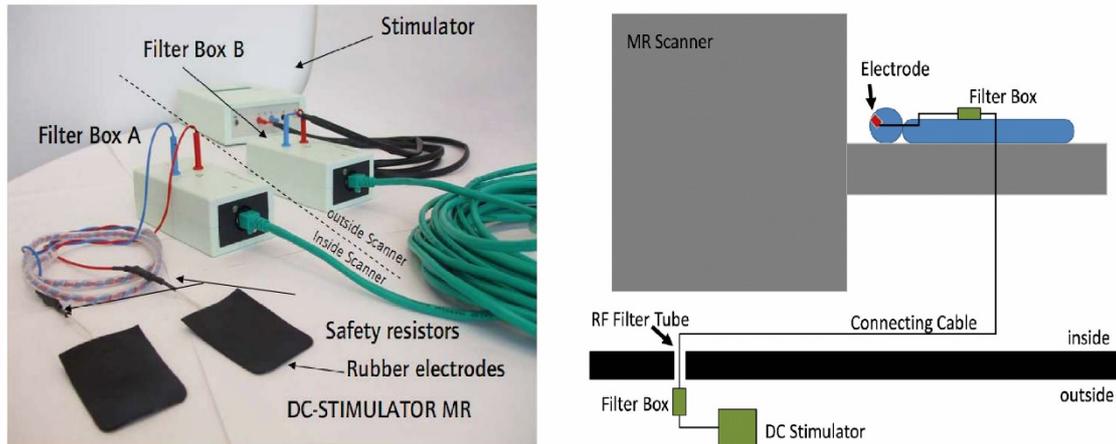


Abbildung 19 tACS Aufbau für das Experiment 4 Zur Applikation von tACS im MRT wird der DC-Stimulator MR (ELDITH, Neuroconn, Ilmenau, Deutschland) außerhalb des abgeschirmten MRT-Raums positioniert und mit einer Filterbox A verbunden. Über einen Zugang wird diese Filter Box mithilfe eines Verbindungskabels mit einer zweiten Filterbox im Inneren des Scannerraums verbunden. An dieser zweiten Filterbox werden dann die Stimulationselektroden über MRT-fähige Stimulationskabel angeschlossen und können an der Versuchsperson angebracht werden.

Die elektrische Stimulation wurde bilateral über dem somatosensorischen Kortex appliziert (vgl. 2.3 Transkranielle Wechselstromstimulation (tACS)). Die Studie beinhaltete einen Stimulationsblock von fünf Minuten und 50 s Länge und einen zusätzlichen Scheinstimulationsblock. Für den verum-Stimulationsblock wurde die individuelle mu-alpha-Frequenz genutzt. Die Stimulation wurde über den Trigger-Eingang am Stimulator gestartet und jeweils nach etwa 6 Minuten (1500 fMRT Bildern) appliziert. Für die Scheinstimulation wurde eine Noise-Stimulation über 5 s appliziert, um die möglichen transienten Empfindungen der verum-Stimulation nachzuahmen (Gandiga et al., 2006). Sowohl für die sham als auch verum-Stimulation wurde die Stimulation über fünf Sekunden ein und ausgeblendet, um Hautempfindungen zu minimieren. Beide Stimulationen (verum vs. sham) wurden an zwei unterschiedlichen Tagen verabreicht, wobei die Reihenfolge beider Blöcke über die Versuchspersonen randomisiert wurden.

6.2.3 Magnetresonanztomografie (MRT)

Magnetresonanztomografie-Bilder wurden mithilfe eines 3 T MRT Systems (Tim Trio, Siemens, Erlangen, Deutschland) mithilfe einer 32-Kanal-Kopfspule aufgezeichnet.

6.2.3.1 Funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT)

Für die Untersuchung der Ruheaktivität und einer möglichen Veränderung dieser durch die Applikation von tACS wurden BOLD-Kontrast-sensitive Bilder aufgezeichnet. Hierfür wurde in der Studie eine T2* gewichtete multiband „echo-planar-imaging“ (EPI) Sequenz genutzt (Feinberg et al., 2010). Es wurden insgesamt 1510 Volumen (Aufnahme eines Gesamtgehirnbildes) mit jeweils 44 Schichten aufgenommen, die das gesamte Gehirn parallel

zur anterioren und posterioren Kommissurebene (AC-PC Orientierung) abdeckten (multiband-Faktor = 4, Datenmatrix 64x64, Pulswiederholzeit (repetition time, TR) = 722 ms, Echozeit (time echo, TE) = 28 ms, Flip-Winkel = 55°, Bandbreite = 2003 Hz/Px, Sichtfeld (field of view, FOV) = 192 mm, Auflösung = 3 mm x 3 mm x 3 mm, Abstand zwischen Schichten = 0,5 mm).

6.2.3.2 Strukturelle Magnetresonanztomographie

Zur Koregistrierung der funktionellen MRT-Bilder mit einem anatomischen Template-Bild im Standardkoordinatenraum des Montreal Neuroscience Institute (MNI) (Evans et al., 1993; Mazziotta et al., 2001) wurden anatomische T1-gewichtete Bilder aufgezeichnet. Über die Koregistrierung kann eine Vergleichbarkeit der funktionalen Aktivierung über Versuchspersonen hinweg erreicht werden. Die anatomischen Bilder wurden für jede Versuchsperson vor dem verum-Stimulationsblock mithilfe einer T1-gewichteten Sequenz (MP-RAGE, ADNI Protokoll) (Jack et al., 2008) aufgezeichnet (Pulswiederholzeit (repetition time, TR) = 2300 ms, Echozeit (time echo, TE) = 3 ms, Inversionszeit (TI) = 900 ms, Flip-Winkel = 9°, Bandbreite = 241 Hz/Px, Sichtfeld (field of view, FOV) = 256 mm x 240 mm, Auflösung = 1 mm x 1 mm x 1 mm).

6.2.4 Versuchsdurchführung

Die Versuchspersonen wurden an zwei Tagen zur Experimentteilnahme eingeladen, die mindestens 7 Tage voneinander getrennt waren. Beide Experimente waren identisch aufgebaut, enthielten einen Aufklärungs- und Präparationsteil, das Vorexperiment zur Bestimmung der Stimulationsfrequenz und das Hauptexperiment mit einer Ruhemessung im fMRT, das sich nur in der applizierten Stimulation (verum vs. sham, tACS-Sitzung und sham-Sitzung) unterschied.

An beiden Tagen nahmen die Versuchspersonen, nach der Aufklärung über das Experiment, dem Ausschließen möglicher Kontraindikationen der Wechselstromstimulation und der EEG- und tACS-Präparation (vgl. 2.5.1 Aufklärung und Präparation), auf einem bequemen Stuhl in einer abgeschirmten EEG-Kabine Platz, während sie das Vorexperiment zur Bestimmung der tACS-Frequenz durchführten (vgl. 2.5.2 Vorexperiment). Nachdem das Vorexperiment abgeschlossen und analysiert war, wurden die EEG-Elektroden entfernt und die Versuchspersonen zum fMRT geführt. An Tag 1 wurde vor dem Beginn der fMRT-Ruhemessung des Hauptexperiments ein strukturelles MRT Bild für jede Versuchsperson aufgenommen. Vor jeder fMRT Ruhemessung wurde zudem eine fieldmap aufgezeichnet. Diese fieldmaps schätzen auftretend Feldinhomogenitäten im Scanner und können für eine Korrektur hierdurch bedingter Verzerrungen der EPI-Bilder genutzt werden.

Im Hauptexperiment wurde eine Ruhe-fMRT-Messung durchgeführt, um eine Veränderung der funktionalen Konnektivität zwischen einzelnen Hirnarealen durch die Applikation von mu-tACS im Vergleich zur sham-Stimulation zu untersuchen. Für die Ruhe-fMRT-Messung wurden die Versuchspersonen instruiert, wach, entspannt, ruhig und mit offenen Augen im

Scanner zu liegen. Für die Messung wurden insgesamt 1510 Bilder über 18 min und 10 s aufgezeichnet. Nach 499 gemessenen Volumen (6 min 28 s) nach Beginn des Hauptexperiments wurde entweder die kurze sham oder sechs minütige tACS-Stimulation initiiert. Vor und nach dem Hauptexperiment wurden die Versuchspersonen gebeten, ihre momentane Aufmerksamkeit, Müdigkeit und das aktuelle Schmerzlevel einzuschätzen (vgl. 2.5.3 Hauptexperiment). Zusätzlich sollte nach dem Ende berichtet werden, ob die Stimulation bemerkt wurde und wie sicher sich die Probanden diesbezüglich seien (jeweils 10-stufige Likertskala).

6.2.5 Datenanalyse

6.2.5.1 Debriefing

Unterschiede zwischen prä- und post Ratings der Aufmerksamkeit, Müdigkeit und Schmerzen wurden mithilfe eines Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test getestet. Zusätzlich wurden die Unterschiede der prä-post Differenzen für Aufmerksamkeit, Müdigkeit und Schmerzen zwischen der tACS und sham-Sitzung mithilfe eines Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test getestet. Ein möglicher Unterschied der Ratings zur Wahrnehmung der Stimulation und der diesbezüglichen Sicherheit zwischen der tACS- und der sham-Sitzung wurde mithilfe eines McNemar-Tests überprüft.

6.2.5.2 Vorexperiment

Die Analyse des Vorexperimentes zur Identifikation der tACS-Stimulationsfrequenz folgt dem oben beschriebenen Vorgehen (vgl. 2.5.2.3 Auswertung).

6.2.5.3 Hauptexperiment

Für die Vorverarbeitung sowohl der strukturellen MRT als auch funktionellen MRT-Bilder wurde eine Analysepipeline genutzt, die speziell für die automatische Vorverarbeitung von Ruhe-fMRT-Messungen entwickelt wurde, die mit der relativ neuen Multiband-Sequenz aufgenommen wurden (Feinberg et al., 2010; Huntenburg, 2015). Diese Vorverarbeitungsskripte laufen in einer Python-basierten Nipype-Umgebung (Gorgolewski et al., 2011) unter Linux und integrieren dabei Komponenten unterschiedlicher Software-Plattformen, die für die Verarbeitung struktureller und funktioneller MRT-Daten genutzt werden. In der genutzten Linux-Umgebung waren dies Freesurfer 5.3.0 (Laboratory for Computational Neuroimaging., 2013), SPM12 (Friston, Ashburner, Kiebel, Nichols & Penny, 2007), AFNI (Cox, 1996), ANTS 2.1.0 (Avants, Tustison, Song, et al., 2011; Avants, Tustison, Wu, Cook & Gee, 2011) und FSL 5.0 (Jenkinson, Beckmann, Behrens, Woolrich & Smith, 2012).

Für die Vorverarbeitung der strukturellen Daten wurden die aufgezeichneten Bilder aus dem DICOM-Format in das NiFTi-Format überführt. In den anatomischen Bildern wurde mithilfe von Freesurfer der Schädel und Nicht-Hirn-Gewebe maskiert und das Gehirn in graue und weiße Substanz segmentiert. Mithilfe von ANTS wurde das segmentierte Bild mit einem

FSL T1 Template (MNI-Koordinatensystem, 1mm Auflösung) koregistriert und damit in den MNI-Standard-Raum überführt (Evans et al., 1993).

Für die Vorverarbeitung der funktionellen Daten, wurden diese zunächst aus dem DICOM-Format in das NiFTi-Format überführt. Die ersten 5 Bilder wurden von der Analyse ausgeschlossen, um eine initiale magnetische Stabilisierung des Scanners zu erlauben sodass die T1-Erholung einen stabilen Zustand erreicht. Für eine Bewegungskorrektur, wurden alle aufgenommenen Bilder am ersten Bild ausgerichtet und Abweichungen hiervon für jedes Bild extrahiert. Anschließend wurden systematische Verzerrungen der aufgezeichneten EPI-Bilder aufgrund von Feldinhomogenitäten, mithilfe der aufgezeichneten „fieldmaps“ korrigiert. Der Einfluss physiologischen Rauschens und von Bewegungsartefakten wurde durch multiples Herausregredieren entsprechender Artefakt- und Bewegungskomponenten minimiert. Anschließend wurde der Zeitverlauf der BOLD-Aktivität in jedem Voxels mit einem Bandpassfilter zeitlich gefiltert (0,01 bis 0,1 Hz). Entsprechend der Koregistrierung der anatomischen Aufnahme mit dem MNI-Template wurden auch die funktionalen Daten anschließend in den MNI-Standard-Raum überführt und mit einem räumlichen Gauß'schen Filter mit eine Breite von 8 mm FWHM räumlich gefiltert.

Durch diese Vorverarbeitungsschritte erhält man für jede Versuchsperson eine zeitlich und räumlich gefilterte und von Artefakten befreite BOLD-Aktivitäts-Zeitreihe für jeden Voxel im selben MNI-Standard Koordinatensystem mit einer Auflösung von 3x3x3 mm. Dementsprechend können Aktivitäten in Voxeln über die Versuchspersonen hinweg statistisch verglichen werden.

Anschließend folgten die Konnektivitätsanalysen. Kohärente Aktivierungsmuster unterschiedlicher Hirnareale lassen sich auch in Ruhemessungen finden, bei denen Probanden ohne explizite Aufgabe im fMRT-Scanner liegen. Diese Kohärenz der „resting-state“ Aktivierungsmuster dient als Maß für den intrinsischen und funktional relevanten Informationsaustausch und kann damit als Indikator der funktionalen Konnektivität zwischen diesen Arealen gesehen werden können (Biswal et al., 1995; van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010).

Im Rahmen der Studie wurde untersucht ob die Applikation von mu-alpha tACS über dem somatosensorischen Kortex eine Veränderung der funktionalen Konnektivität – im Besonderen zwischen den stimulierten primären somatosensorischen Arealen und anderen Hirnarealen – bewirken kann.

Für die „whole-brain“-Konnektivitätsanalysen werden Methoden genutzt, die ohne vorherige räumliche Einschränkungen und Vorannahmen Konnektivitätsmuster (und deren Veränderungen) im Gehirn quantifizieren. Hierfür werden die funktionalen Verbindungen, also statistisch kohärente Aktivierungen, zwischen einer jeden Region, eines jeden Areals oder eines jeden Voxels mit allen anderen Regionen, Arealen oder Voxeln des Gehirns

berücksichtigt. Mithilfe graphtheoretischer Methoden (Bullmore & Sporns, 2009), konnten so Konzepte, wie Zentralität genutzt werden, um die funktionale Verbindung von Arealen und deren Bedeutung für das gesamte funktionale Konnektom zu beschreiben (Zuo et al., 2012). Areale mit hoher funktionaler Zentralität sind beispielsweise dadurch gekennzeichnet, dass sie eine hohe funktionale Konnektivität mit vielen anderen Arealen aufweisen und damit in der Rolle von „Hubs“ für den Informationstransfer gesehen werden.

Im Rahmen der Studie wurde die Eigenvektor-Zentralität („eigenvector centrality“ - EC) genutzt, um eine mögliche Modulation der Zentralität von Hirnarealen zu untersuchen (Lohmann et al., 2010). Bei der EC werden jedem Voxel Konnektivitätswerte zugewiesen, die zum einen abhängig davon sind, mit wie vielen anderen Voxeln ein Voxel funktional verbunden ist. Zum anderen ist dieser Konnektivitätswert auch davon abhängig, wie groß die Konnektivitätswerte der verbundenen Voxel sind. Ein Voxel, dessen Aktivität mit vielen weiteren Voxeln korreliert ist, die jeweils wiederum mit vielen anderen Voxeln funktional verbunden sind, erhält einen größeren Konnektivitätswert als ein Voxel, der nur mit wenig, selbst schwach verbundenen Voxeln verbunden ist.

Für die ECM-Analyse wurde zunächst eine binäre Maske erstellt, die auf einem SPM T1 template basierte und die 79031 Voxel des gesamten Gehirns inklusive Kleinhirns enthielt, wobei Teile der weißen Substanz ausgeschlossen wurden (vgl. Abbildung 20). Auf Basis der vorverarbeiteten fMRT Daten wurden anschließend mithilfe der Lipsia-Software (Lohmann et al., 2001) Voxel mal Voxel Korrelationsmatrizen erstellt, indem die Zeitreihendaten für jeden Voxel innerhalb der Maske mit allen anderen Voxeln dieser Maske korreliert wurden. Diese Korrelationsmatrizen wurden separat für jede Versuchsperson, jede Experimentalsitzung und für die drei etwa sechs-minütigen Zeitfenster (prä-Stimulation, Stimulation und post-Stimulation) gebildet. Auf Basis dieser Korrelationsmatrizen wurde für jede Versuchsperson, jede Stimulationsbedingung und jedes Zeitfenster eine Eigenvektor-Zentralitäts-Karte berechnet, auf der jedem Voxel einen Konnektivitätswert zugewiesen ist. Um diese Karten anschließend über Versuchspersonen hinweg statistisch miteinander zu vergleichen, wurden die Aktivierungskarten für jede Versuchsperson Voxel für Voxel transformiert, so dass diese einer Normalverteilung entsprachen (van Albada & Robinson, 2007; Lohmann et al., 2010).

Für die Untersuchung möglicher Konnektivitätsunterschiede in den stimulierten Arealen wurden die ECM-Konnektivitätswerte im linken und rechten primären somatosensorischen Kortex zwischen tACS und der sham Sitzung verglichen. Hierfür wurden zunächst zwei Masken erstellt die den linken und rechten somatosensorischen Kortex beinhalteten. Diese Masken bestanden jeweils aus einer Sphäre mit einem Radius von 9 mm, deren Zentren zwei Koordinaten bildeten ($x = \pm 40$ mm, $y = -24$ mm, $z = 50$ mm), die in einer Metaanalyse als bilaterale Zentren des primären somatosensorischen Kortex ermittelt wurden (Mayka, Corcos, Leurgans & Vaillancourt, 2006) (vgl. Abbildung 21). Die mittleren Konnektivitätswerte aller

Voxel innerhalb der Masken wurden für die tACS- und sham-Sitzung separat für jede Versuchsperson extrahiert (Funktion 3dmaskave in AFNI) und anschließend mit einem gepaarten *t*-Test gegeneinander getestet. Zur Kontrolle wurden auch die prä-Stimulations- und post-Stimulations-Konnektivitätswerte statistisch verglichen.

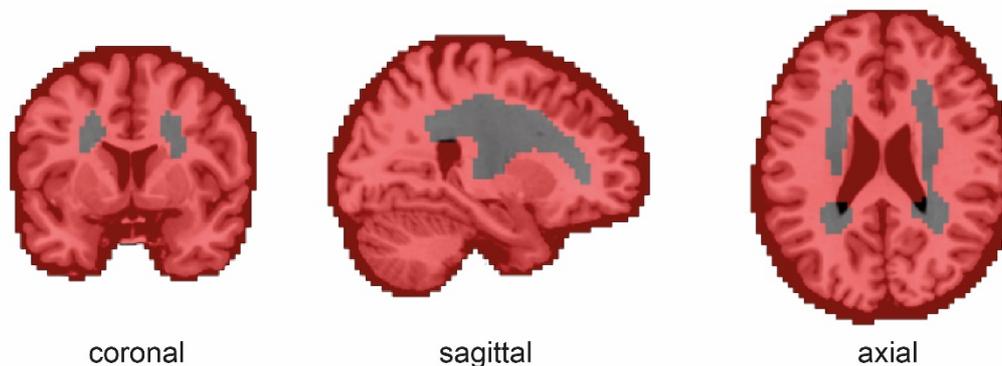


Abbildung 20 Maske der ECM Analyse Für die „whole-brain“ Konnektivitätsanalyse mithilfe des ECM-Algorithmus wurde eine binäre Maske erstellt, die das gesamte Gehirn enthielt, wobei Teile der weißen Substanz ausgeschlossen wurden. Die Maske ist in rot über ein anatomisches Template-Bild gelegt.

In einem zweiten Schritt wurde untersucht, welche Areale im gesamten Gehirn sich in ihrer Konnektivität zwischen der sham und tACS-Applikation unterscheiden. Hierfür wurden die dreidimensionalen Eigenvektor Zentralitäts-Karten der BOLD-Aktivität für die sham- und die tACS-Stimulation mit einem gepaarten *t*-Test miteinander verglichen (3dttest++ in AFNI). Dadurch entstand eine Matrix mit *z*-Werten für jeden Voxel, die den statistischen Unterschied der ECM-Konnektivität zwischen der tACS-Stimulations- und der sham-Stimulationssitzung über die Versuchspersonen hinweg abbildete. In dieser Matrix von *z*-Werten wurden alle Voxel mit einem *z*-Wert > 2,576 (entspricht $p < ,01$) berücksichtigt. Zusätzlich wurde diese Matrix auf „Cluster“-Ebene korrigiert, um die Wahrscheinlichkeit für α -Fehler zu minimieren. Dies wurde erreicht, in dem zusätzlich nur „Cluster“ von signifikanten Voxeln berücksichtigt wurden, die mehr als 59 Voxel umfassten. Mithilfe der Funktion 3dClustSim in AFNI wurde die Anzahl benachbarter, signifikanter Voxel simuliert, die man bei zufälligem Rauschen in einer Matrix mit entsprechender Größe durch puren Zufall (falsch positive „Cluster“) erwarten würde (Forman et al., 1995). Entsprechend der Daten ergibt sich bei einem Schwellenwert von $z = 2,576$ ($p < ,01$) für jeden Voxel, einem möglichen alpha-Fehler von $p < ,01$ und 2000 Monte-Carlo-Simulationen eine Voxelgröße von 58,5 Voxeln, die durch Zufall entstehen können. Alle „Cluster“ in der statistischen *z*-Matrix der Konnektivitätsunterschiede, die mehr als 59 Voxel umfassen, können damit als signifikant unterschiedlich angesehen werden ($p < ,05$ „Cluster“-korrigiert, Voxel-weiser Schwellenwert $z > 2,576$, „Cluster“-Größe von 59 auf Basis von Monte-Carlo-Simulationen).

Die „Seed-basierte“ Analyse dient der Untersuchung der funktionellen Konnektivität einer Zielregion („Seed“) mit anderen Arealen im Gehirn. Hierfür werden statistische Abhängigkeiten

zwischen den Zeitreihendaten einer Zielregion und den Zeitreihendaten anderer Voxel oder Voxelcluster im Gehirn untersucht, häufig durch eine Korrelation der entsprechenden Zeitreihendaten (Biswal et al., 1995).

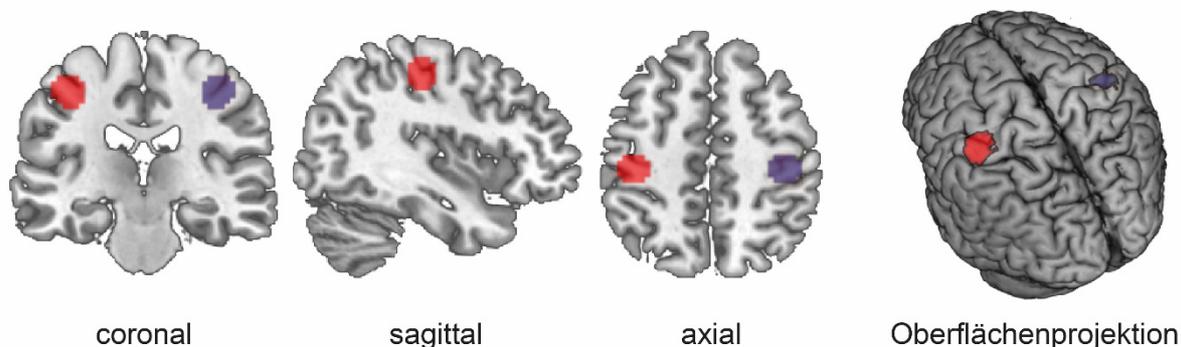


Abbildung 21 Maske für die ECM-Analyse des primären somatosensorischen Kortex Für die Analyse der Konnektivitätsveränderungen im linken und rechten primären somatosensorischen Kortex wurde jeweils eine Sphäre mit einem Radius von 9 mm an den Koordinaten erzeugt, die in einer Meta-Analyse als Peak-Voxel des primären somatosensorischen Kortex identifiziert wurden (Mayka et al., 2006). Die Masken sind in rot und blau über ein anatomisches template-Bild gelegt.

In dieser Studie wurde als zweiter, deskriptiver Schritt die Seed-basierte Konnektivitätsanalyse genutzt, um die Konnektivitätsveränderungen zu charakterisieren, die mithilfe der vorher durchgeführten „whole-brain“ Analyse (siehe oben) ermittelt wurde. Hierfür wurde zunächst eine Maske erzeugt die aus einer Sphäre mit einem Radius von 3 mm um den Peak-Voxel der ECM-Analyse (MNI-Koordinaten: $x = -39$ mm, $y = -30$ mm, $z = 57$ mm) erstellt. Für alle Voxel innerhalb dieser Maske wurde aus den vorverarbeiteten BOLD-Zeitreihendaten, die während der sechs-minütigen tACS- und sham-Applikation gemessen wurden, der Verlauf der Aktivität in Form der ersten Eigenvariante der Voxel-Zeitreihen extrahiert (Friston, Rotshtein, Geng, Sterzer & Henson, 2006). Dadurch erhielt man für jede Versuchsperson einen Zeitverlauf der BOLD Aktivität in der selektieren Sphäre für die sham- und die tACS-Applikation. Diese Daten dienten wiederum als Regressoren für Aktivität jedes einzelnen Voxels im gesamten Gehirn. Der Einfluss der Aktivität des „Seeds“ auf die Aktivität eines jeden Voxels wurde mithilfe einer klassischen linearen Regression in SPM12 (Friston et al., 2007) für jede Versuchsperson und Sitzung modelliert. Daraus resultierten wiederum dreidimensionale Matrizen mit Regressionskoeffizienten für jeden Voxel, die anschließend über Versuchspersonen hinweg zwischen der tACS- und der sham-Sitzung verglichen werden konnten. Wie bereits bei den ECM-Matrizen wurden die Matrizen mit Regressionskoeffizienten zwischen der tACS- und der sham-Sitzung mit einem gepaarten t -Test verglichen (3dtttest++ in AFNI, $p < ,05$ „Cluster“-korrigiert, Voxel-weiser Schwellenwert $z > 2,576$, einseitig getestet, Cluster“-Größe von 55 auf Basis von Monte-Carlo-Simulationen). Durch diese Analyse können

Areale identifiziert werden deren funktionale Verbindung mit der Seed-Region während der tACS-Applikation signifikant geringer war als während der sham-Stimulation.

6.3 Resultate

6.3.1 Debriefing

Die berichteten Aufmerksamkeits-Werte (prä: Median = 8, Spanne = 6 bis 10; post: Median = 7, Spanne = 4 bis 10) verringerten sich signifikant während der tACS-Sitzung ($Z = -3,05$; $p = 0,002$) und auch der sham-Sitzung (prä: Median = 8, Spanne = 6 bis 10; post: Median = 8, Spanne = 5 bis 10; $Z = -2,08$; $p = 0,037$), während die Differenzen (post-Ratings - prä-Ratings) sich nicht signifikant zwischen den beiden Sitzungen unterschieden ($Z = -1,36$; $p = .175$). Die Müdigkeitswerte änderten sich für die tACS Sitzung nicht (prä: Median = 3, Spanne = 1 bis 7; post: Median = 3; Spanne = 1 bis 7; $Z = -0,84$; $p = 0,40$), jedoch für die sham-Sitzung (prä: Median = 3, Spanne = 1 bis 5 post: Median = 3; Spanne = 2 bis 6; $Z = -2,41$; $p = 0,016$). Die Differenz (post-Ratings - prä-Ratings) unterschied sich jedoch nicht zwischen der tACS- und sham-Bedingung ($Z = -1,29$; $p = 0,197$). Die Bewertung aktueller Schmerzen in der tACS-Sitzung war identisch für die prä- und post-Messung (Median = 1, Spanne = 1 bis 2). Auch in der sham-Sitzung gab es keine signifikante Veränderung (prä: Median = 1, von 1 bis 1; post: Median = 1, von 1 bis 2, $Z = 0$; $p = 1$) und auch die Differenzen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Bedingungen ($Z = 0$; $p = 1$).

Der McNemar-Test offenbarte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Berichten, ob tACS bemerkt oder nicht bemerkt wurde: tACS (neun haben die Stimulation bemerkt, elf nicht) und sham (zwei haben die Stimulation bemerkt und 18 nicht), ($p = 0,065$).

6.3.2 Vorexperiment

Die individuellen mu-alpha Frequenzen für die verum-Stimulation, wurden auf Basis des mittleren ERD-Amplitudenspektrums für an Elektrode C3 gemessene Signale in einem Zeitfenster von 200 bis 600 ms nach Stimuluspräsentation ermittelt.

Wie in Abbildung 22 B sichtbar, gab es bei den individuellen mu-alpha Peak-Frequenzen, zwischen den Versuchspersonen erhebliche Unterschiede ($M = 10,625$; $SD = 1,723$). Ausgerichtet anhand der individuellen Peak-Frequenz zeigt sich ein deutliches Muster einer ERD nach Stimuluspräsentation (vgl. Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999), das sich einer Reduktion der mu-alpha Amplitude in einem Zeitraum von 150 bis 600 ms zeigt (vgl. Abbildung 22 A).

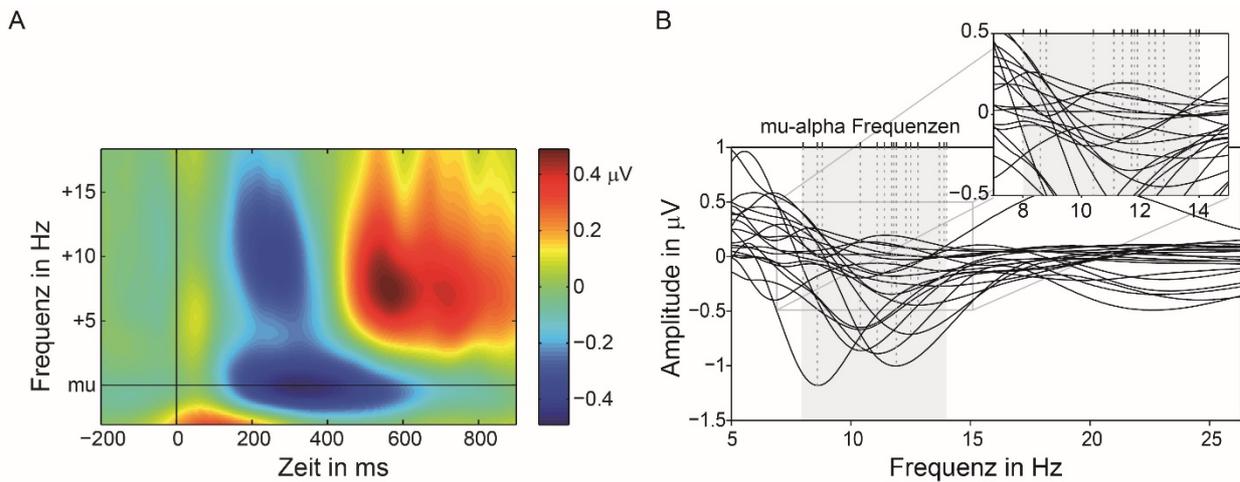


Abbildung 22 Ergebnisse des Vorexperimentes der tACS-Sitzung, Experiment 4 A) Das gemittelte, anhand der Baseline korrigierte Zeit-Frequenzspektrum für Signale gemessen an Elektrode C3 vor der tACS, ausgerichtet an der individuellen mu-alpha Frequenz jeder Versuchsperson. 0 markiert den Zeitpunkt der Stimuluspräsentation. Ab etwa 150 bis 600 ms zeigt sich eine Reduktion der Amplitude, zentriert bei der mu-alpha-Frequenz. B) Individuelle Amplitudenspektren für das gemittelte Zeitfenster von 200 bis 600 ms post-Stimulus, abgeleitet aus den individuellen Zeit-Frequenzspektra. Die gestrichelten Linien markieren die individuellen mu-alpha Frequenzen mit der größten Reduktion im alpha Frequenzband (grau schattiert).

6.3.3 Hauptexperiment

Mithilfe der „whole-brain“ Konnektivitätsanalyse wurde untersucht, welchen Einfluss die Applikation von tACS auf die Konnektivität (1) des primären somatosensorischen Kortex und (2) weiterer Areale im Vergleich zur Applikation von sham hat.

Wie in Abbildung 23 ersichtlich, unterschieden sich die mittleren EC-Werte des linken primären somatosensorischen Kortex signifikant zwischen der tACS-Applikation und der sham-Applikation (tACS: $M = 0,371$; $SD = 0,015$; sham: $M = 0,380$; $SD = 0,011$; $t(19) = -3,520$; $p = 0,002$; $d = 0,787$) und es gibt einen Trend für einen Unterschied in die gleiche Richtung für den rechten primären somatosensorischen Kortex (tACS: $M = 0,370$; $Std = 0,015$; sham: $M = 0,375$; $Std = 0,011$; $t(19) = -1,922$; $p = 0,070$; $d = 0,430$).

Vor der Stimulation (prä-Stimulation) hingegen gab es keine signifikanten Unterschiede in den EC-Werten zwischen beiden Sitzungen für den linken (tACS: $M = 0,375$; $Std = 0,015$; sham: $M = 0,378$; $Std = 0,013$; $t(19) = -1,141$; $p = 0,268$; $d = 0,255$) und rechten (tACS: $M = 0,374$; $Std = 0,016$; sham: $M = 0,374$; $Std = 0,012$; $t(19) = -0,173$; $p = 0,864$; $d = 0,039$) primären somatosensorischen Kortex. Auch nach der Stimulation fanden sich weder links (tACS: $M = 0,372$; $Std = 0,015$; sham: $M = 0,375$; $Std = 0,011$; $t(19) = -1,009$; $p = ,326$; $d = 0,226$) noch rechts (tACS: $M = 0,370$; $Std = 0,015$; sham: $M = 0,373$; $Std = 0,013$; $t(19) = -0,954$; $p = 0,352$; $d = 0,213$) signifikante Unterschiede der EC-Werte zwischen beiden Sitzungen.

Bei Betrachtung der Konnektivitätsveränderungen im ganzen Gehirn fand sich ein signifikantes Cluster deren EC-Werte während der Applikation von tACS signifikant geringer waren als im Vergleich zur sham-Stimulation ($p < ,05$ „Cluster“-korrigiert, Voxel-weiser

Schwellenwert $z > 2,576$, „Cluster“-Größe von mindestens 59 Voxeln auf Basis von Monte-Carlo-Simulationen). Das signifikante Cluster (vgl. Abbildung 24) besaß eine Größe von 124 Voxeln und der Peak-Voxel (MNI-Koordinaten: $x = -39$ mm, $y = -30$ mm, $z = 57$ mm) hatte einen z-Wert von -3,897. Entsprechend der SPM-basierten probabilistischen anatomischen Toolbox (Eickhoff et al., 2005) lag die Aktivierung im linken primären somatosensorischen Kortex (Brodmann Areal 3b, 1, 2) und linken primären motorischen Kortex (Brodmann Areal 4).

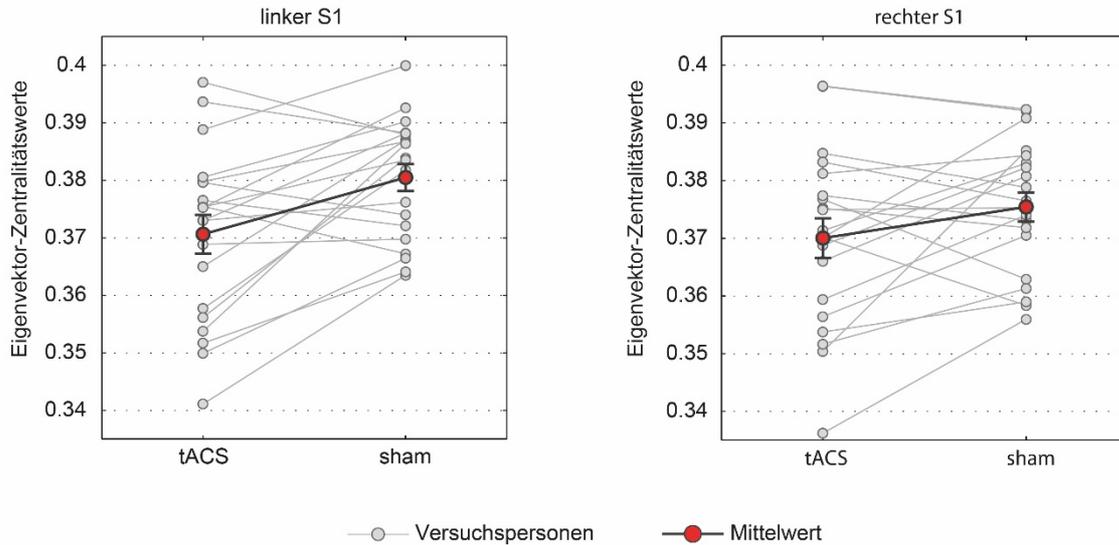


Abbildung 23 Ergebnisse der ECM-Analyse für den primären somatosensorischen Kortex, Experiment 4 In der Grafik sind die mittleren Eigenvektor-Zentralitätswerte des bilateralen primären somatosensorischen Kortex jeder Versuchsperson sowie der Mittelwert separat für die tACS- und sham-Stimulationsphase abgetragen. Fehlerbalken repräsentieren Standardfehler.

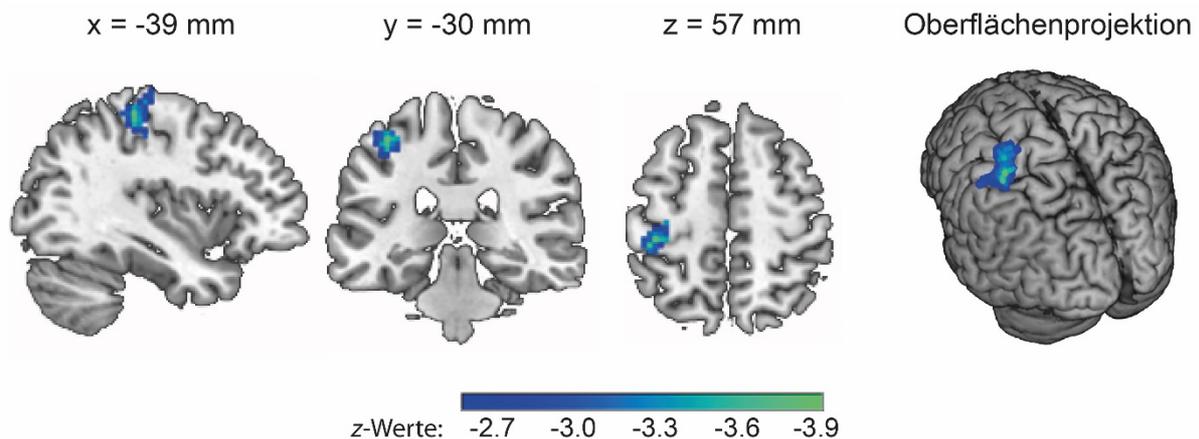


Abbildung 24 Ergebnisse der ECM-Analyse im gesamten Gehirn, Experiment 4 In der Grafik sind die z-Werte eines Clusters auf einem anatomischen Template dargestellt in einem sagittalen, koronalen und axialen Schnitt und in ihrer Oberflächenprojektion. Das Cluster repräsentiert die Voxel, deren Konnektivität (EC-Werte) während der tACS Applikation signifikant geringer waren als während der sham-Stimulation ($p < ,05$ „Cluster“-korrigiert, Voxelweiser Schwellenwert $z > 2,576$, „Cluster“-Größe von mindestens 59 Voxeln auf Basis von Monte-Carlo-Simulationen) Das signifikante Cluster war im linken primären somatosensorischen und motorischen Kortex lokalisiert.

In einem anschließenden Schritt wurde die gefundene Konnektivitätsveränderung mithilfe einer Seed-basierten Konnektivitätsanalyse weiter untersucht. Wie in Tabelle 3 und Abbildung 25 sichtbar, zeigte sich, dass die Konnektivität zwischen dem Seed im linken primären somatosensorischen Kortex (Sphäre mit Radius von 3mm mit Zentrum $x = -39$ mm, $y = -30$ mm, $z = 57$ mm) und sechs Clustern während der Applikation von tACS signifikant geringer war als während der sham-Stimulation ($p < ,05$ „Cluster“-korrigiert, Voxel-weiser Schwellenwert $z > 2,576$, einseitig getestet, Cluster“-Größe von mindestens 55 auf Basis von Monte-Carlo-Simulationen).

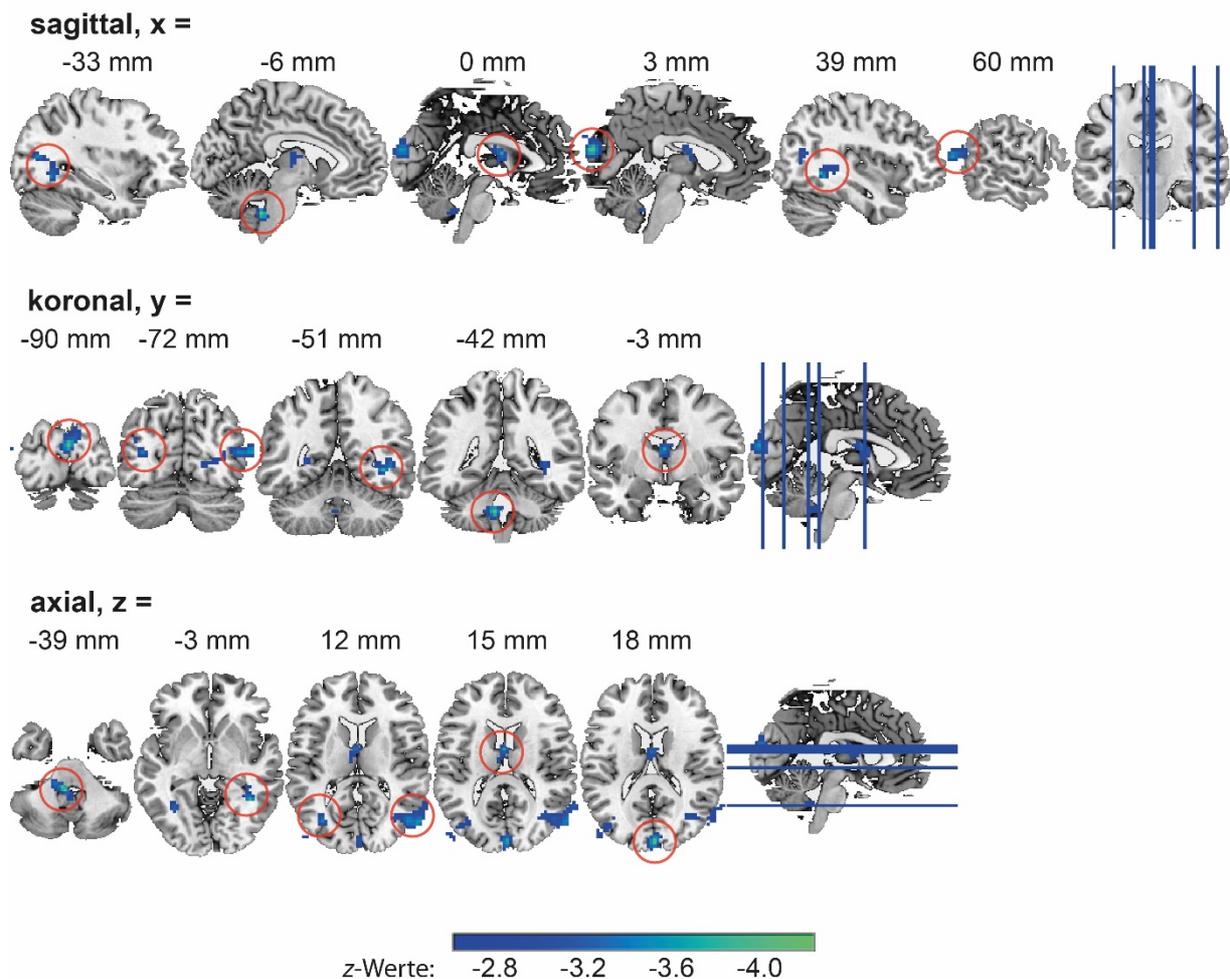


Abbildung 25 Ergebnisse der Seed-basierten Konnektivitätsanalyse, Experiment 4 In der Grafik sind auf einem anatomischen Template in sagittalen, koronalen und axialen Schnitten die z-Werte der Cluster dargestellt, deren Konnektivität zu dem Seed im linken primären somatosensorischen Kortex (Sphäre mit 3 mm Radius, $x = -39$ mm, $y = -30$ mm, $z = 57$ mm) während der Applikation von tACS signifikant geringer war, als während der sham-Stimulation ($p < ,05$ „Cluster“-korrigiert, Voxel-weiser Schwellenwert $z > 2,576$, einseitig getestet, Cluster“-Größe von mindestens 55 auf Basis von Monte-Carlo-Simulationen). Die Schnittebenen sind anhand der Peak-Voxel in jedem Cluster gewählt und die entsprechenden Cluster sind rot umrahmt.

Tabelle 3 *Statistische Informationen aller Cluster der Seed-basierten Konnektivitätsanalyse*

Cluster- Nummer	Peakvoxel		Voxel in Cluster	Anatomische Regionen
	MNI Koordinaten (x, y, z) in mm	z-value		
1	60, -72, 12	-3,588	183	rechter intraparietaler Cortex
2	33, -72, 12	-3,475	124	linker intraparietaler Cortex
3	3, -90, 18	-4,072	117	bilateraler Cuneus, Brodman Areal 18
4	-6, -42, -39	-4,241	65	Rechtes Cerebellum, Lobule IX, X
5	39, -51, -3	-3,767	63	mittlerer temporaler Gyrus
6	3, -90, 18	-3,679	58	linker Thalamus

6.4 Diskussion

In dieser Studie sollte mithilfe des fMRTs untersucht werden, ob die Applikation von mu-tACS in Ruhe Einfluss auf die funktionale Konnektivität des primären somatosensorischen Kortex und/oder weiterer Hirnareale hat. Hierfür wurden Eigenvektor-Zentralitätswerte auf Basis der aufgezeichneten BOLD-Kontrast-fMRT-Bilder während der Applikation von mu-tACS und der Scheinstimulation für jeden Voxel im Gehirn berechnet. Diese Zentralitätswerte stellen ein Maß für die funktionelle Verbindungsstärke eines Voxels zu anderen Voxeln dar. Beim Vergleich der Zentralitätswerte zwischen mu-tACS und Scheinstimulation zeigte sich eine Reduzierung der funktionellen Konnektivität im linken primären somatosensorischen Kortex während der Applikation von mu-tACS. Dieses Muster fand sich im Trend auch für den rechten primären somatosensorischen Kortex und war auf das Zeitfenster während der Stimulation beschränkt und weder nach noch vor der Stimulation nachweisbar. Zusätzlich ist eine Modulation der Konnektivität in keinen weiteren Hirnarealen zu finden. Mithilfe einer folgenden deskriptiv-explorativen Analyse zeigte sich, dass insbesondere die Konnektivität zwischen linken primären somatosensorischen Kortex und Arealen im rechten und linken parietalen Kortex, dem bilateralem Cuneus, Teilen des rechten Kleinhirns, des mittleren temporalen Gyrus und dem linken Thalamus reduziert war.

Die Applikation von tACS mit der individuellen mu-alpha Frequenz führt, wie schon die spezifische Modulation somatosensorischer mu-alpha Amplitude im ersten und zweiten Experiment und die Modulation der somatosensorischen Wahrnehmung durch mu-tACS, zu einem sehr spezifischen Modulationsmuster. Die funktionelle Konnektivität im linken primären somatosensorischen Kortex wurde durch eine Stimulation moduliert, die über die Position der Stimulationselektroden und die applizierte Frequenz auf das somatosensorische System zugeschnitten war. Dies unterstreicht die funktionale Spezifität frequenzspezifischer tACS gerade auch im Vergleich zur Applikation von tDCS über somato-motorischen Arealen, die

eher zu Konnektivitätsveränderungen in unterschiedlichen und räumlich weit verteilten Hirnarealen führten (Sehm et al., 2013).

Trotz einer bilateralen Stimulation war die Reduktion der Konnektivität für den linken primären somatosensorischen Kortex nachweisbar, jedoch nur als Trend für den rechten Kortex. Ein bilaterales Muster wäre aufgrund der bilateralen Stimulation zu erwarten gewesen. Allerdings wurde die Stimulationsfrequenz im Vorexperiment auf Basis der Stimulation des rechten Zeigefingers und kontralateralen oszillatorischen Dynamiken im linken primären somatosensorischen Kortex ermittelt. Die Stimulation war daher besonders auf den linken somatosensorischen Kortex zugeschnitten und mögliche Unterschiede der Peak-Frequenz zwischen den Hemisphären (Pfurtscheller, Maresch & Schuy, 1977), könnten die Effekte durch eine weniger optimale Stimulation des rechten somatosensorischen Kortex in diesem reduziert haben.

Es fand sich eine spezifische Reduktion der Konnektivität des stimulierten primären somatosensorischen Kortex während der Applikation von mu-tACS. Aus früheren Studien ist bekannt, dass Fluktuationen der mu-alpha-Amplitude negativ korreliert sind mit der BOLD-Aktivität des primären somatosensorischen Kortex (Ritter et al., 2009), was sich analog auch für das visuelle System zeigt (Goldman et al., 2002; Laufs et al., 2003; Moosmann et al., 2003). Diesem Muster entsprechend wird die alpha-Amplitude als ein Maß neuronaler Suppression angesehen, bei dem neben der neuronalen Aktivität auch die Konnektivität zwischen sensorischen Arealen mit hoher alpha-Amplitude und weiteren Arealen im Gehirn reduziert ist. Mithilfe des MEGs konnte nachgewiesen werden, dass die Stärke der funktionellen Integration des somatosensorischen Kortex in verteilte Netzwerke durch die mu-alpha-Amplitude moduliert wurde und dass diese Integration wiederum einen Einfluss auf die Entdeckungswahrscheinlichkeit somatosensorischer Stimuli hatte (Weisz et al., 2014). Dieses Muster einer modulierten Netzwerkkonnektivität in Abhängigkeit neuronaler alpha-Oszillationen zeigte sich auch für den auditorischen Kortex (Leske et al., 2015) oder für die Verbindung auditorischer und visueller Areale (Mayhew et al., 2013). Auch der visuelle Kortex war stärker funktional eingebunden, wenn die visuelle alpha-Amplitude niedrig war, was sich im fMRT in einer erhöhten funktionalen Konnektivität zwischen primären visuellen Arealen und parieto-okzipitalen Arealen des visuellen Netzwerks zeigte (Scheeringa et al., 2012). In Analogie zu den Konnektivitätsveränderungen primär-visueller Areale parallel zu spontanen Fluktuationen der visuellen alpha-Amplitude, konnte hier bei einer tACS-getriebenen Modulation der somatosensorischen mu-alpha-Amplitude eine Reduktion der Konnektivität primärer somatosensorischer Areale gefunden werden. Dies deutet zum einen auf einen Effekt der Stimulation bereits während der tACS-Applikation, wahrscheinlich durch die Modulation der mu-alpha-Oszillationen. Auf Basis tierexperimenteller Studien und aktueller Humanstudien wird die Synchronisierung neuronaler Oszillationen durch die applizierten tACS-Oszillationen

als Mechanismus gesehen, wodurch neuronale Oszillationen während der Stimulation gestärkt werden (C. S. Herrmann et al., 2013; Reato et al., 2013). Im Einklang mit diesem Mechanismus der Synchronisierung neuronaler mu-alpha-Oszillationen, fand sich eine Reduktion der Konnektivität des somatosensorischen Kortex, eine erwartete Folge verstärkter mu-alpha-Oszillationen.

Gleichzeitig wird durch das hier gefundene Ergebnis, die Sicht gestärkt, auch der somatosensorische mu-alpha-Rhythmus sei nicht nur ein Indikator sondern ein Mechanismus neuronaler Suppression. Der suppressive Effekt zeigt sich in einer Reduktion der Eigenvektor-Zentralität des somatosensorischen Kortex, was allgemein einer Reduktion der funktionalen Verbindungsstärke zu weiteren (besonders gut verbundenen) Arealen im Gehirn entspricht. Die Aktivität des primären somatosensorischen Kortex ist damit in seiner Aktivität mehr entkoppelt und unabhängig von der Aktivität anderer Netzwerkeile. Bei der deskriptiv-explorativen Untersuchung zeigte sich, dass die funktionelle Konnektivität des primären somatosensorischen Kortex zu einer Reihe weit verbreiteter Areale reduziert war. So war die funktionale Konnektivität unter anderem zum Thalamus reduziert, einer wichtigen Umschaltstelle eingehender Informationen in somatosensorischen Leitungsbahnen (Patesta & Gartner, 2013; Sherman, 2006) und zu visuellen Arealen sowie Arealen des intraparietalen Sulcus, der bei (häufig visuell-) räumlichen Aufmerksamkeitsprozessen oder visuomotorischen Aufgaben eine Rolle spielen (Grefkes & Fink, 2005) und auch zu Arealen des Cerebellums, die unter anderem bei visuomotorischen und somatomotorischen Aufgaben aktiv sind (Stoodley, Valera & Schmahmann, 2012). Dieses Muster deutet auf eine Reduktion der funktionalen Konnektivität des primären somatosensorischen Kortex sowohl input- als auch outputseitig hin, bei dem die Verbindung zum sensorischen Eingangs- und auch zu möglicherweise folgenden motorischen Ausgangsarealen reduziert ist.

Allerdings fand sich keine Modulation der Konnektivität primär-somatosensorischer Areale nach dem Ende der Stimulation. Dies steht im Gegensatz zum erwarteten negativen Zusammenhang zwischen alpha-Amplitude und Konnektivitätsstärke und dem Befund des zweiten Experiments, die Applikation von mu-tACS reduziere die Amplitude der mu-alpha-Oszillationen nach dem Ende der Stimulation. Während wir im Stimulationszeitfenster einen Zusammenhang zwischen Modulation der mu-alpha-Oszillation und Konnektivität finden, ist dies für das Zeitfenster nach der Stimulation damit nicht der Fall. Dies könnte darin begründet sein, dass ein amplitudenmodulierender Effekt nach einer sechs minütigen Applikation von tACS möglicherweise nicht langlebig genug ist. In den ersten beiden Experimenten war eine Amplitudenmodulation im EEG in einem Zeitfenster von 2 min nachweisbar und auch Zaehle et al. (2010) berichteten Amplitudenmodulationen durch eine 10-minütige tACS-Applikation in einem ähnlich langen Zeitfenster. Erst die Applikation von tACS mit einer Dauer von 20 min resultierte in einer langanhaltenden Modulation der visuellen alpha-Amplitude über eine Dauer

von über 20 min (Neuling et al., 2013). In den 6 Minuten nach der Stimulation, die hier für die Konnektivitätsberechnungen genutzt werden, könnte ein möglicher Effekt daher schon verschwunden sein.

Auch wurde die Modulation der Konnektivität in Abhängigkeit der visuellen alpha-Amplitude in der Studie von Scheeringa et al. (2012) als relativer Unterschied zwischen Phasen mit hoher vs. niedriger Amplitude operationalisiert und der jeweilige Einfluss hoher bzw. niedriger alpha-Amplitudenwerte kann nicht abgeschätzt werden. Möglicherweise moduliert gerade die Amplitudenerhöhung nicht aber die -reduzierung die funktionelle Konnektivität. Hier bedarf es weiterer experimenteller Testungen etwa auch mit längeren Stimulationsblöcken.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass dieser Stimulationseffekt stimulationsfrequenzunspezifisch sein kann und ein ähnliches Muster auch durch eine Stimulation mit einer anderen Frequenz auftreten kann. Dennoch deckt sich die lokal eng umschriebene Suppression der stimulierten Areale mit den vermuteten Effekten einer Modulation der alpha-Oszillationen und legt, gerade vor dem Hintergrund unspezifischer Stimulationseffekte mit anderen Hirnstimulationsverfahren (vgl. z.B. Sehm et al., 2012), nahe, dass der suppressiv-modulatorische Effekt spezifisch für die Stimulation mit der mu-alpha-Frequenz ist.

Zusammenfassend führt die Applikation von mu-tACS über eine mutmaßliche Synchronisierung neuronaler mu-alpha-Oszillationen zu einer Reduktion der funktionellen Konnektivität der primären somatosensorischen Kortizes. Verstärkte mu-alpha-Aktivität reduziert damit die funktionelle Eingebundenheit des somatosensorischen Systems und reduziert möglicherweise den Fluss von thalamischer Eingangsinformationen wie auch den Informationsfluss etwa zu nachfolgenden motorischen Ausgangsarealen.

7 Allgemeine Diskussion

In Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, ob somatosensorische Funktionen durch die Applikation von tACS moduliert werden können und welche Rolle tACS-modulierte somatosensorische mu-alpha-Oszillationen für die Informationsverarbeitung spielen können.

Auf Basis von EEG-Messungen wurde dabei in zwei explorativen Experimenten gefunden, dass neuronale mu-alpha-Oszillationen durch die Applikation von mu-tACS in ihrer Amplitude moduliert wurden. Diese Modulation scheint frequenzspezifisch zu sein (Experiment 1) und vom experimentellen Kontext bzw. dem Zustand somatosensorischer Funktionen abzuhängen. Während in Experiment 1 im Kontext mehrerer tACS-Blöcke mit unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen eine Amplitudenerhöhung neuronaler mu-alpha-Oszillationen durch mu-tACS gefunden wurde, zeigte sich bei alleiniger Applikation von mu-tACS eine Reduzierung der mu-alpha-Amplitude nach der Stimulation im Vergleich zum prä-Stimulationszeitfenster (Experiment 2).

In einem nächsten Schritt, wurde untersucht, ob die gefundene Modulation somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen durch tACS auch verhaltensrelevant sein kann, wie es entsprechend der mechanistisch supprimierenden Rolle für alpha-Oszillationen vermutet wird (Fuxe & Snyder, 2011; Jensen & Mazaheri, 2010; Klimesch et al., 2007; Mathewson et al., 2011). Während der Applikation von mu-tACS wurde die Wahrnehmungsschwelle in einer somatosensorischen Detektionsaufgabe phasisch moduliert, scheint jedoch weder während noch nach der Stimulation tonisch moduliert zu werden (Experiment 3). Vermutlich durch einen Effekt der Synchronisierung neuronaler mu-alpha-Oszillationen durch die tACS-Oszillationen, erzeugt die Applikation von mu-tACS Phasen der Inhibition und Phasen der Faszilitation neuronaler Informationsverarbeitung innerhalb eines Zyklus. Dieser Befund bestätigt die vermutete Rolle neuronaler alpha-Oszillationen als Mechanismus gepulster Suppression („pulsed inhibition“) auch für den somatosensorischen Kortex.

Führt diese externe Veränderung der mu-alpha-Oszillationen durch tACS auch zu einer Modulation des Informationsflusses zwischen den stimulierten und anderen Arealen? Bei der Betrachtung der funktionellen Konnektivität des primären somatosensorischen Kortex mithilfe des fMRTs (Experiment 4), fand sich eine räumlich- und zeitlich-spezifische Reduktion der Netzwerk-Zentralität in primären somatosensorischen Arealen während der Applikation von mu-tACS. Durch die mu-tACS bewirkte Modulation somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen wurde die funktionale Verbindungsstärke des primären somatosensorischen Kortex zu anderen Hirnarealen reduziert. Dies stützt wiederum die angenommene suppressive Rolle neuronaler alpha-Oszillationen für die Informationsverarbeitung auch im somatosensorischen Kortex.

7.1 Transkranielle Wechselstromstimulation – ein nicht-invasives Hirnstimulationsverfahren zur spezifischen Modulation somatosensorischer Funktionen

Ein Fokus der hier vorgestellten Experimente lag auf der Untersuchung, ob tACS ein geeignetes nicht-invasives Hirnstimulationsverfahren darstellen könnte, um das somatosensorische System und dessen Funktionen modulieren zu können. Lassen sich durch tACS unterschiedliche Marker somatosensorischer Funktionen modulieren? Wovon ist diese Modulation abhängig und was könnten mögliche Mechanismen dieser Modulation sein?

7.1.1 Modulation unterschiedlicher Marker somatosensorischer Funktionen durch tACS

In den hier vorgestellten Untersuchungen konnte ein Einfluss von tACS auf unterschiedlich operationalisierte Marker somatosensorischer Funktionen untersucht werden. Dabei sollte untersucht werden, ob und wie unterschiedliche Prüfgrößen somatosensorischer Funktionen die mithilfe unterschiedlicher Messverfahren operationalisiert wurden, durch ein konstant gehaltenes Stimulationsprotokolls moduliert werden können.

Zentrale Aspekte des Stimulationsprotokolls bildeten dabei 1.) die bilaterale Positionierung der Stimulationselektroden über beiden primären somatosensorische Kortizes, in Analogie zur Positionierung der Stimulationselektroden zur Modulation neuronaler alpha-Oszillationen des visuellen Kortex (Zaehle et al., 2010). Gleichzeitig wurde 2.) eine feste Stimulationsintensität von 1 mA bei konstanter Elektrodengröße genutzt, um eine konstante, funktional wirksame, gut tolerierbare maximale Stromdichte von $62.5 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ zu gewährleisten. Den Befunden des ersten Experiments folgend, wurde 3.) in den Experimenten die gleiche Stimulationsdauer von 5 min verwendet. Lediglich für die Schätzung der funktionalen Konnektivität wurde eine etwas längere Stimulationsdauer von 6 min gewählt, da eine minimale Dauer von 6 min empfohlen ist, um die funktionelle Konnektivität auf Basis der fMRT-Daten reliabel schätzen zu können (Dijk et al., 2010). Auch wurde 4.) die gleiche Stimulationsfrequenz gewählt. Speziell wurde die individuelle mu-alpha-Peakfrequenz gewählt, da dessen Dynamiken in Zusammenhang mit somatosensorischen Funktionen stehen. In einem Vorexperiment wurde hierfür anhand der individuellen Dynamiken neuronaler alpha-Oszillationen bei der Prozessierung elektrischer Stimuli, die mu-alpha-Peakfrequenz extrahiert (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Das Muster neuronaler Dynamiken im Vorexperiment war dabei über alle Experimente vergleichbar. So konnte gewährleistet werden, dass die Stimulationsprotokolle über die Studien hinweg vergleichbar waren und dass durch die Nutzung der individuellen Stimulationsfrequenz potentielle Stimulationseffekte maximiert werden konnten (Reato et al., 2013). verum-Stimulationseffekte wurden 5.) in allen Studien gegen sham-Stimulationseffekte verglichen. Für die sham-Stimulation wurden Protokolle genutzt, die für die Probanden

ähnliche Empfindungen zu Stimulationsbeginn erzeugten, die jedoch aufgrund ihrer kurzen Dauer funktional nicht wirksam sind (Gandiga et al., 2006). Dadurch konnte der Einfluss der Wahrnehmung der Stimulation vom spezifischen Effekt der Stimulation an sich getrennt werden. Die Wahrnehmung des Beginns der tACS und sham-Stimulation in Form von Kribbeln, Jucken oder Brennen unter den Stimulationselektroden wurde über die Experimente hinweg ähnlich oft berichtet, wodurch der Einfluss dieser Wahrnehmung als konfundierender Faktor beim Vergleich von sham- und tACS-Effekten ausgeschlossen werden kann.

Ein Einfluss dieses standardisierten Protokolls auf unterschiedliche Betrachtungsebenen somatosensorischer Funktion konnte dabei gefunden werden. Bisher gibt es kaum Befunde zur Modulation somatosensorischer Funktionen durch tACS. Feurra et al. (2011) berichteten, dass die Applikation von tACS im alpha-, beta- und gamma-Band über dem primären somatosensorischen Kortex taktile Wahrnehmungen in der kontralateralen Hand erzeugten, wobei die stärksten Empfindungen durch eine Applikation von tACS im alpha-Band erzeugt wurden. Mit der Reihe der hier vorgestellten Experimente kann erstmals belegt werden, dass somatosensorische Funktionen durch die Applikation von mu-tACS umfassend moduliert werden können: Die Applikation von mu-tACS kann die Amplitude neuronaler somatosensorischer, mit dem EEG-gemessener mu-alpha-Oszillationen über das Ende der Stimulation hinaus modulieren, kann die Wahrnehmungsschwelle von Versuchspersonen in einer somatosensorischen Detektionsaufgabe phasisch modulieren und reduziert die mit dem fMRT gemessene funktionale Konnektivität des primären somatosensorischen Kortex während der Stimulation. Die Vielzahl modulierter Marker unterstreicht dabei die Möglichkeit und Wirksamkeit der Nutzung von tACS für die Modulation somatosensorischer Funktionen.

7.1.2 Neurale Mechanismen der Modulation somatosensorischer Funktionen durch tACS

Ein noch nicht vollständig geklärter Punkt ist, welche neuronalen Mechanismen den in der Literatur beschriebenen tACS-Effekten zugrunde liegen. In tierexperimentellen Studien konnte nachgewiesen werden, dass alternierende elektrische Felder und oszillatorische Ströme mit der Aktivität neuronaler Netzwerke interagieren. Selbst wenn die applizierte Feldstärke unter einem Wert von 5 V/m liegt und damit Aktionspotentiale nicht direkt erzeugt werden können (C. S. Herrmann et al., 2013; Jefferys, 1981), können applizierte Oszillationen einen Einfluss auf die Netzwerkaktivität nehmen. Über die zyklischen Veränderungen der Polarisierung durch die extern applizierten Felder und Ströme wird die Wahrscheinlichkeit von spontanen Aktionspotentialen phasisch moduliert. Dies führt bei vorhandener intrinsischer Aktivität dazu, dass diese Aktivität durch die extern applizierten Oszillationen synchronisiert wird (Alagapan et al., 2016; Bawin et al., 1984; Deans et al., 2007; Francis et al., 2003; Fröhlich & McCormick, 2010; Jefferys et al., 2003; Ozen et al., 2010; Radman et al., 2007; Reato et al., 2010). Dieses Entrainment ist aufgrund neuronaler Resonanzphänomene besonders effektiv, wenn

intrinsische und externe Oszillationen ähnliche Frequenzen haben (Ali et al., 2013; Merlet et al., 2013; Ozen et al., 2010; Schmidt et al., 2014). Die direkte Evidenz für die vermuteten Synchronisierungsmechanismen ist jedoch nur mit invasiven Studien möglich und so fehlt in der Humanforschung bisher der direkte Beweis, dass auch hier ein Entrainment neuronaler Oszillationen durch tACS möglich stattfindet.

Thut et al. (2011) haben jedoch Kriterien vorgeschlagen, die, wenn erfüllt, ein Entrainment neuronaler Oszillationen durch Hirnstimulationsverfahren als wirksamen Mechanismus wahrscheinlicher machen (vgl. Tabelle 1). Auch die hier berichteten Ergebnisse unterstützen die Sicht einer Synchronisierung neuronaler Oszillationen durch tACS als wirksamen Mechanismus: So zeigte sich 1.) ein frequenzspezifischer Effekt der Applikation von tACS auf die Aktivität neuronaler mu-alpha Oszillation: nur mu-tACS scheint effektiv für die Modulation von mu-alpha-Oszillationen. Die Applikation von mu-tACS führte 2.) zu einer raum- und frequenz-spezifischen Modulation der Amplitude somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen. So wurden nur stimulierte mu-alpha-Oszillationen in ihrer Amplitude moduliert, nicht jedoch z.B. visuelle alpha-Oszillationen. Auch zeigte sich 3.) während der Stimulation eine räumlich spezifische Veränderung der Netzwerkkonnektivität: Die Applikation von mu-tACS über primären somatosensorischen Arealen führte zu einer Reduzierung der Zentralität des somatosensorischen Kortex, ein Muster was auch für spontane Amplitudenveränderungen visueller alpha-Oszillationen in visuellen Arealen gefunden werden konnte. Zudem konnte 4.) eine zyklische Modulation der somatosensorischen Wahrnehmungsschwelle durch mu-tACS gefunden werden, die mit der Annahme einer gepulsten Suppression der Informationsverarbeitung übereinstimmt (Jensen & Mazaheri, 2010; Klimesch et al., 2007; Mathewson et al., 2011) und die 5.) wiederum spezifisch für das sensorische System ist und nicht gefunden werden konnte, wenn mit tACS das visuelle und nicht das somatosensorische System stimuliert wurde.

Neben der Synchronisierung neuronaler Oszillation durch tACS *während* der Stimulation, scheinen jedoch noch weitere potentielle neuronale Mechanismen für berichtete tACS-Effekte in Frage zu kommen. Gerade tACS-induzierte Effekte, die *nach* der Applikation von tACS gemessen werden, scheinen nicht unbedingt Signaturen einer Synchronisierung der neuronalen Oszillationen darzustellen, sondern scheinen durch Prozesse synaptischer Plastizität getrieben zu sein (Veniero, Vossen, Gross & Thut, 2015). So fanden Helfrich et al. (2014) und Strüber et al. (2013) Modulationen der interhemisphärischen Kohärenz visueller Gamma-Oszillationen, die ein breites Frequenzspektrum von 30 bis 100 Hz umfassten und nicht auf die tACS-Frequenz von 40 Hz beschränkt waren. Auch wurde in einer weiteren Studie berichtet, dass die Applikation von kurzen Blöcken von tACS über visuellen Arealen zwar zu einem Anstieg der Amplitude visueller alpha-Oszillationen führte. Dieser Anstieg war jedoch nicht davon abhängig, ob eine Synchronisierung als Mechanismus manipuliert wurde:

Ungeachtet ob viele aufeinanderfolgende Stimulationsblöcke immer in Phase präsentiert wurden und damit eine langanhaltende Synchronisierung stärken sollten oder ob die einzelnen Stimulationsblöcke immer mit unterschiedlichen Phasenwerten begannen, hatte dies keinen Einfluss auf die Größe des Amplitudenanstiegs (Vossen et al., 2015). Eine intermittierende kurze Stimulation wiederum zeigte keine Indikatoren neuronaler Synchronisation etwa in Form erhöhter Phasenkohärenz (Strüber, Rach, Neuling & Herrmann, 2015). Damit kann eine kontinuierliche Synchronisierung neuronaler Oszillationen als alleiniger Mechanismus ausgeschlossen werden, um Effekte zu erzeugen, die das Stimulationsende überdauern (vgl. aber auch Alagapan et al., 2016). Auch der gefundene Effekt des zweiten Experimentes, in dem es zu einer Amplitudenreduktion neuronaler mu-alpha-Oszillationen nach der Applikation von mu-tACS kam, legt Mechanismen abseits des Entrainment nahe. Denn auf Basis einer Synchronisierung wäre eine Erhöhung der Amplitude auch nach Stimulationsende zu erwarten, während hier eine Reduktion gefunden wurde. Dennoch war die Amplitudenreduktion der mu-alpha-Oszillationen topografisch spezifisch für somatosensorische Areale und nicht zu finden für visuelle Areale. Der Effekt von mu-tACS legt daher eine Interaktion mit neuronalen mu-alpha-Oszillationen nahe. Gerade die hier genutzte antiphasische Stimulation beider primärer somatosensorischen Kortizes, könnte jedoch neuronal-plastische Effekte erzeugen, die zu einer bilateralen Reduktion der oszillatorischen Aktivität führen. In einer Modellierungsstudie (Kutchko & Fröhlich, 2013) wurden die Effekte antiphasischer und in-phasischer tACS in verknüpften simulierten neuronalen Netzwerken untersucht, bei denen der Informationsaustausch zwischen den Netzwerkkomponenten zeitlich verzögert war (in Analogie z.B. zu bilateralen primären somatosensorischen Kortizes). Hier zeigte sich, dass in dem Falle in-phasischer Stimulation Netzwerke in stabile intrinsische oszillatorische Regimes fallen konnten, die auch die Stimulation überdauerten. Die antiphasische Stimulation hingegen erzeugte keine stabilen oszillatorischen Muster. Die in Experiment 2 berichtete Reduktion der Amplitude könnte ein Indikator des Fehlens eines stabilen oszillatorischen Musters sein.

Das Muster der hier gefundenen tACS-Effekte deckt sich mit der aktuellen Annahme online- und offline-Effekte von tACS könnten auf unterschiedlichen neuronalen Mechanismen beruhen (online: Entrainment; offline: neuroplastische Veränderungen) (Alagapan et al., 2016; C. S. Herrmann et al., 2013; Veniero et al., 2015; Vossen et al., 2015). Hier bedarf es jedoch weiterer Forschung zur Klärung und möglichen Differenzierung der Effekte.

7.1.3 Einflussfaktoren auf die Modulation somatosensorischer Funktionen durch tACS

Was lässt sich anhand der gefundenen Muster in dieser Arbeit über mögliche modulierende Parameter aussagen, die die Effekte der Applikation von tACS beeinflussen können?

Im ersten Experiment zeigte sich, dass eine Modulation neuronaler mu-alpha-Oszillationen von der Stimulationsfrequenz abhängt. Nur die Stimulation mit der Peak-Frequenz neuronaler

mu-alpha Oszillation modulierte deren Amplitude, während ein Unterschied von ± 1 Hz von dieser Frequenz keine Amplitudenmodulation der Oszillationen zur Folge hatte. Es war bereits bekannt, dass die Applikation von tACS in unterschiedlichen Frequenzbändern unterschiedliche Effekte haben kann (Feurra, Bianco, et al., 2011; Feurra, Paulus, et al., 2011; Kanai et al., 2008; Merlet et al., 2013; Santarnecchi et al., 2013; Wach et al., 2013a). Dennoch zeigt sich auf Basis des ersten Experiments, dass kleinere Frequenzunterschiede die Wirkung der tACS Applikation beeinflussen. So scheinen eine Individualisierung der Stimulationsfrequenz und eine feine Abstimmung auf die zu modulierenden Oszillationen für die Stimulation somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen starken Einfluss auf die Effektivität der Stimulation zu haben. Dies wiederum deckt sich mit Befunden tierexperimenteller und Simulationsstudien, wonach der modulatorische Effekt alternierender Ströme auf die neuronale Aktivität aufgrund von Resonanzphänomenen (Hutcheon & Yarom, 2000) erhöht ist, wenn die Frequenzen intrinsischer Oszillationen und applizierter Oszillationen nah beieinander liegen (Ali et al., 2013; Merlet et al., 2013; Ozen et al., 2010; Reato et al., 2013; Schmidt et al., 2014).

Diese Individualisierung der Stimulationsfrequenz muss daneben auch auf das zu modulierende System abgestimmt sein. So führte mu-tACS zu keiner Amplitudenmodulation visueller alpha-Oszillationen und die Applikation von tACS über visuellen Arealen mit der visuellen alpha-Frequenz wiederum hatte keinen Einfluss auf somatosensorische Wahrnehmung. Obwohl die räumliche Spezifität von tACS aufgrund des breit gestreuten Stromflusses im Gehirn gering ist (vgl. Simulationsstudie zur Stromdichte: Neuling, Wagner, et al., 2012), scheint eine räumlich-spezifische und zugleich frequenz-spezifische Applikation von tACS den Effekt der Stimulation spezifisch auf das zu stimulierende System zu beschränken.

Eine weitere Einflussgröße auf einen möglichen Effekt von tACS scheint der Kontext der Hirnstimulation zu sein. Die gefundenen Effekte der Amplitudenmodulation in Experiment 1 und Experiment 2 scheinen auf den ersten Blick nicht vereinbar. Allerdings waren beide Studien nicht identisch und mu-tACS wurde im ersten Experiment im Kontext einer Reihe unterschiedlicher Stimulationsblöcke appliziert, während mu-tACS im zweiten Experiment alleinig appliziert wurde. Besonders der Trend zu einer Amplitudenreduktion der mu-alpha-Oszillationen vor dem mu-tACS-Block im ersten Experiment könnte darauf hindeuten, dass vorangegangene Stimulationsblöcke einen Einfluss auf das somatosensorische System ausüben können, auch wenn dieses Muster weder statistisch-signifikant noch direkt nach dem vorhergehenden Stimulationsblock nachweisbar war. Ein Einfluss von tACS könnte sich möglicherweise jedoch über mehrere Stimulationsblöcke manifestieren und aggregieren, sich in einer Veränderung des Systems niederschlagen und damit als z.B. exzitatorischer/inhibitorischer „Baseline“-Unterschied für die Hirnstimulation fungieren (Krause

& Cohen Kadosh, 2014). Dieser veränderte Hirnzustand wiederum könnte Einfluss auf die Modulation durch tACS nehmen. Aus anderen Studien ist bekannt, dass bei Unterschieden in neuronaler Aktivität bzw. Änderungen des Hirnzustands unterschiedliche tACS Effekte messbar sein können. So wurde berichtet, dass tACS-induzierte Modulationen der Amplitude oder Phasenkohärenz visueller alpha-Oszillationen nur zu finden waren, wenn Probanden die Augen geöffnet hatten, nicht jedoch wenn diese geschlossen waren (Neuling et al., 2013; Ruhnu, Neuling, et al., 2016). Auch war der Effekt von tACS auf die intrakortikal gemessene Amplitude neuronaler Oszillationen während und nach der Stimulation abhängig davon, ob Probanden in Ruhe gemessen wurden oder eine Verhaltensaufgabe lösten (Alagapan et al., 2016).

Auf Basis der Experimente lässt sich vermuten, dass die Individualisierung der Stimulationsparameter, anhand der individuellen Stimulationsfrequenz und des räumlichen und frequenzspezifischen Musters der zu modulierenden Oszillationen, eine effektive Stimulation verbessern oder sogar erst ermöglichen kann. Daneben spielen auch Veränderungen von Hirnzustands-Parametern eine Rolle. Gerade vor dem Hintergrund interindividueller Unterschiede in der Wirksamkeit von Hirnstimulationsverfahren (López-Alonso, Cheeran, Río-Rodríguez & Fernández-del-Olmo, 2014; Wiethoff, Hamada & Rothwell, 2014), spielt die Erforschung relevanter Parameter und die individuelle Anpassung dieser Parameter eine große Rolle für die effektive Nutzung von Hirnstimulationsverfahren. Neben den hier gefunden Faktoren können dabei auch Faktoren wie hormonelle Unterschiede, pathologische oder altersbedingte Entwicklungsunterschiede, zirkadian-bedingte Schwankungen in den Neurotransmittersystemen und Unterschiede in der Schädel- und Hirnmorphologie eine Rolle spielen (Krause & Cohen Kadosh, 2014).

7.2 Die Rolle neuronaler mu-alpha-Oszillationen für die somatosensorische Informationsverarbeitung

In der Arbeit wurde deutlich, dass sich tACS, als ein Verfahren nicht-invasiver Hirnstimulation eignet, um das somatosensorische System zu modulieren. Zudem lässt sich vermuten, dass diese Modulation auf einer Interaktion zwischen den applizierten oszillatorischen Signalen und intrinsischen neuronalen Oszillationen beruht. Spezifisch lässt sich – auch in Einklang mit Arbeiten anderer Forschungsgruppen – vermuten, dass Stimulationseffekte, die während der Stimulation nachweisbar sind auf Mechanismen der Synchronisierung basieren, während Effekte, die die eigentliche Stimulation überdauern, womöglich auf neuroplastischen Veränderungen beruhen. Was lässt sich aus den Ergebnissen für die Rollen neuronaler mu-alpha-Oszillationen für die Informationsverarbeitung ableiten?

7.2.1 Mu-alpha-Oszillationen stellen sensorisch spezifische und unabhängig wirksame neuronale Oszillationen dar

Neuronale alpha-Oszillationen im Frequenzband von 8 bis 14 Hz sind in und über unterschiedlichen Hirnarealen messbar und neben dem prominenten visuellem alpha-Rhythmus (Berger, 1929) scheinen weitere separate alpha-Rhythmen mit Generatoren in somatosensorischen und motorischen (Hari & Salmelin, 1997; Hari et al., 1997; Niedermeyer, 1997; Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999; Ramkumar et al., 2012), auditorischen (Weisz et al., 2011; Wilsch & Obleser, 2016) und auch in frontalen Arealen (Coan & Allen, 2003; Goodman, Rietschel, Lo, Costanzo & Hatfield, 2013) zu existieren, die mit unterschiedlichen Funktion assoziiert sind. Darüber hinaus zeigt sich, dass es selbst innerhalb sensorischer Areale unterschiedliche Generatoren neuronaler alpha-Oszillationen in unterschiedlichen kortikalen Schichten gibt, die wiederum funktional divergierende Aktivierungsmuster zeigen (Bollimunta et al., 2008; Bollimunta, Mo, Schroeder & Ding, 2011; Haegens et al., 2015). Dennoch wird vermutet, dass insbesondere im EEG und MEG-gemessene alpha-Oszillationen unterschiedlicher neuronaler Quellen funktional ähnlich inhibierend wirken (Fuxe & Snyder, 2011; Haegens et al., 2015; Jensen & Mazaheri, 2010; Klimesch et al., 2007; Mathewson et al., 2011).

In den hier durchgeführten Studien fanden sich Indikatoren für eine funktionale Trennung zwischen alpha-Oszillationen unterschiedlicher Generatoren. In Experiment 1 und 2 fanden sich jeweils spezifische Modulationsmuster somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen durch tACS. Amplitudenmodulationen waren für somatosensorische mu-alpha-Oszillationen, nicht jedoch für visuelle alpha-Oszillationen zu finden. Auch das topografische Muster der Amplitudenmodulationen war zentral bis bilateral über somatosensorischen Arealen lokalisiert. Neuronale mu-alpha-Oszillationen lassen sich also spezifisch in ihrer Aktivität modulieren, während die Aktivität weiterer alpha-Oszillationen mit anderen neuronalen Generatoren – z.B. im visuellen Kortex – davon unabhängig war.

Auch zeigte sich, dass die individualisierte Applikation von mu-tACS über somatosensorischen Arealen die somatosensorische Wahrnehmung modulieren konnte, jedoch hatte die Applikation von tACS mit der individualisierten visuellen alpha-Frequenz über visuellen Arealen keinen Einfluss auf die somatosensorische Wahrnehmung. Aus Studien zur Modulation neuronaler visueller alpha-Oszillationen durch tACS ist jedoch bekannt, dass tACS durchaus in der Lage ist visuelle alpha-Oszillationen zu modulieren (Neuling et al., 2013; Ruhnu, Neuling, et al., 2016; Veniero et al., 2015; Vossen et al., 2015; Zaehle et al., 2010). Eine mögliche Interaktion zwischen tACS und visuellen alpha-Oszillationen hatte dennoch keinen Einfluss auf die somatosensorische Wahrnehmung, was die funktionale Unabhängigkeit der neuronalen Oszillationen weiter unterstreicht.

7.2.2 Mu-alpha-Oszillationen haben eine inhibitorische Rolle für die Informationsverarbeitung

Im dritten Experiment konnte eine phasische Modulation der Wahrnehmungsschwelle in einer somatosensorischen Detektionsaufgabe durch die Applikation von mu-tACS über somatosensorischen Arealen gefunden werden. Gleichzeitig zeigte sich im Experiment 4 eine Reduktion der Stärke funktionaler Konnektivität in primären somatosensorischen Arealen durch die Applikation von mu-tACS. In beiden Fällen handelt es sich um Effekte, die während der Stimulation nachweisbar waren. Ein wahrscheinlicher Mechanismus für die Erklärung von tACS-induzierten Effekten während der Stimulation ist die Synchronisierung neuronaler intrinsischer Oszillationen durch die applizierte oszillatorische Stimulation (C. S. Herrmann et al., 2013; Reato et al., 2013). Durch tACS-synchronisierte neuronale mu-alpha-Oszillationen üben demnach einen phasisch inhibitorischen Effekt auf die somatosensorische Wahrnehmung aus und reduzieren die funktionale Eingebundenheit des primären somatosensorischen Kortex während des gesamten Stimulationszeitfensters.

7.2.2.1 Der Einfluss der Phase neuronaler mu-alpha-Oszillationen auf somatosensorische Informationsverarbeitungsprozesse

Aus Studien zur visuellen Wahrnehmung ist bekannt, dass die Phase visueller alpha-Oszillationen mit der Wahrscheinlichkeit zusammenhängen kann, mit der schwelennahe Stimuli wahrgenommen werden (Busch et al., 2009; Mathewson et al., 2009). Da in diesen Studien korrelative Zusammenhangsmaße berichtet werden, bleibt die Frage, ob alpha-Oszillationen einen Indikator oder einen Mechanismus phasischer Suppression repräsentieren. Studien mit applizierter tACS über visuellen Arealen zeigen jedoch Effekte der Modulation visueller alpha-Oszillation bei gleichzeitiger phasischer Modulation visueller Wahrnehmung (Helfrich, Schneider, et al., 2014). Auch in einer Studie, in der visuelle alpha-Oszillationen mit 10 Hz tMS-Pulsen synchronisiert wurden, erzeugte eine phasische Modulation der visuellen Wahrnehmung (Jaegle & Ro, 2013). Dies deutet auf eine mechanistische suppressive Rolle visueller alpha-Oszillationen.

Ein weiterer Hinweis auf einen suppressiven und exzitatorischen Mechanismus neuronaler Oszillationen kommt aus der auditorischen Verarbeitung. In der auditorischen Verarbeitung wird eine Synchronisierung neuronaler Oszillationen mit Frequenzanteilen des präsentierten auditorischen Materials vermutet. Diese Synchronisierung, häufig in niedrigerfrequenten Delta-, Theta- und Alpha-Frequenzbändern erlaubt die Verarbeitung und neuronale Erregbarkeit optimal auf ein Zeitfenster vorzubereiten in dem ein potentieller Stimulus präsentiert wird (Henry, Herrmann & Obleser, 2014; B. Herrmann, Henry, Grigutsch & Obleser, 2013; Strauß et al., 2015; Wöstmann et al., 2016; Wöstmann, Herrmann, Wilsch & Obleser, 2015). Auch für auditorische Stimuli konnte wiederum gezeigt werden, dass tACS-getriebene alpha-Oszillationen die auditorische Wahrnehmungsschwelle in einer Detektionsaufgabe

phasisch modulieren können (Neuling, Rach, et al., 2012). Die Phase neuronaler synchronisierter Oszillationen scheint auch im auditorischen System eine wichtige Rolle für die Modulation der Wahrnehmung zu spielen.

In der Somatosensorik hingegen ist dieser Einfluss der Phase neuronaler Oszillationen nicht hinreichend belegt. So wurden in einigen Studien Indikatoren für eine phasische Modulation der Wahrnehmung durch mu-alpha-Oszillationen gefunden (Ai & Ro, 2014; Palva et al., 2005), in anderen Studien jedoch gab es keine Evidenz für diesen Zusammenhang zwischen Phase und Verhalten (Auksztulewicz & Blankenburg, 2013).

Mithilfe der hier genutzten Applikation von mu-tACS über somatosensorischen Arealen und der damit extern getriebenen Synchronisierung neuronaler mu-alpha-Oszillationen fand sich jedoch Evidenz für einen Einfluss der Phase von mu-alpha-Oszillationen auf die somatosensorische Wahrnehmung. Die größte Wahrnehmungsschwelle lag innerhalb der individuellen applizierten mu-alpha-Oszillation um 180° verschoben zur geringsten Wahrnehmungsschwelle. Mu-alpha scheint damit Phasen zu schaffen in denen schwelennahe Stimuli verbessert wahrgenommen werden und Phasen, in denen die Wahrnehmung verschlechtert ist.

Dies deckt sich mit der Annahme neuronale alpha-Oszillationen würden phasisch inhibierend auf den neuronalen Informationstransfer wirken und die neuronale Erregbarkeit zyklisch modulieren (Jensen & Mazaheri, 2010; Klimesch et al., 2007). Belege hierfür finden sich zum einen in einer phasischen Modulation der BOLD-Aktivität als metabolisches Maß neuronaler Aktivität (Scheeringa et al., 2011) in Abhängigkeit der alpha-Phase und auch in einer phasischen Modulierung der Erregbarkeit visueller Neuronenpopulation gemessen mit einzelnen applizierten TMS-Pulsen (Dugué et al., 2011). Auch die Aktivität neuronaler Gamma-Oszillationen, als Maß exzitatorischer stimulus-getriebener neuronaler Aktivität variiert in Abhängigkeit der Phase neuronaler alpha-Oszillationen (Osipova et al., 2008; Roux et al., 2013; Spaak et al., 2012; Voytek et al., 2010). Insbesondere auch im somatosensorischen System konnte in tierexperimentellen Studien ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten neuronaler Aktionspotentiale und dem Zyklus neuronaler mu-alpha-Oszillationen gefunden werden (Haegens, Nacher, et al., 2011).

Diese korrelativen Zusammenhänge lassen jedoch auch die Interpretation zu, alpha repräsentiere lediglich eine Epiphänomen inhibitorischer Prozesse und keinen aktiven inhibitorischen Mechanismus. Die externe Modulation intrinsischer neuronaler Oszillationen mithilfe von tACS deutet allerdings in Richtung eines aktiven suppressiven Mechanismus. Auch im somatosensorischen Kortex scheinen neuronale alpha-Oszillationen damit aktiv Phasen der Suppression und Exzitation zu erzeugen und damit eine mechanistische Rolle in der Informationsverarbeitung zu spielen.

Ein offener Punkt ist allerdings, auf welcher Ebene der Informationsverarbeitung die Phase somatosensorischer Areale Einfluss nimmt. Wird hierdurch der Eingang der Informationen reguliert, die Integration und Prozessierung, der Ausgang der Informationen oder alle Ebenen. Zwar deutet eine Studie zur auditorischen Wahrnehmung, auf einen Einfluss der alpha-Phase auf die frühe thalamokortikale Repräsentation des Stimulus (Walz et al., 2015), dennoch bedarf es hier weiterer Forschung.

7.2.2.2 Der Einfluss der Amplitude neuronaler mu-alpha-Oszillationen auf somatosensorische Informationsverarbeitungsprozesse

Neben der phasischen Inhibition wird angenommen, dass auch eine Erhöhung der Amplitude eine gesteigerte suppressive Wirkung auf die neuronale Informationsverarbeitung hat. Als Mechanismus hierfür wird eine asymmetrische Amplitudenerhöhung der Oszillationen angenommen, wonach insbesondere der inhibitorische Phasenanteil erhöht wird, sodass bei einer Amplitudenerhöhung der suppressive Anteil zunimmt (siehe z. B. Klimesch et al., 2007).

Besonders bei Experimenten zur Aufmerksamkeitsverschiebung zeigte sich eine Amplitudenerhöhung der alpha-Oszillationen in neuronalen Arealen, die unbeachtete Informationen repräsentierten z.B. ipsilateral zur beachteten Seite in visuellen Aufgaben (Foxe & Snyder, 2011; Gould et al., 2011; Händel et al., 2010; Kelly et al., 2009, 2006; Rihs et al., 2007; Thut et al., 2006; Worden et al., 2000), auditorischen Aufgaben (Frey et al., 2014; Müller & Weisz, 2012; Weisz et al., 2011) oder auch bei somatosensorischen Aufgaben (van Ede et al., 2011; Haegens, Händel, et al., 2011; Haegens et al., 2012; Haegens, Nácher, et al., 2011; Jones et al., 2010; Zhang & Ding, 2010). Aber auch bei Arbeitsgedächtnisaufgaben zeigte sich ein Amplitudenanstieg neuronaler alpha-Oszillationen während des Behaltensintervalls bei visuellen (Busch & Herrmann, 2003; Jensen et al., 2002; Jokisch & Jensen, 2007; Medendorp et al., 2007; Myers et al., 2014; Sauseng et al., 2009; Scheeringa et al., 2009), auditorischen (Wilsch & Obleser, 2016; Kaiser et al., 2007; Luo et al., 2005; Van Dijk et al., 2010; Obleser et al., 2012) oder somatosensorischen Aufgaben (Haegens et al., 2010; Spitzer et al., 2010). Eine erhöhte Amplitude scheint damit ein Indikator der Suppression irrelevanter Informationen darzustellen, wobei, wie schon bei der Phase, aufgrund der korrelativen Zusammenhangsmuster unklar ist, ob alpha-Oszillationen einen aktiven Mechanismus der Suppression oder lediglich ein Epiphänomen der Suppression repräsentieren

Auch spontane Fluktuationen der Amplitude visueller alpha-Oszillationen stehen in Zusammenhang mit der Wahrnehmung. Eine höhere Amplitude visueller alpha-Oszillationen vor der Präsentation eines Stimulus war mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit assoziiert, diesen zu detektieren (van Dijk et al., 2008; Ergenoglu et al., 2004; Hanslmayr et al., 2007; Romei et al., 2008; Thut et al., 2006).

Für die somatosensorische Wahrnehmung hingegen zeigt sich ein diffuseres Muster. Während in einigen Studien, entsprechend den Befunden zu visuellen alpha-Oszillationen, ein

linearer Zusammenhang zwischen der Amplitude somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen und der Wahrnehmung berichtet wurde (Baumgarten et al., 2014; Haegens, Nacher, et al., 2011; Jones et al., 2010; Schubert et al., 2009; Weisz et al., 2014) wurde in anderen Studien ein quadratischer Zusammenhang mit optimaler Wahrnehmung für ein mittleres Amplitudenniveau gefunden (Lange et al., 2012; Linkenkaer-Hansen et al., 2004; Zhang & Ding, 2010).

Auch in den hier durchgeführten Studien zeigt sich kein einheitliches Muster. Obwohl in den ersten beiden Experimenten eine Amplitudenmodulation neuronaler mu-alpha-Oszillationen nach der Applikation von mu-tACS nachweisbar war, hatte die Applikation von mu-tACS keinen tonisch modulatorischen Effekt auf die Wahrnehmungsschwelle während oder nach der Applikation in Experiment 3. Im Falle eines linearen Zusammenhangs zwischen der Amplitude neuronaler mu-alpha-Oszillationen und der Wahrnehmung und bei gleichzeitiger Amplitudenmodulation der Oszillationen durch tACS, wäre eine Veränderung der Wahrnehmungsschwelle zu erwarten gewesen. Das Fehlen dieser tonischen Veränderung kann allerdings auf mehreren Gründen beruhen: 1.) Während und nach der Applikation von tACS in einer somatosensorischen Detektionsaufgabe kommt es zu keiner Amplitudenmodulation von mu-alpha-Oszillationen. 2.) Eine Amplitudenmodulation der mu-alpha-Wellen durch mu-tACS hat keinen Einfluss auf das Verhalten. 3.) Der Zusammenhang zwischen Amplitude und Wahrnehmung ist nicht linear.

Gegen den ersten Punkt spricht, dass es während der Stimulation zu einer phasischen Modulation des Verhaltens kommt, dass eine Synchronisierung der mu-alpha-Oszillationen durch mu-tACS wahrscheinlich macht. Eine Synchronisierung neuraler Aktivität sollte auch zu einer erhöhten Amplitude der neuronalen Oszillationen führen (Hutcheon & Yarom, 2000; Llinás, 1988; Llinás, Grace & Yarom, 1991). Auch wenn ein direktes Maß einer Amplitudenmodulation nicht erhoben wurde, sprechen die Ergebnisse damit gegen einen linearen Zusammenhang zwischen der Amplitude neuronaler mu-alpha-Oszillationen und der Wahrnehmung somatosensorischer schwelennaher Stimuli in Experiment 3. Entsprechend könnten die Daten auf einen fehlenden Zusammenhang zwischen mu-alpha-Amplitude und Wahrnehmung deuten, was im Kontext der umfangreichen Literatur zu Zusammenhängen zwischen alpha-Amplitude und Informationsverarbeitung weniger wahrscheinlich ist. Rein spekulativ könnten die Daten auch einen quadratischen Zusammenhang nahe legen, bei dem es Wahrnehmungsvorteile in einem mittleren Amplitudenbereich der mu-alpha-Oszillationen gib. Im Falle dieses quadratischen Zusammenhangs könnte die Applikation von mu-tACS, je nach Baseline-Amplitude neuronaler mu-alpha-Oszillationen, über Probanden hinweg zu differentiellen Effekten führen: Bei niedriger Ausgangsamplitude könnte tACS die Amplitude auf ein mittleres optimales Niveau verschieben und so zu einer Verbesserung führen, während tACS bei eine mittleren oder hohen Baseline-Amplitude durch eine Amplitudensteigerung zu

Verschlechterungen der Wahrnehmung führen könnte. Zur exakten Klärung ist jedoch ein kontinuierliches Nachverfolgen der Amplitude neuronaler mu-alpha-Oszillationen vor, während und nach der Applikation von tACS nötig, um individuelle Modulationsmuster mit der Modulation der Wahrnehmung in Beziehung setzen zu können.

Für einen linearen Zusammenhang zwischen der mu-alpha-Amplitude und einer reduzierten Informationsverarbeitung des somatosensorischen Systems spricht jedoch der Befund des vierten Experiments. Hier führte die Applikation von mu-tACS während der Stimulation zu einer Reduktion der funktionalen Konnektivität. Die vermutete Synchronisierung neuronaler Oszillationen durch mu-tACS und die damit einhergehende Amplitudenerhöhung reduziert die funktionale Eingebundenheit des primären somatosensorischen Kortex. Somit könnte eine gesteigerte Amplitude der mu-alpha-Oszillationen während der durchgeführten Ruhemessung die potentielle somatosensorische Informationsverarbeitung supprimieren. Insbesondere die reduzierte funktionale Konnektivität zwischen primären somatosensorischen und thalamischen Arealen könnte für eine Suppression potentieller somatosensorischer Eingangsinformationen sprechen und damit die suppressive Rolle von alpha-Oszillationen für den Zugang von Informationen zu frühen sensorischen Arealen stärken (Lange et al., 2013; Romei et al., 2010). Gleichzeitig fand sich jedoch auch eine Reduktion der Konnektivität zu visuellen, intraparietalen und zerebellären Regionen, deren Aktivität im Kontext visuo- und somatomotorischer Aufgaben und von Aufmerksamkeitsprozessen nachgewiesen werden konnte (Grefkes & Fink, 2005; Stoodley et al., 2012). Dies spricht für eine Reduktion des Informationsfluss von somatosensorischen Arealen hin zu integrativen und motorischen Assoziationsarealen. Damit deutet das gefundene Muster auf einen Einfluss neuronaler mu-alpha-Oszillationen auf unterschiedlichen Ebenen der somatosensorischen Informationsverarbeitung.

Auch durch die hier durchgeführten Studien lässt sich kein eindeutiger und konsistenter Zusammenhang zwischen der Amplitude neuronaler mu-alpha-Oszillationen und der somatosensorischen Informationsverarbeitung finden. Dies entspricht auch den Mustern, die in anderen Studien berichtet wurden. Möglicherweise variiert der Einfluss der Amplitude in Abhängigkeit des experimentellen Kontexts, der exakten Aufgabe, der Aufmerksamkeit, Stimulusparametern etc. So berichteten schon Lundqvist et. al. (2013) dass Veränderungen des Kontexts und der Parameter in simulierten Netzwerkmodellen zu einem unterschiedlichen Zusammenhangsmuster zwischen der Amplitude simulierter alpha-Oszillationen und der Stärke der Stimulusrepräsentation im simulierten Netzwerk führten. Prozesse wie Aufmerksamkeit könnten den Autoren zufolge die Parameter so modulieren, dass auch die gefunden Zusammenhangsmuster moduliert werden. Der Einfluss neuronaler alpha-Oszillationen auf die Informationsverarbeitung könnte daher (zumindest im somatosensorischen System) entsprechend zahlreicher Kontextvariablen variieren.

7.3 Ausblick

Effekte der Applikation von tACS konnten auf unterschiedlichen Operationalisierungsebenen (mit dem EEG gemessene Amplitude neuronaler alpha-Oszillation, somatosensorische Wahrnehmungsschwelle, fMRT-basiertes Maß der Konnektivität neuronaler Aktivität) und zu unterschiedlichen Zeitpunkten nachgewiesen werden (während und nach der Applikation von tACS). Zwar wurde das Stimulationsprotokoll konstant gehalten, dennoch variierte der Aufgabenkontext und die unterschiedlichen Operationalisierungen bedeuteten auch einen unterschiedlichen experimentellen Kontext. Zur genaueren Charakterisierung möglicher tACS-Effekte ist daher eine Kombination der unterschiedlichen Operationalisierungen sinnvoll: verändern sich Konnektivitätsmuster auch während einer somatosensorischen Detektionsaufgabe bei gleichzeitiger Applikation von tACS? Für die Nutzung des EEGs scheint es erste methodische Zugänge zu geben, tACS-induzierte Artefakte in den EEG-Signalen zu minimieren, um neuronale Aktivität auch während der Applikation darstellen zu können (Helfrich, Knepper, et al., 2014; Helfrich, Schneider, et al., 2014; Voss et al., 2014). Die Validierung, Nutzung und Weiterentwicklung dieser methodischen Zugänge, könnte helfen, die neuronale Aktivität und deren potentielle Modulation unter tACS z.B. während einer somatosensorischen Detektionsaufgabe zu charakterisieren. Auf diese Art und Weise könnten potentielle Mechanismen untersucht werden, die etwa zur phasischen Modulation der Wahrnehmung durch tACS führen. Führt tACS zu einer phasischen Modulation der Eingangsreize, der Stimulusintegration oder der Weiterleitung der Information? Hierdurch könnten auch Aussagen zur mechanistischen Rolle von alpha-Oszillationen ermöglicht werden.

Die Messung neuronaler Aktivität während der Applikation von tACS könnte wiederum auch helfen, mögliche Unterschiede zwischen online und offline-Effekten von tACS zu charakterisieren. Während Stimulationseffekte, die während der Applikation von tACS gemessen werden mit einer Synchronisierung neuronaler Oszillationen durch tACS in Beziehung gesetzt werden (Reato et al., 2013), deuten Effekte, die nach dem Ende der Stimulation gemessen werden, auf neuroplastische Veränderungen durch tACS (Alagapan et al., 2016; C. S. Herrmann et al., 2013; Veniero et al., 2015; Vossen et al., 2015).

Angelehnt an die Frage der Mechanismen, ist offen, was die Gründe für eine Amplitudenreduktion somatosensorischer mu-alpha-Oszillation nach der Applikation von mu-tACS sind, während für visuelle alpha-Oszillationen vielfach ein Steigerung der Amplitude durch tACS berichtet wurde (Helfrich, Schneider, et al., 2014; Neuling et al., 2013; Vossen et al., 2015; Zaehle et al., 2010). In den hier durchgeführten Experimenten wurde eine antiphase bilaterale Stimulation genutzt, wodurch möglicherweise kein stabiler oszillatorischer Zustand des gesamten somatosensorischen Netzwerks erreicht wird (vgl. Kutchko & Fröhlich, 2013). Können mu-alpha-Oszillationen in ihrer Amplitude erhöht werden,

wenn beide primären somatosensorischen Kortizes in Phase stimuliert werden, durch z.B. die Nutzung einer dritten Stimulationselektrode (Lustenberger et al., 2015)?

Daneben könnten auch subtilere Veränderungen der Elektrodenmontage zu einer Optimierung des Stromflusses führen. Wie schon die genutzte Individualisierung der Stimulationsfrequenz, könnte eine individualisierte Positionierung der Elektroden helfen, den Stromfluss für die zu modulierende Zielregion zu optimieren. Gerade die Modellierung des applizierten Stromflusses könnte Stimulationseffekte vergrößern, womöglich spezifizieren, validieren und Vergleiche zwischen den Profilen der simulierten Feldstärken und z.B. den gefundenen räumlichen Konnektivitätsveränderungen erlauben (Bikson & Rahman, 2013; Datta, Baker, Bikson & Fridriksson, 2011; Neuling, Wagner, et al., 2012; Opitz, Paulus, Will, Antunes & Thielscher, 2015; Wagner et al., 2014).

Auch mit der hier genutzten Hirnstimulation zur Modulierung neuronaler mu-alpha-Oszillationen konnte der Einfluss dieser Oszillationen auf die Informationsverarbeitung im somatosensorischen Kortex nicht hinreichend geklärt werden. Gerade der Einfluss der Amplitude somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen scheint noch offen. Eine mögliche modulierende Größe stellt der experimentelle Kontext dar. Auf Basis neuronaler Netzwerkmodelle konnten beispielsweise unterschiedliche Zusammenhangsmuster zwischen der mu-alpha-Amplitude und der Wahrnehmung modelliert werden, die möglicherweise durch kontextuelle Effekte, wie der top-down-Aktivität in Form von Aufmerksamkeitsprozessen beeinflusst werden können (Lundqvist et al., 2013). Entsprechend könnten systematische experimentelle Veränderungen z.B. der Aufmerksamkeit bei gleichzeitiger Messung des Zusammenhangs zwischen der Wahrnehmung somatosensorischer Reize und der mu-alpha-Amplitude spezifischere Aussagen zum Einfluss somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen auf die Informationsverarbeitung erlauben.

In den hier vorgestellten Experimenten konnte gezeigt werden, dass somatosensorische Funktionen bei gesunden Probanden über eine Interaktion mit somatosensorischen Oszillationen durch tACS moduliert werden können. Gleichzeitig gibt es Evidenz für veränderte Oszillationsmuster bei pathologischen Veränderungen (Hammond, Bergman & Brown, 2007; Mallet et al., 2008; Schnitzler & Gross, 2005; Uhlhaas & Singer, 2006). Vor diesem Hintergrund bietet tACS die Möglichkeit auch rehabilitativ und therapeutisch eingesetzt zu werden. Auch wenn es erste Studien zur klinischen Nutzung von tACS gibt (Abd Hamid, Gall, Speck, Antal & Sabel, 2015; Angelakis et al., 2012; Antal & Paulus, 2013; Brittain et al., 2013; Fedorov et al., 2010; Hess, 2013; Klimke, Nitsche, Maurer & Voss, in press; Mehta et al., 2014; Schmidt et al., 2013; Vanneste, Walsh, Van De Heyning & De Ridder, 2013), bedarf es hier weiterer Forschung, gerade, um die Effekte und Mechanismen von tACS bei pathologisch veränderten Oszillationen systematisch zu untersuchen.

7.4 Fazit

Im Fokus dieser Dissertation standen die Fragen: Können Funktionen des somatosensorischen Systems durch transkranielle Wechselstromstimulation im alpha-Band moduliert werden und welche Aussagen lassen sich daraus über die Rolle neuronaler mu-alpha-Oszillationen für die Informationsverarbeitung im somatosensorischen System treffen?

Die Ergebnisse dieser Studie belegen eine mögliche Nutzung von tACS für die Modulationen somatosensorischer Funktionen. Bisher fehlte eine systematische Untersuchung möglicher Stimulationseffekte in der Somatosensorik. In dieser Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass die Applikation von mu-tACS somatosensorische Funktionen auf unterschiedlichen Ebenen (somatosensorische Wahrnehmung, Ruheaktivität gemessen mit dem EEG, Netzwerkaktivität gemessen mit dem fMRT), in unterschiedlichen experimentellen Kontexten und auf unterschiedlichen zeitlichen Skalen (phasisch und tonisch während der Stimulation und tonisch nach der Stimulation) beeinflussen kann. Die Befunde erweitern damit simulationsbasierte, und tier- und humanexperimentelle Studien zur transkraniellen Applikation einer Wechselstromstimulation.

Diese hier berichteten Ergebnisse legen zudem eine Interaktion zwischen intrinsischen neuronalen mu-alpha-Oszillationen und den extern applizierten Oszillationen als Wirkmechanismus von tACS nahe. Zu vermuten ist allerdings, dass es Unterschiede zwischen Wirkmechanismen der Stimulation für online und offline Effekte gibt. *Während* der Stimulation scheint eine Synchronisierung neuronaler Oszillationen als effektiver Mechanismus wahrscheinlich. Effekte, die *nach* der Stimulation gemessen werden konnten, beruhen hingegen eher auf neuroplastischen Veränderungen der stimulierten Neuronenpopulationen.

Gleichzeitig konnte die suppressive Rolle neuronaler alpha-Oszillationen für die Somatosensorik bekräftigt werden. Über die Experimente hinweg fanden sich Signaturen supprimierter Informationsverarbeitung bei der aktiven und aufgaben-unabhängigen Modulation somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen durch mu-tACS. Dies deckt sich mit tier- und humanexperimenteller Forschung. Somatosensorische mu-alpha-Oszillationen scheinen einen aktiven Mechanismus neuronaler Suppression zu repräsentieren, der die Informationsverarbeitung insbesondere phasisch supprimiert. Der supprimierende Einfluss der mu-alpha-Amplitude scheint jedoch abhängig vom experimentellen Kontext, wie etwa Aufmerksamkeits- oder Aufgabenanforderungen und war in einer Ruhemessung durch eine reduzierte funktionelle Konnektivität des somatosensorischen Kortex nachweisbar, fehlte jedoch in einer somatosensorischen Detektionsaufgabe. Zudem scheinen mu-alpha Oszillationen den Informationsfluss sowohl von frühen Eingangsarealen als auch hin zu Ausgangsarealen und damit auf unterschiedlichen Ebenen zu modulieren.

Zusammenfassend wurde hier erstmals eine systematische Modulation somatosensorischer Funktionen durch die Applikation von tACS gezeigt. Diese Ergebnisse

bestätigen den möglichen Nutzen dieser Methode zur aktiven Modulation somatosensorischer Funktionen als methodischer Zugang in der Grundlagenforschung, aber auch für z.B. für therapeutische und rehabilitative Zwecke.

Literaturverzeichnis

- Abd Hamid, A. I., Gall, C., Speck, O., Antal, A., & Sabel, B. A. (2015). Effects of alternating current stimulation on the healthy and diseased brain. *Frontiers in Neuroscience*, *9*. doi:10.3389/fnins.2015.00391
- Abraham, W. C. (2008). Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity. *Nature Reviews Neuroscience*, *9*(5), 387–387. doi:10.1038/nrn2356
- Ai, L., & Ro, T. (2014). The phase of prestimulus alpha oscillations affects tactile perception. *J Neurophysiol*, *111*(6), 1300–7. doi:10.1152/jn.00125.2013
- Alagapan, S., Schmidt, S. L., Lefebvre, J., Hadar, E., Shin, H. W., & Fröhlich, F. (2016). Modulation of Cortical Oscillations by Low-Frequency Direct Cortical Stimulation Is State-Dependent. *PLOS Biol*, *14*(3), e1002424. doi:10.1371/journal.pbio.1002424
- van Albada, S. J., & Robinson, P. A. (2007). Transformation of arbitrary distributions to the normal distribution with application to EEG test–retest reliability. *Journal of Neuroscience Methods*, *161*(2), 205–211. doi:10.1016/j.jneumeth.2006.11.004
- Ali, M. M., Sellers, K. K., & Fröhlich, F. (2013). Transcranial alternating current stimulation modulates large-scale cortical network activity by network resonance. *J Neurosci*, *33*(27), 11262–75. doi:10.1523/JNEUROSCI.5867-12.2013
- Angelakis, E., Liouta, E., Andreadis, N., Leonardos, A., Ktonas, P., Stavrinou, L. C. et al. (2012). Transcranial alternating current stimulation reduces symptoms in intractable idiopathic cervical dystonia: A case study. *Neuroscience Letters*, *533*(0), 39–43. doi:10.1016/j.neulet.2012.11.007
- Antal, A., Boros, K., Poreisz, C., Chaieb, L., Terney, D., & Paulus, W. (2008). Comparatively weak after-effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cortical excitability in humans. *Brain Stimul*, *1*(2), 97–105. doi:10.1016/j.brs.2007.10.001
- Antal, A., & Herrmann, C. S. (2016). Transcranial Alternating Current and Random Noise Stimulation: Possible Mechanisms, Transcranial Alternating Current and Random Noise Stimulation: Possible Mechanisms. *Neural Plasticity, Neural Plasticity*, *2016*, *2016*, e3616807. doi:10.1155/2016/3616807, 10.1155/2016/3616807
- Antal, A., & Paulus, W. (2013). Transcranial alternating current stimulation (tACS). *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*. doi:10.3389/fnhum.2013.00317
- Auksztulewicz, R., & Blankenburg, F. (2013). Subjective rating of weak tactile stimuli is parametrically encoded in event-related potentials. *J Neurosci*, *33*(29), 11878–87. doi:10.1523/JNEUROSCI.4243-12.2013
- Avants, B. B., Tustison, N. J., Song, G., Cook, P. A., Klein, A., & Gee, J. C. (2011). A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *NeuroImage*, *54*(3), 2033–2044. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.09.025
- Avants, B. B., Tustison, N. J., Wu, J., Cook, P. A., & Gee, J. C. (2011). An open source multivariate framework for n-tissue segmentation with evaluation on public data. *Neuroinformatics*, *9*(4), 381–400. doi:10.1007/s12021-011-9109-y
- Bäckström, C. T., McNeilly, A. S., Leask, R. M., & Baird, D. T. (1982). Pulsatile Secretion of Lh, Fsh, Prolactin, Oestradiol and Progesterone During the Human Menstrual Cycle. *Clinical Endocrinology*, *17*(1), 29–42. doi:10.1111/j.1365-2265.1982.tb02631.x
- Banerjee, S., Snyder, A. C., Molholm, S., & Foxe, J. J. (2011). Oscillatory alpha-band mechanisms and the deployment of spatial attention to anticipated auditory and visual target locations: supramodal or sensory-specific control mechanisms? *J Neurosci*, *31*(27), 9923–32. doi:10.1523/JNEUROSCI.4660-10.2011

- Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M.-F., & 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. doi:10.1113/jphysiol.2012.249730
- Bauer, M., Kennett, S., & Driver, J. (2012). Attentional selection of location and modality in vision and touch modulates low-frequency activity in associated sensory cortices. *Journal of Neurophysiology*, *107*(9), 2342–2351. doi:10.1152/jn.00973.2011
- Baumgarten, T. J., Schnitzler, A., & Lange, J. (2014). Prestimulus Alpha Power Influences Tactile Temporal Perceptual Discrimination and Confidence in Decisions. *Cerebral Cortex*, bhu247. doi:10.1093/cercor/bhu247
- Baumgarten, T. J., Schnitzler, A., & Lange, J. (2015). Beta oscillations define discrete perceptual cycles in the somatosensory domain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *112*(39), 12187–12192. doi:10.1073/pnas.1501438112
- Bawin, S. M., Sheppard, A. R., Mahoney, M. D., & Adey, W. R. (1984). Influences of sinusoidal electric fields on excitability in the rat hippocampal slice. *Brain Res*, *323*(2), 227–37. doi:10.1016/0006-8993(84)90293-2
- Becker, R., Reinacher, M., Freyer, F., Villringer, A., & Ritter, P. (2011). How Ongoing Neuronal Oscillations Account for Evoked fMRI Variability. *The Journal of Neuroscience*, *31*(30), 11016–11027. doi:10.1523/jneurosci.0210-11.2011
- Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, *87*(1), 527–570. doi:10.1007/bf01797193
- Bikson, M., Datta, A., & Elwassif, M. (2009). Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *120*(6), 1033–1034. doi:10.1016/j.clinph.2009.03.018
- Bikson, M., & Rahman, A. (2013). Origins of specificity during tDCS: anatomical, activity-selective, and input-bias mechanisms. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*, 688. doi:10.3389/fnhum.2013.00688
- Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, *34*(4), 537–541. doi:10.1002/mrm.1910340409
- Blankenburg, F., Ruff, C. C., Bestmann, S., Bjoertomt, O., Eshel, N., Josephs, O. et al. (2008). Interhemispheric Effect of Parietal TMS on Somatosensory Response Confirmed Directly with Concurrent TMS–fMRI. *The Journal of Neuroscience*, *28*(49), 13202–13208. doi:10.1523/jneurosci.3043-08.2008
- Blatow, M., Nennig, E., Durst, A., Sartor, K., & Stippich, C. (2007). fMRI reflects functional connectivity of human somatosensory cortex. *NeuroImage*, *37*(3), 927–936. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.05.038
- Bleyenheuft, Y., & Thonnard, J. (2009). Development of touch. *Scholarpedia*, *4*(11), 7958. doi:10.4249/scholarpedia.7958
- Bollimunta, A., Chen, Y., Schroeder, C. E., & Ding, M. (2008). Neuronal mechanisms of cortical alpha oscillations in awake-behaving macaques. *J Neurosci*, *28*(40), 9976–88. doi:10.1523/JNEUROSCI.2699-08.2008
- Bollimunta, A., Mo, J., Schroeder, C. E., & Ding, M. (2011). Neuronal mechanisms and attentional modulation of corticothalamic alpha oscillations. *J Neurosci*, *31*(13), 4935–43. doi:10.1523/JNEUROSCI.5580-10.2011
- Boven, R. W. V., Hamilton, R. H., Kauffman, T., Keenan, J. P., & Pascual-Leone, A. (2000). Tactile spatial resolution in blind Braille readers. *Neurology*, *54*(12), 2230–2236. doi:10.1212/WNL.54.12.2230

- Brittain, J. S., Probert-Smith, P., Aziz, T. Z., & Brown, P. (2013). Tremor suppression by rhythmic transcranial current stimulation. *Curr Biol*, 23(5), 436–40. doi:10.1016/j.cub.2013.01.068
- Broyd, S. J., Demanuele, C., Debener, S., Helps, S. K., James, C. J., & Sonuga-Barke, E. J. S. (2009). Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(3), 279–296. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.09.002
- Buckner, R. L. (1998). Event-related fMRI and the hemodynamic response. *Human Brain Mapping*, 6(5–6), 373–377. doi:10.1002/(SICI)1097-0193(1998)6:5/6<373::AID-HBM8>3.0.CO;2-P
- Buckner, R. L., Sepulcre, J., Talukdar, T., Krienen, F. M., Liu, H., Hedden, T. et al. (2009). Cortical Hubs Revealed by Intrinsic Functional Connectivity: Mapping, Assessment of Stability, and Relation to Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 29(6), 1860–1873. doi:10.1523/JNEUROSCI.5062-08.2009
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(3), 186–198. doi:10.1038/nrn2575
- Buonomano, D. V., & Merzenich, M. M. (1998). CORTICAL PLASTICITY: From Synapses to Maps. *Annual Review of Neuroscience*, 21(1), 149–186. doi:10.1146/annurev.neuro.21.1.149
- Busch, N. A., Dubois, J., & VanRullen, R. (2009). The phase of ongoing EEG oscillations predicts visual perception. *J Neurosci*, 29(24), 7869–76. doi:10.1523/JNEUROSCI.0113-09.2009
- Busch, N. A., & Herrmann, C. S. (2003). Object-load and feature-load modulate EEG in a short-term memory task. *Neuroreport*, 14(13), 1721–1724. doi:10.1097/01.wnr.0000087727.58565.1b
- Buzsáki, G. (2006). *Rhythms of the brain*. Oxford ; New York: Oxford University Press.
- Buzsáki, G., Anastassiou, C. A., & Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat Rev Neurosci*, 13(6), 407–420.
- Buzsáki, G., & Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, 304(5679), 1926–9. doi:10.1126/science.1099745
- Cabral-Calderin, Y., Schmidt-Samoa, C., & Wilke, M. (2015). Rhythmic Gamma Stimulation Affects Bistable Perception. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 27(7), 1298–1307. doi:10.1162/jocn_a_00781
- Caporale, N., & Dan, Y. (2008). Spike Timing–Dependent Plasticity: A Hebbian Learning Rule. *Annual Review of Neuroscience*, 31(1), 25–46. doi:10.1146/annurev.neuro.31.060407.125639
- Cappon, D., D'Ostilio, K., Garraux, G., Rothwell, J., & Bisiacchi, P. (in press). Effects of 10 Hz and 20 Hz Transcranial Alternating Current Stimulation on Automatic Motor Control. *Brain Stimulation*, (in press). doi:10.1016/j.brs.2016.01.001
- Carey, L. M. (1995). Somatosensory Loss after Stroke. *Critical Reviews in Physical and Rehabilitation Medicine*, 7(1), 51–91. doi:10.1615/CritRevPhysRehabilMed.v7.i1.40
- Carrasco, M. (2011). Visual attention: The past 25 years. *Vision Research*, 51(13), 1484–1525. doi:10.1016/j.visres.2011.04.012
- Chatrian, G. E., Petersen, M. C., & Lazarte, J. A. (1959). The blocking of the rolandic wicket rhythm and some central changes related to movement. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 11(3), 497–510. doi:10.1016/0013-4694(59)90048-3

- Chaumon, M., & Busch, N. (2014). Prestimulus Neural Oscillations Inhibit Visual Perception via Modulation of Response Gain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1–17. doi:10.1162/jocn_a_00653
- Coan, J. A., & Allen, J. J. B. (2003). Frontal EEG asymmetry and the behavioral activation and inhibition systems. *Psychophysiology*, 40(1), 106–114. doi:10.1111/1469-8986.00011
- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The Reorienting System of the Human Brain: From Environment to Theory of Mind. *Neuron*, 58(3), 306–324. doi:10.1016/j.neuron.2008.04.017
- Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Carew, J. D., Turski, P. A., Moritz, C. H. et al. (2001). Frequencies Contributing to Functional Connectivity in the Cerebral Cortex in “Resting-state” Data. *American Journal of Neuroradiology*, 22(7), 1326–1333.
- Cornsweet, T. N. (1962). The Staircase-Method in Psychophysics. *The American Journal of Psychology*, 75(3), 485–491. doi:10.2307/1419876
- Cox, R. W. (1996). AFNI: Software for Analysis and Visualization of Functional Magnetic Resonance Neuroimages. *Computers and Biomedical Research*, 29(3), 162–173. doi:10.1006/cbmr.1996.0014
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M. et al. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(37), 13848–13853. doi:10.1073/pnas.0601417103
- Dan, Y., & Poo, M. M. (2006). Spike timing-dependent plasticity: from synapse to perception. *Physiol Rev*, 86(3), 1033–48. doi:10.1152/physrev.00030.2005
- Daniel, R. S. (1967). Alpha and theta EEG in vigilance. *Perceptual and Motor Skills*, 25(3), 697–703. doi:10.2466/pms.1967.25.3.697
- Datta, A., Baker, J. M., Bikson, M., & Fridriksson, J. (2011). Individualized model predicts brain current flow during transcranial direct-current stimulation treatment in responsive stroke patient. *Brain stimulation*, 4(3), 169–174. doi:10.1016/j.brs.2010.11.001
- Davison, A. C., & Hinkley, D. V. (1997). *Bootstrap methods and their application*. Cambridge ; Cambridge University Press. <http://dx.doi.org/10.1017/CBO9780511802843>
- Day, S. J., & Altman, D. G. (2000). Blinding in clinical trials and other studies. *BMJ*, 321(7259), 504. doi:10.1136/bmj.321.7259.504
- Deans, J. K., Powell, A. D., & Jefferys, J. G. (2007). Sensitivity of coherent oscillations in rat hippocampus to AC electric fields. *J Physiol*, 583(2), 555–65. doi:10.1113/jphysiol.2007.137711
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods*, 134(1), 9–21. doi:10.1016/j.jneumeth.2003.10.009
- Derksen, H. E., & Verveen, A. A. (1966). Fluctuations of Resting Neural Membrane Potential. *Science*, 151(3716), 1388–1389. doi:10.1126/science.151.3716.1388
- Deuschl, G., Raethjen, J., Lindemann, M., & Krack, P. (2001). The pathophysiology of tremor. *Muscle & Nerve*, 24(6), 716–735.
- van Dijk, H., Schoffelen, J.-M., Oostenveld, R., & Jensen, O. (2008). Prestimulus Oscillatory Activity in the Alpha Band Predicts Visual Discrimination Ability. *J. Neurosci.*, 28(8), 1816–1823. doi:10.1523/jneurosci.1853-07.2008
- Dijk, K. R. A. V., Hedden, T., Venkataraman, A., Evans, K. C., Lazar, S. W., & Buckner, R. L. (2010). Intrinsic Functional Connectivity As a Tool For Human Connectomics: Theory, Properties, and Optimization. *Journal of Neurophysiology*, 103(1), 297–321. doi:10.1152/jn.00783.2009

- Dugué, L., Marque, P., & VanRullen, R. (2011). The Phase of Ongoing Oscillations Mediates the Causal Relation between Brain Excitation and Visual Perception. *The Journal of Neuroscience*, 31(33), 11889–11893. doi:10.1523/jneurosci.1161-11.2011
- Dunn, W., Griffith, J. W., Sabata, D., Morrison, M. T., MacDermid, J. C., Darragh, A. et al. (2015). Measuring Change in Somatosensation Across the Lifespan. *The American Journal of Occupational Therapy*, 69(3), 6903290020p1-6903290020p9. doi:10.5014/ajot.2015.014845
- van Ede, F., de Lange, F., Jensen, O., & Maris, E. (2011). Orienting attention to an upcoming tactile event involves a spatially and temporally specific modulation of sensorimotor alpha- and beta-band oscillations. *J Neurosci*, 31(6), 2016–24. doi:10.1523/JNEUROSCI.5630-10.2011
- Eickhoff, S. B., Stephan, K. E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G. R., Amunts, K. et al. (2005). A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *NeuroImage*, 25(4), 1325–1335. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.12.034
- Engel, A. K., Fries, P., & Singer, W. (2001). Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci*, 2(10), 704–16. doi:10.1038/35094565
- Ergenoglu, T., Demiralp, T., Bayraktaroglu, Z., Ergen, M., Beydagi, H., & Uresin, Y. (2004). Alpha rhythm of the EEG modulates visual detection performance in humans. *Cognitive Brain Research*, 20(3), 376–383. doi:10.1016/j.cogbrainres.2004.03.009
- Evans, A. C., Collins, D. L., Mills, S. R., Brown, E. D., Kelly, R. L., & Peters, T. M. (1993). 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 1993., 1993 IEEE Conference Record*. (S. 1813–1817 Bd.3). Gehalten auf der Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 1993., 1993 IEEE Conference Record. doi:10.1109/NSSMIC.1993.373602
- Fatt, P., & Katz, B. (1952). Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings. *The Journal of Physiology*, 117(1), 109–128.
- Fedorov, A., Chibisova, Y., Szymaszek, A., Alexandrov, M., Gall, C., & Sabel, B. A. (2010). Noninvasive alternating current stimulation induces recovery from stroke. *Restor Neurol Neurosci*, 28(6), 825–833.
- Feinberg, D. A., Moeller, S., Smith, S. M., Auerbach, E., Ramanna, S., Glasser, M. F. et al. (2010). Multiplexed Echo Planar Imaging for Sub-Second Whole Brain fMRI and Fast Diffusion Imaging. *PLoS ONE*, 5(12). doi:10.1371/journal.pone.0015710
- Feldman, D. E. (2012). The Spike-Timing Dependence of Plasticity. *Neuron*, 75(4), 556–571. doi:10.1016/j.neuron.2012.08.001
- Feurra, M., Bianco, G., Santarnecchi, E., Del Testa, M., Rossi, A., & Rossi, S. (2011). Frequency-dependent tuning of the human motor system induced by transcranial oscillatory potentials. *J Neurosci*, 31(34), 12165–70. doi:10.1523/JNEUROSCI.0978-11.2011
- Feurra, M., Galli, G., & Rossi, S. (2012). Transcranial alternating current stimulation affects decision making. *Front Syst Neurosci*, 6, 39. doi:10.3389/fnsys.2012.00039
- Feurra, M., Pasqualetti, P., Bianco, G., Santarnecchi, E., Rossi, A., & Rossi, S. (2013). State-Dependent Effects of Transcranial Oscillatory Currents on the Motor System: What You Think Matters. *The Journal of Neuroscience*, 33(44), 17483–17489. doi:10.1523/jneurosci.1414-13.2013
- Feurra, M., Paulus, W., Walsh, V., & Kanai, R. (2011). Frequency specific modulation of human somatosensory cortex. *Front Psychol*, 2, 13. doi:10.3389/fpsyg.2011.00013
- Forman, S. D., Cohen, J. D., Fitzgerald, M., Eddy, W. F., Mintun, M. A., & Noll, D. C. (1995). Improved Assessment of Significant Activation in Functional Magnetic Resonance

- Imaging (fMRI): Use of a Cluster-Size Threshold. *Magnetic Resonance in Medicine*, 33(5), 636–647. doi:10.1002/mrm.1910330508
- Fox, M. D., Corbetta, M., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., & Raichle, M. E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(26), 10046–10051. doi:10.1073/pnas.0604187103
- Fox, M. D., & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(9), 700–711. doi:10.1038/nrn2201
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Essen, D. C. V., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(27), 9673–9678. doi:10.1073/pnas.0504136102
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., & Raichle, M. E. (2007). Intrinsic Fluctuations within Cortical Systems Account for Intertrial Variability in Human Behavior. *Neuron*, 56(1), 171–184. doi:10.1016/j.neuron.2007.08.023
- Foxe, J. J., Simpson, G. V., & Ahlfors, S. P. (1998). Parieto-occipital approximately 10 Hz activity reflects anticipatory state of visual attention mechanisms. *Neuroreport*, 9(17), 3929–3933.
- Foxe, J. J., & Snyder, A. C. (2011). The role of alpha-band brain oscillations as a sensory suppression mechanism during selective attention. *Perception Science*, 2, 154. doi:10.3389/fpsyg.2011.00154
- Francis, J. T., Gluckman, B. J., & Schiff, S. J. (2003). Sensitivity of neurons to weak electric fields. *J Neurosci*, 23(19), 7255–61.
- Frey, J. N., Mainy, N., Lachaux, J.-P., Müller, N., Bertrand, O., & Weisz, N. (2014). Selective Modulation of Auditory Cortical Alpha Activity in an Audiovisual Spatial Attention Task. *The Journal of Neuroscience*, 34(19), 6634–6639. doi:10.1523/jneurosci.4813-13.2014
- Freyer, F., Reinacher, M., Nolte, G., Dinse, H. R., & Ritter, P. (2012). Repetitive tactile stimulation changes resting-state functional connectivity ? implications for treatment of sensorimotor decline. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6. doi:10.3389/fnhum.2012.00144
- Fries, P., Nikolic, D., & Singer, W. (2007). The gamma cycle. *Trends in Neurosciences*, 30(7), 309–316. doi:10.1016/j.tins.2007.05.005
- Friston, K. J. (2011). Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connectivity*, 1(1), 13–36. doi:10.1089/brain.2011.0008
- Friston, K. J., Ashburner, J., Kiebel, S., Nichols, T., & Penny, W. D. (2007). *Statistical parametric mapping the analysis of functional brain images*. Amsterdam; Boston: Elsevier/Academic Press. <http://site.ebrary.com/id/10155854> [Stand: 15.02.2016].
- Friston, K. J., Fletcher, P., Josephs, O., Holmes, A., Rugg, M. D., & Turner, R. (1998). Event-Related fMRI: Characterizing Differential Responses. *NeuroImage*, 7(1), 30–40. doi:10.1006/nimg.1997.0306
- Friston, K. J., Rotshtein, P., Geng, J. J., Sterzer, P., & Henson, R. N. (2006). A critique of functional localisers. *NeuroImage*, 30(4), 1077–1087. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.08.012
- Fröhlich, F., & McCormick, D. A. (2010). Endogenous Electric Fields May Guide Neocortical Network Activity. *Neuron*, 67(1), 129–143.
- Fu, K.-M. G., Foxe, J. J., Murray, M. M., Higgins, B. A., Javitt, D. C., & Schroeder, C. E. (2001). Attention-dependent suppression of distracter visual input can be cross-modally cued

- as indexed by anticipatory parieto–occipital alpha-band oscillations. *Cognitive Brain Research*, 12(1), 145–152. doi:10.1016/S0926-6410(01)00034-9
- Gamboa, O. L., Antal, A., Moliadze, V., & Paulus, W. (2010). Simply longer is not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation. *Experimental Brain Research*, 204(2), 181–187. doi:10.1007/s00221-010-2293-4
- Gandiga, P. C., Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 117(4), 845–850. doi:10.1016/j.clinph.2005.12.003
- Goldman, R. I., Stern, J. M., Engel, J. J., & Cohen, M. S. (2002). Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm. *NeuroReport*, 13(18), 2487–2492.
- Goldreich, D., & Kanics, I. M. (2003). Tactile Acuity is Enhanced in Blindness. *The Journal of Neuroscience*, 23(8), 3439–3445.
- Goldreich, D., & Kanics, I. M. (2006). Performance of blind and sighted humans on a tactile grating detection task. *Perception & Psychophysics*, 68(8), 1363–1371. doi:10.3758/BF03193735
- Goodman, R. N., Rietschel, J. C., Lo, L.-C., Costanzo, M. E., & Hatfield, B. D. (2013). Stress, emotion regulation and cognitive performance: The predictive contributions of trait and state relative frontal EEG alpha asymmetry. *International Journal of Psychophysiology*, 87(2), 115–123. doi:10.1016/j.ijpsycho.2012.09.008
- Gorgolewski, K., Burns, C. D., Madison, C., Clark, D., Halchenko, Y. O., Waskom, M. L. et al. (2011). Nipype: a flexible, lightweight and extensible neuroimaging data processing framework in Python. *Frontiers in Neuroinformatics*, 5, 13. doi:10.3389/fninf.2011.00013
- Gould, I. C., Rushworth, M. F., & Nobre, A. C. (2011). Indexing the graded allocation of visuospatial attention using anticipatory alpha oscillations. *Journal of Neurophysiology*, 105(3), 1318–1326. doi:10.1152/jn.00653.2010
- Graimann, B., Huggins, J. E., Levine, S. P., & Pfurtscheller, G. (2002). Visualization of significant ERD/ERS patterns in multichannel EEG and ECoG data. *Clin Neurophysiol*, 113(1), 43–7. doi:10.1016/S1388-2457(01)00697-6
- Grefkes, C., & Fink, G. R. (2005). REVIEW: The functional organization of the intraparietal sulcus in humans and monkeys. *Journal of Anatomy*, 207(1), 3–17. doi:10.1111/j.1469-7580.2005.00426.x
- Greicius, M. D., Flores, B. H., Menon, V., Glover, G. H., Solvason, H. B., Kenna, H. et al. (2007). Resting-State Functional Connectivity in Major Depression: Abnormally Increased Contributions from Subgenual Cingulate Cortex and Thalamus (Neurocircuitry and Neuroplasticity Abnormalities in Mood and Anxiety Disorders). *Biological Psychiatry*, 62(5), 429–437. doi:10.1016/j.biopsych.2006.09.020
- Greicius, M. D., Supekar, K., Menon, V., & Dougherty, R. F. (2009). Resting-State Functional Connectivity Reflects Structural Connectivity in the Default Mode Network. *Cerebral Cortex*, 19(1), 72–78. doi:10.1093/cercor/bhn059
- Guideline thirteen: guidelines for standard electrode position nomenclature. American Electroencephalographic Society (1994). *J Clin Neurophysiol*, 11(1), 111–3.
- Guleyupoglu, B., Schestatsky, P., Edwards, D., Fregni, F., & Bikson, M. (2013). Classification of methods in transcranial Electrical Stimulation (tES) and evolving strategy from historical approaches to contemporary innovations. *Journal of Neuroscience Methods*, 219(2), 297–311. doi:10.1016/j.jneumeth.2013.07.016
- Haegens, S., Barczak, A., Musacchia, G., Lipton, M. L., Mehta, A. D., Lakatos, P. et al. (2015). Laminar Profile and Physiology of the α Rhythm in Primary Visual, Auditory, and

- Somatosensory Regions of Neocortex. *The Journal of Neuroscience*, 35(42), 14341–14352. doi:10.1523/JNEUROSCI.0600-15.2015
- Haegens, S., Cousijn, H., Wallis, G., Harrison, P. J., & Nobre, A. C. (2014). Inter- and intra-individual variability in alpha peak frequency. *NeuroImage*, 92(0), 46–55. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.01.049
- Haegens, S., Händel, B. F., & Jensen, O. (2011). Top-Down Controlled Alpha Band Activity in Somatosensory Areas Determines Behavioral Performance in a Discrimination Task. *The Journal of Neuroscience*, 31(14), 5197–5204. doi:10.1523/JNEUROSCI.5199-10.2011
- Haegens, S., Luther, L., & Jensen, O. (2012). Somatosensory anticipatory alpha activity increases to suppress distracting input. *J Cogn Neurosci*, 24(3), 677–85. doi:10.1162/jocn_a_00164
- Haegens, S., Nácher, V., Luna, R., Romo, R., & Jensen, O. (2011). α -Oscillations in the monkey sensorimotor network influence discrimination performance by rhythmical inhibition of neuronal spiking. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(48), 19377–19382. doi:10.1073/pnas.1117190108
- Haegens, S., Osipova, D., Oostenveld, R., & Jensen, O. (2010). Somatosensory working memory performance in humans depends on both engagement and disengagement of regions in a distributed network. *Human Brain Mapping*, 31(1), 26–35. doi:10.1002/hbm.20842
- Halberg, F. (1969). Chronobiology. *Annual Review of Physiology*, 31(1), 675–726. doi:10.1146/annurev.ph.31.030169.003331
- Hammond, C., Bergman, H., & Brown, P. (2007). Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments (July INMED/TINS special issue—Physiogenic and pathogenic oscillations: the beauty and the beast). *Trends in Neurosciences*, 30(7), 357–364. doi:10.1016/j.tins.2007.05.004
- Händel, B. F., Haarmeier, T., & Jensen, O. (2010). Alpha Oscillations Correlate with the Successful Inhibition of Unattended Stimuli. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(9), 2494–2502. doi:10.1162/jocn.2010.21557
- Hanslmayr, S., Aslan, A., Staudigl, T., Klimesch, W., Herrmann, C. S., & Bäuml, K.-H. (2007). Prestimulus oscillations predict visual perception performance between and within subjects. *NeuroImage*, 37(4), 1465–1473. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.07.011
- Hanslmayr, S., Volberg, G., Wimber, M., Dalal, S. S., & Greenlee, M. W. (2013). Prestimulus Oscillatory Phase at 7 Hz Gates Cortical Information Flow and Visual Perception. *Current Biology*, 23(22), 2273–2278. doi:10.1016/j.cub.2013.09.020
- Hari, R., & Salmelin, R. (1997). Human cortical oscillations: a neuromagnetic view through the skull. *Trends in Neurosciences*, 20(1), 44–49.
- Hari, R., Salmelin, R., Makela, J. P., Salenius, S., & Helle, M. (1997). Magnetoencephalographic cortical rhythms. *Int J Psychophysiol*, 26(1–3), 51–62. doi:10.1016/s0167-8760(97)00755-1
- Heeger, D. J., & Ress, D. (2002). What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nature Reviews Neuroscience*, 3(2), 142–151. doi:10.1038/nrn730
- Helfrich, R. F., Knepper, H., Nolte, G., Strüber, D., Rach, S., Herrmann, C. S. et al. (2014). Selective Modulation of Interhemispheric Functional Connectivity by HD-tACS Shapes Perception. *PLoS Biol*, 12(12), e1002031. doi:10.1371/journal.pbio.1002031
- Helfrich, R. F., Schneider, T. R., Rach, S., Trautmann-Lengsfeld, S. A., Engel, A. K., & Herrmann, C. S. (2014). Entrainment of brain oscillations by transcranial alternating current stimulation. *Curr Biol*, 24(3), 333–9. doi:10.1016/j.cub.2013.12.041

- Henry, M. J., Herrmann, B., & Obleser, J. (2014). Entrained neural oscillations in multiple frequency bands comodulate behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(41), 14935–14940. doi:10.1073/pnas.1408741111
- Herrmann, B., Henry, M. J., Grigutsch, M., & Obleser, J. (2013). Oscillatory Phase Dynamics in Neural Entrainment Underpin Illusory Percepts of Time. *The Journal of Neuroscience*, *33*(40), 15799–15809. doi:10.1523/jneurosci.1434-13.2013
- Herrmann, C. S., Rach, S., Neuling, T., & Struber, D. (2013). Transcranial alternating current stimulation: a review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes. *Front Hum Neurosci*, *7*, 279. doi:10.3389/fnhum.2013.00279
- Hess, C. W. (2013). Modulation of Cortical-subcortical Networks in Parkinson's Disease by Applied Field Effects. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*. doi:10.3389/fnhum.2013.00565
- Hesterberg, T., Moore, D. S., Monaghan, S., Clipson, A., Epstein, R., & Craig, B. A. (2007). Bootstrap Methods and Permutation Tests. *Introduction to the Practice of Statistics* (6th Edition.). New York: W. H. Freeman.
- van den Heuvel, M. P., & Hulshoff Pol, H. E. (2010). Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, *20*(8), 519–534. doi:10.1016/j.euroneuro.2010.03.008
- Hillson, R. M., Hockaday, T. D., & Newton, D. J. (1984). Hyperglycaemia is one correlate of deterioration in vibration sense during the 5 years after diagnosis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, *26*(2), 122–126.
- Hoge, R. D., Atkinson, J., Gill, B., Crelier, G. R., Marrett, S., & Pike, G. B. (1999). Investigation of BOLD signal dependence on cerebral blood flow and oxygen consumption: The deoxyhemoglobin dilution model. *Magnetic Resonance in Medicine*, *42*(5), 849–863. doi:10.1002/(SICI)1522-2594(199911)42:5<849::AID-MRM4>3.0.CO;2-Z
- Honey, C. J., Kötter, R., Breakspear, M., & Sporns, O. (2007). Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(24), 10240–10245. doi:10.1073/pnas.0701519104
- Horwitz, B. (2003). The elusive concept of brain connectivity. *NeuroImage*, *19*(2), 466–470. doi:10.1016/S1053-8119(03)00112-5
- Huntenburg, J. (2015). *Neuroanatomy and connectivity pipelines*. https://github.com/NeuroanatomyAndConnectivity/pipelines/tree/master/src/lsc_lemon
- Hutcheon, B., & Yarom, Y. (2000). Resonance, oscillation and the intrinsic frequency preferences of neurons. *Trends Neurosci*, *23*(5), 216–22. doi:10.1016/s0166-2236(00)01547-2
- Jack, C. R., Bernstein, M. A., Fox, N. C., Thompson, P., Alexander, G., Harvey, D. et al. (2008). The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): MRI Methods. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*, *27*(4), 685–691. doi:10.1002/jmri.21049
- Jaegle, A., & Ro, T. (2013). Direct Control of Visual Perception with Phase-specific Modulation of Posterior Parietal Cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *26*(2), 422–432. doi:10.1162/jocn_a_00494
- Jaušovec, N., Jaušovec, K., & Pahor, A. (2014). The influence of theta transcranial alternating current stimulation (tACS) on working memory storage and processing functions. *Acta Psychologica*, *146*, 1–6. doi:10.1016/j.actpsy.2013.11.011
- Jefferys, J. G. (1981). Influence of electric fields on the excitability of granule cells in guinea-pig hippocampal slices. *The Journal of Physiology*, *319*(1), 143–152. doi:10.1113/jphysiol.1981.sp013897

- Jefferys, J. G. R., Deans, J., Bikson, M., & Fox, J. (2003). Effects of weak electric fields on the activity of neurons and neuronal networks. *Radiation Protection Dosimetry*, *106*(4), 321–323.
- Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., & Smith, S. M. (2012). FSL (20 YEARS OF fMRI/20 YEARS OF fMRI). *NeuroImage*, *62*(2), 782–790. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.09.015
- Jensen, O., Gelfand, J., Kounios, J., & Lisman, J. E. (2002). Oscillations in the Alpha Band (9–12 Hz) Increase with Memory Load during Retention in a Short-term Memory Task. *Cerebral Cortex*, *12*(8), 877–882. doi:10.1093/cercor/12.8.877
- Jensen, O., & Mazaheri, A. (2010). Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition. *Frontiers in Human Neuroscience*, *5*, 12. doi:10.3389/fnhum.2010.00186
- Johnson, J. S., Sutterer, D. W., Acheson, D. J., Lewis-Peacock, J. A., & Postle, B. R. (2011). Increased alpha-band power during the retention of shapes and shape-location associations in visual short-term memory. *Frontiers in Psychology*, *2*. doi:10.3389/fpsyg.2011.00128
- Jokisch, D., & Jensen, O. (2007). Modulation of Gamma and Alpha Activity during a Working Memory Task Engaging the Dorsal or Ventral Stream. *The Journal of Neuroscience*, *27*(12), 3244–3251. doi:10.1523/JNEUROSCI.5399-06.2007
- Jones, S. R., Kerr, C. E., Wan, Q., Pritchett, D. L., Hamalainen, M., & Moore, C. I. (2010). Cued spatial attention drives functionally relevant modulation of the mu rhythm in primary somatosensory cortex. *J Neurosci*, *30*(41), 13760–5. doi:10.1523/JNEUROSCI.2969-10.2010
- Josephs, O., Turner, R., & Friston, K. (1997). Event-related fMRI. *Human Brain Mapping*, *5*(4), 243–248. doi:10.1002/(SICI)1097-0193(1997)5:4<243::AID-HBM7>3.0.CO;2-3
- Joundi, R. A., Jenkinson, N., Brittain, J. S., Aziz, T. Z., & Brown, P. (2012). Driving oscillatory activity in the human cortex enhances motor performance. *Curr Biol*, *22*(5), 403–7. doi:10.1016/j.cub.2012.01.024
- Kaiser, J., Heidegger, T., Wibral, M., Altmann, C. F., & Lutzenberger, W. (2007). Alpha synchronization during auditory spatial short-term memory. *Neuroreport*, *18*(11), 1129–1132. doi:10.1097/WNR.0b013e32821c553b
- Kanai, R., Chaieb, L., Antal, A., Walsh, V., & Paulus, W. (2008). Frequency-dependent electrical stimulation of the visual cortex. *Curr Biol*, *18*(23), 1839–43. doi:10.1016/j.cub.2008.10.027
- Kanai, R., Paulus, W., & Walsh, V. (2010). Transcranial alternating current stimulation (tACS) modulates cortical excitability as assessed by TMS-induced phosphene thresholds. *Clinical Neurophysiology*, *121*(9), 1551–1554. doi:10.1016/j.clinph.2010.03.022
- Kandel, E. R. (Hrsg.) (2013). *Principles of neural science* (5th ed.). New York: McGraw-Hill.
- Kar, K., & Krekelberg, B. (2014). Transcranial Alternating Current Stimulation Attenuates Visual Motion Adaptation. *The Journal of Neuroscience*, *34*(21), 7334–7340. doi:10.1523/jneurosci.5248-13.2014
- Karabanov, A., Ziemann, U., Hamada, M., George, M. S., Quartarone, A., Classen, J. et al. (2015). Consensus Paper: Probing Homeostatic Plasticity of Human Cortex With Non-invasive Transcranial Brain Stimulation. *Brain Stimulation*, *8*(3), 442–454. doi:10.1016/j.brs.2015.01.404
- Kasten, F. H., Dowsett, J., & Herrmann, C. S. (2016). Sustained Aftereffect of α -tACS Lasts Up to 70 min after Stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, *245*. doi:10.3389/fnhum.2016.00245

- Kelly, A. M. C., Uddin, L. Q., Biswal, B. B., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2008). Competition between functional brain networks mediates behavioral variability. *NeuroImage*, 39(1), 527–537. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.08.008
- Kelly, S. P., Gomez-Ramirez, M., & Foxe, J. J. (2009). The strength of anticipatory spatial biasing predicts target discrimination at attended locations: a high-density EEG study. *European Journal of Neuroscience*, 30(11), 2224–2234. doi:10.1111/j.1460-9568.2009.06980.x
- Kelly, S. P., Lalor, E. C., Reilly, R. B., & Foxe, J. J. (2006). Increases in Alpha Oscillatory Power Reflect an Active Retinotopic Mechanism for Distracter Suppression During Sustained Visuospatial Attention. *Journal of Neurophysiology*, 95(6), 3844–3851. doi:10.1152/jn.01234.2005
- Klein, S. (2001). Measuring, estimating, and understanding the psychometric function: A commentary. *Perception & Psychophysics*, 63(8), 1421–1455. doi:10.3758/BF03194552
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research Reviews*, 29(2–3), 169–195. doi:10.1016/S0165-0173(98)00056-3
- Klimesch, W., Sauseng, P., & Hanslmayr, S. (2007). EEG alpha oscillations: The inhibition-timing hypothesis. *Brain Research Reviews*, 53(1), 63–88. doi:10.1016/j.brainresrev.2006.06.003
- Klimke, A., Nitsche, M. A., Maurer, K., & Voss, U. (in press). Case Report: Successful Treatment of Therapy-Resistant OCD with Application of Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS). *Brain Stimulation*, (in press). doi:10.1016/j.brs.2016.03.005
- Kobayashi, M., & Pascual-Leone, A. (2003). Transcranial magnetic stimulation in neurology. *The Lancet Neurology*, 2(3), 145–156. doi:10.1016/S1474-4422(03)00321-1
- Konczak, J., Sciutti, A., Avanzino, L., Squeri, V., Gori, M., Masia, L. et al. (2012). Parkinson's disease accelerates age-related decline in haptic perception by altering somatosensory integration. *Brain*, 135(11), 3371–3379. doi:10.1093/brain/aws265
- Konrad, K., & Eickhoff, S. B. (2010). Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping*, 31(6), 904–916. doi:10.1002/hbm.21058
- Krause, B., & Cohen Kadosh, R. (2014). Not all brains are created equal: the relevance of individual differences in responsiveness to transcranial electrical stimulation. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8, 25. doi:10.3389/fnsys.2014.00025
- Krause, V., Wach, C., Suedmeyer, M., Ferrea, S., Schnitzler, A., & Pollok, B. (2014). Cortico-muscular coupling and motor performance are modulated by 20 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) in Parkinson's disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. doi:10.3389/fnhum.2013.00928
- Kucyi, A., Hove, M. J., Esterman, M., Hutchison, R. M., & Valera, E. M. (2016). Dynamic Brain Network Correlates of Spontaneous Fluctuations in Attention. *Cerebral Cortex*, bhw029. doi:10.1093/cercor/bhw029
- Kuhlman, W. N. (1978). Functional topography of the human mu rhythm. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 44(1), 83–93. doi:10.1016/0013-4694(78)90107-4
- Kutchko, K. M., & Fröhlich, F. (2013). Emergence of Metastable State Dynamics in Interconnected Cortical Networks with Propagation Delays. *PLoS Comput Biol*, 9(10), e1003304. doi:10.1371/journal.pcbi.1003304

- Laboratory for Computational Neuroimaging. (2013). *Freesurfer image analysis suite*. <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>
- Laczó, B., Antal, A., Niebergall, R., Treue, S., & Paulus, W. (2012). Transcranial alternating stimulation in a high gamma frequency range applied over V1 improves contrast perception but does not modulate spatial attention. *Brain Stimulation*, 5(4), 484–491. doi:10.1016/j.brs.2011.08.008
- Lagopoulos, J., & Degabriele, R. (2008). Feeling the heat: the electrode–skin interface during DCS. *Acta Neuropsychiatrica*, 20(2), 98–100. doi:10.1111/j.1601-5215.2008.00274.x
- Lange, J., Halacz, J., van Dijk, H., Kahlbrock, N., & Schnitzler, A. (2012). Fluctuations of prestimulus oscillatory power predict subjective perception of tactile simultaneity. *Cereb Cortex*, 22(11), 2564–74. doi:10.1093/cercor/bhr329
- Lange, J., Oostenveld, R., & Fries, P. (2013). Reduced Occipital Alpha Power Indexes Enhanced Excitability Rather than Improved Visual Perception. *The Journal of Neuroscience*, 33(7), 3212–3220. doi:10.1523/jneurosci.3755-12.2013
- Laufs, H., Kleinschmidt, A., Beyerle, A., Eger, E., Salek-Haddadi, A., Preibisch, C. et al. (2003). EEG-correlated fMRI of human alpha activity. *NeuroImage*, 19(4), 1463–1476. doi:10.1016/S1053-8119(03)00286-6
- Leske, S., Ruhnau, P., Frey, J., Lithari, C., Müller, N., Hartmann, T. et al. (2015). Prestimulus Network Integration of Auditory Cortex Predisposes Near-Threshold Perception Independently of Local Excitability. *Cerebral Cortex*, bhv212. doi:10.1093/cercor/bhv212
- Levitt, H. (1971). Transformed up-down methods in psychoacoustics. *J Acoust Soc Am*, 49(2), Suppl 2:467+.
- Linkenkaer-Hansen, K., Nikulin, V. V., Palva, S., Ilmoniemi, R. J., & Palva, J. M. (2004). Prestimulus oscillations enhance psychophysical performance in humans. *J Neurosci*, 24(45), 10186–90. doi:10.1523/JNEUROSCI.2584-04.2004
- Liu, Y., Bengson, J., Huang, H., Mangun, G. R., & Ding, M. (2014). Top-down Modulation of Neural Activity in Anticipatory Visual Attention: Control Mechanisms Revealed by Simultaneous EEG-fMRI. *Cerebral Cortex*, bhv204. doi:10.1093/cercor/bhv204
- Llinás, R. R. (1988). The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science*, 242(4886), 1654–1664. doi:10.1126/science.3059497
- Llinás, R. R., Grace, A. A., & Yarom, Y. (1991). In vitro neurons in mammalian cortical layer 4 exhibit intrinsic oscillatory activity in the 10- to 50-Hz frequency range. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88(3), 897–901.
- Llinás, R., & Yarom, Y. (1986). Oscillatory properties of guinea-pig inferior olivary neurones and their pharmacological modulation: an in vitro study. *The Journal of Physiology*, 376(1), 163–182. doi:10.1113/jphysiol.1986.sp016147
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412(6843), 150–157. doi:10.1038/35084005
- Logothetis, N. K., & Wandell, B. A. (2004). Interpreting the BOLD Signal. *Annual Review of Physiology*, 66(1), 735–769. doi:10.1146/annurev.physiol.66.082602.092845
- Lohmann, G., Margulies, D. S., Horstmann, A., Pleger, B., Lepsien, J., Goldhahn, D. et al. (2010). Eigenvector Centrality Mapping for Analyzing Connectivity Patterns in fMRI Data of the Human Brain. *PLOS ONE*, 5(4), e10232. doi:10.1371/journal.pone.0010232

- Lohmann, G., Müller, K., Bosch, V., Mentzel, H., Hessler, S., Chen, L. et al. (2001). Lipsia—a new software system for the evaluation of functional magnetic resonance images of the human brain. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 25(6), 449–457. doi:10.1016/S0895-6111(01)00008-8
- López-Alonso, V., Cheeran, B., Río-Rodríguez, D., & Fernández-del-Olmo, M. (2014). Inter-individual Variability in Response to Non-invasive Brain Stimulation Paradigms. *Brain Stimulation*, 7(3), 372–380. doi:10.1016/j.brs.2014.02.004
- Lorenz, J., & Garcia-Larrea, L. (2003). Contribution of attentional and cognitive factors to laser evoked brain potentials. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 33(6), 293–301. doi:10.1016/j.neucli.2003.10.004
- Lundqvist, M., Herman, P., & Lansner, A. (2013). Effect of prestimulus alpha power, phase, and synchronization on stimulus detection rates in a biophysical attractor network model. *J Neurosci*, 33(29), 11817–24. doi:10.1523/JNEUROSCI.5155-12.2013
- Luo, H., Husain, F. T., Horwitz, B., & Poeppel, D. (2005). Discrimination and categorization of speech and non-speech sounds in an MEG delayed-match-to-sample study. *NeuroImage*, 28(1), 59–71. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.05.040
- Lustenberger, C., Boyle, M. R., Foulser, A. A., Mellin, J. M., & Fröhlich, F. (2015). Functional role of frontal alpha oscillations in creativity. *Cortex*, 67, 74–82. doi:10.1016/j.cortex.2015.03.012
- Makeig, S., Jung, T. P., Bell, A. J., Ghahremani, D., & Sejnowski, T. J. (1997). Blind separation of auditory event-related brain responses into independent components. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(20), 10979–10984. doi:10.1073/pnas.94.20.10979
- Mallet, N., Pogosyan, A., Márton, L. F., Bolam, J. P., Brown, P., & Magill, P. J. (2008). Parkinsonian Beta Oscillations in the External Globus Pallidus and Their Relationship with Subthalamic Nucleus Activity. *The Journal of Neuroscience*, 28(52), 14245–14258. doi:10.1523/JNEUROSCI.4199-08.2008
- Manzoni, T., Barbaresi, P., Conti, F., & Fabri, M. (1989). The callosal connections of the primary somatosensory cortex and the neural bases of midline fusion. *Experimental Brain Research*, 76(2), 251–266. doi:10.1007/BF00247886
- Maris, E. (2012). Statistical testing in electrophysiological studies. *Psychophysiology*, 49(4), 549–565. doi:10.1111/j.1469-8986.2011.01320.x
- Maris, E., & Oostenveld, R. (2007). Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *Journal of Neuroscience Methods*, 164(1), 177–190. doi:10.1016/j.jneumeth.2007.03.024
- Mathewson, K. E., Gratton, G., Fabiani, M., Beck, D. M., & Ro, T. (2009). To see or not to see: prestimulus alpha phase predicts visual awareness. *J Neurosci*, 29(9), 2725–32. doi:10.1523/JNEUROSCI.3963-08.2009
- Mathewson, K. E., Lleras, A., Beck, D. M., Fabiani, M., Ro, T., & Gratton, G. (2011). Pulsed Out of Awareness: EEG Alpha oscillations represent a pulsed inhibition of ongoing cortical processing. *Frontiers in Psychology*, 2. doi:10.3389/fpsyg.2011.00099
- Mauguière, F. (2011). Somatosensory evoked potentials: normal responses, abnormal waveforms, and clinical applications in neurological diseases. In E. Niedermeyer, D.L. Schomer & F.H. Lopes da Silva (Hrsg.), *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health.
- Mayhew, S. D., Ostwald, D., Porcaro, C., & Bagshaw, A. P. (2013). Spontaneous EEG alpha oscillation interacts with positive and negative BOLD responses in the visual–auditory

- cortices and default-mode network. *NeuroImage*, 76, 362–372. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.02.070
- Mayka, M. A., Corcos, D. M., Leurgans, S. E., & Vaillancourt, D. E. (2006). Three-dimensional locations and boundaries of motor and premotor cortices as defined by functional brain imaging: A meta-analysis. *NeuroImage*, 31(4), 1453–1474. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.02.004
- Mazaheri, A., van Schouwenburg, M. R., Dimitrijevic, A., Denys, D., Cools, R., & Jensen, O. (2014). Region-specific modulations in oscillatory alpha activity serve to facilitate processing in the visual and auditory modalities. *NeuroImage*, 87, 356–362. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.10.052
- Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K. et al. (2001). A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 356(1412), 1293–1322. doi:10.1098/rstb.2001.0915
- Mazzoni, E. O., Desplan, C., & Blau, J. (2005). Circadian Pacemaker Neurons Transmit and Modulate Visual Information to Control a Rapid Behavioral Response. *Neuron*, 45(2), 293–300. doi:10.1016/j.neuron.2004.12.038
- McCreery, D. B., Agnew, W. F., Yuen, T. G. H., & Bullara, L. (1990). Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 37(10), 996–1001. doi:10.1109/10.102812
- McNickle, E., & Carson, R. G. (2015). Paired associative transcranial alternating current stimulation increases the excitability of corticospinal projections in humans. *The Journal of Physiology*, n/a-n/a. doi:10.1113/jphysiol.2014.280453
- Medeiros, L. F., de Souza, I. C., Vidor, L. P., de Souza, A., Deitos, A., Volz, M. S. et al. (2012). Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review. *Front Psychiatry*, 3, 110. doi:10.3389/fpsy.2012.00110
- Medendorp, W. P., Kramer, G. F. I., Jensen, O., Oostenveld, R., Schoffelen, J.-M., & Fries, P. (2007). Oscillatory Activity in Human Parietal and Occipital Cortex Shows Hemispheric Lateralization and Memory Effects in a Delayed Double-Step Saccade Task. *Cerebral Cortex*, 17(10), 2364–2374. doi:10.1093/cercor/bhl145
- Mehta, A. R., Brittain, J.-S., & Brown, P. (2014). The Selective Influence of Rhythmic Cortical versus Cerebellar Transcranial Stimulation on Human Physiological Tremor. *The Journal of Neuroscience*, 34(22), 7501–7508. doi:10.1523/jneurosci.0510-14.2014
- Merlet, I., Birot, G., Salvador, R., Molaee-Ardekani, B., Mekonnen, A., Soria-Frishi, A. et al. (2013). From oscillatory transcranial current stimulation to scalp EEG changes: a biophysical and physiological modeling study. *PLoS One*, 8(2), e57330. doi:10.1371/journal.pone.0057330
- Miranda, P. C., Lomarev, M., & Hallett, M. (2006). Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol*, 117(7), 1623–9. doi:10.1016/j.clinph.2006.04.009
- Miranda, P. C., Mekonnen, A., Salvador, R., & Ruffini, G. (2013). The electric field in the cortex during transcranial current stimulation. *NeuroImage*, 70(0), 48–58. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.12.034
- Mo, J., Liu, Y., Huang, H., & Ding, M. (2013). Coupling between Visual Alpha Oscillations and Default Mode Activity. *NeuroImage*, 68, 112–118. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.11.058
- Monte-Silva, K., Kuo, M.-F., Hesse, S., Fresnoza, S., Liebetanz, D., Paulus, W. et al. (2013). Induction of Late LTP-Like Plasticity in the Human Motor Cortex by Repeated

- Non-Invasive Brain Stimulation. *Brain Stimulation*, 6(3), 424–432. doi:10.1016/j.brs.2012.04.011
- Moosmann, M., Ritter, P., Krastel, I., Brink, A., Thees, S., Blankenburg, F. et al. (2003). Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy. *NeuroImage*, 20(1), 145–158. doi:10.1016/S1053-8119(03)00344-6
- Müller, M. M. (2014). Chapter 10 - Neural Mechanisms of Feature-Based Attention. In G.R. Mangun (Hrsg.), *Cognitive Electrophysiology of Attention* (S. 123–135). San Diego: Academic Press. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123984517000105> [Stand: 15.05.2015].
- Müller, N. G., Vellage, A.-K., Heinze, H.-J., & Zaehle, T. (2015). Entrainment of Human Alpha Oscillations Selectively Enhances Visual Conjunction Search. *PLOS ONE*, 10(11), e0143533. doi:10.1371/journal.pone.0143533
- Müller, N., & Weisz, N. (2012). Lateralized Auditory Cortical Alpha Band Activity and Interregional Connectivity Pattern Reflect Anticipation of Target Sounds. *Cerebral Cortex*, 22(7), 1604–1613. doi:10.1093/cercor/bhr232
- Myers, N. E., Walther, L., Wallis, G., Stokes, M. G., & Nobre, A. C. (2014). Temporal Dynamics of Attention during Encoding versus Maintenance of Working Memory: Complementary Views from Event-related Potentials and Alpha-band Oscillations. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 27(3), 492–508. doi:10.1162/jocn_a_00727
- Nakaoka, Y., Imaji, T., Hara, M., & Hashimoto, N. (2009). Spontaneous fluctuation of the resting membrane potential in Paramecium: amplification caused by intracellular Ca²⁺. *Journal of Experimental Biology*, 212(2), 270–276. doi:10.1242/jeb.023283
- Neuling, T., Rach, S., & Herrmann, C. S. (2013). Orchestrating neuronal networks: sustained after-effects of transcranial alternating current stimulation depend upon brain states. *Front Hum Neurosci*, 7, 161. doi:10.3389/fnhum.2013.00161
- Neuling, T., Rach, S., Wagner, S., Wolters, C. H., & Herrmann, C. S. (2012). Good vibrations: Oscillatory phase shapes perception. *NeuroImage*, 63(2), 771–778. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.07.024
- Neuling, T., Wagner, S., Wolters, C. H., Zaehle, T., & Herrmann, C. S. (2012). Finite-Element Model Predicts Current Density Distribution for Clinical Applications of tDCS and tACS. *Front Psychiatry*, 3, 83. doi:10.3389/fpsy.2012.00083
- Neuper, C., Wörtz, M., & Pfurtscheller, G. (2006). ERD/ERS patterns reflecting sensorimotor activation and deactivation. In N. Christa & K. Wolfgang (Hrsg.), *Progress in Brain Research* (Band Volume 159, S. 211–222). Elsevier. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079612306590144>
- Niedermeyer, E. (1997). Alpha rhythms as physiological and abnormal phenomena. *International Journal of Psychophysiology*, 26(1–3), 31–49. doi:10.1016/S0167-8760(97)00754-X
- Nikouline, V. V., Linkenkaer-Hansen, K., Wikström, H., Kesäniemi, M., Antonova, E. V., Ilmoniemi, R. J. et al. (2000). Dynamics of mu-rhythm suppression caused by median nerve stimulation: a magnetoencephalographic study in human subjects. *Neuroscience Letters*, 294(3), 163–166. doi:10.1016/s0304-3940(00)01562-7
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A. et al. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, 1(3), 206–223. doi:10.1016/j.brs.2008.06.004
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Chapter 27 Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation – technical, safety and functional aspects (Transcranial Magnetic Stimulation and Transcranial Direct

- Current Stimulation Proceedings of the 2nd International Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) and Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Symposium). In F.T. W. Paulus M.A. Nitsche, J.G. Rothwell, U. Ziemann and M. Hallett (Hrsg.), *Supplements to Clinical Neurophysiology* (Band 56, S. 255–276). Elsevier. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567424X09702302> [Stand: 29.03.2015].
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, *527*(3), 633–639. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x
- Obleser, J., Wöstmann, M., Hellbernd, N., Wilsch, A., & Maess, B. (2012). Adverse Listening Conditions and Memory Load Drive a Common Alpha Oscillatory Network. *The Journal of Neuroscience*, *32*(36), 12376–12383. doi:10.1523/JNEUROSCI.4908-11.2012
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *87*(24), 9868–9872.
- Oken, B. S., Salinsky, M. C., & Elsas, S. M. (2006). Vigilance, alertness, or sustained attention: physiological basis and measurement. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *117*(9), 1885–1901. doi:10.1016/j.clinph.2006.01.017
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97–113.
- Opitz, A., Paulus, W., Will, S., Antunes, A., & Thielscher, A. (2015). Determinants of the electric field during transcranial direct current stimulation. *NeuroImage*, *109*, 140–150. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.01.033
- Osipova, D., Hermes, D., & Jensen, O. (2008). Gamma Power Is Phase-Locked to Posterior Alpha Activity. *PLOS ONE*, *3*(12), e3990. doi:10.1371/journal.pone.0003990
- Ostry, D. J., Darainy, M., Mattar, A. A. G., Wong, J., & Gribble, P. L. (2010). Somatosensory Plasticity and Motor Learning. *The Journal of Neuroscience*, *30*(15), 5384–5393. doi:10.1523/JNEUROSCI.4571-09.2010
- O’Suilleabhain, P. E., & Matsumoto, J. Y. (1998). Time-frequency analysis of tremors. *Brain*, *121*(11), 2127–2134. doi:10.1093/brain/121.11.2127
- Ozen, S., Sirota, A., Belluscio, M. A., Anastassiou, C. A., Stark, E., Koch, C. et al. (2010). Transcranial electric stimulation entrains cortical neuronal populations in rats. *J Neurosci*, *30*(34), 11476–85. doi:10.1523/JNEUROSCI.5252-09.2010
- Palm, U., Keeser, D., Schiller, C., Fintescu, Z., Reisinger, E., Padberg, F. et al. (2008). Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimulation*, *1*(4), 386–387. doi:10.1016/j.brs.2008.04.003
- Palva, S., Linkenkaer-Hansen, K., Naatanen, R., & Palva, J. M. (2005). Early neural correlates of conscious somatosensory perception. *J Neurosci*, *25*(21), 5248–58. doi:10.1523/JNEUROSCI.0141-05.2005
- Palva, S., & Palva, J. M. (2007). New vistas for [alpha]-frequency band oscillations. *Trends in Neurosciences*, *30*(4), 150–158. doi:10.1016/j.tins.2007.02.001
- Pascual-Leone, A., Walsh, V., & Rothwell, J. (2000). Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience – virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Current Opinion in Neurobiology*, *10*(2), 232–237. doi:10.1016/S0959-4388(00)00081-7
- Patestas, M., & Gartner, L. P. (2013). *A Textbook of Neuroanatomy*. New York, NY: John Wiley & Sons. <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:101:1-2014121910668> [Stand: 29.06.2016].

- Paulus, W., Peterchev, A. V., & Ridding, M. (2013). Chapter 27 - Transcranial electric and magnetic stimulation: technique and paradigms (Brain Stimulation). In A.M.L. and M. Hallett (Hrsg.), *Handbook of Clinical Neurology* (Band 116, S. 329–342). Elsevier. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444534972000279> [Stand: 17.06.2016].
- Payne, L., & Sekuler, R. (2014). The Importance of Ignoring Alpha Oscillations Protect Selectivity. *Current Directions in Psychological Science*, 23(3), 171–177. doi:10.1177/0963721414529145
- Peters, R. M., Hackeman, E., & Goldreich, D. (2009). Diminutive Digits Discern Delicate Details: Fingertip Size and the Sex Difference in Tactile Spatial Acuity. *The Journal of Neuroscience*, 29(50), 15756–15761. doi:10.1523/JNEUROSCI.3684-09.2009
- Pfurtscheller, G. (1992). Event-related synchronization (ERS): an electrophysiological correlate of cortical areas at rest. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 83(1), 62–69. doi:10.1016/0013-4694(92)90133-3
- Pfurtscheller, G., & Lopes da Silva, F. H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol*, 110(11), 1842–57. doi:10.1016/s1388-2457(99)00141-8
- Pfurtscheller, G., Maresch, H., & Schuy, S. (1977). Inter- and intrahemispheric differences in the peak frequency of rhythmic activity within the alpha band. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 42(1), 77–83. doi:10.1016/0013-4694(77)90152-3
- Pfurtscheller, G., & Neuper, C. (1994). Event-related synchronization of mu rhythm in the EEG over the cortical hand area in man. *Neuroscience Letters*, 174(1), 93–96. doi:10.1016/0304-3940(94)90127-9
- Pfurtscheller, G., Neuper, C., Andrew, C., & Edlinger, G. (1997). Foot and hand area mu rhythms. *Int J Psychophysiol*, 26(1–3), 121–35. doi:10.1016/s0167-8760(97)00760-5
- Pfurtscheller, G., Stancák Jr., A., & Neuper, C. (1996). Event-related synchronization (ERS) in the alpha band — an electrophysiological correlate of cortical idling: A review (New Advances in EEG and cognition). *International Journal of Psychophysiology*, 24(1–2), 39–46. doi:10.1016/S0167-8760(96)00066-9
- Pineda, J. A. (2005). The functional significance of mu rhythms: translating „seeing“ and „hearing“ into „doing“. *Brain Res Brain Res Rev*, 50(1), 57–68. doi:10.1016/j.brainresrev.2005.04.005
- Planet Earth* (2007). . Documentary, .
- Pleger, B., & Villringer, A. (2013). The human somatosensory system: from perception to decision making. *Prog Neurobiol*, 103(0), 76–97. doi:10.1016/j.pneurobio.2012.10.002
- Pogosyan, A., Gaynor, L. D., Eusebio, A., & Brown, P. (2009). Boosting cortical activity at Beta-band frequencies slows movement in humans. *Curr Biol*, 19(19), 1637–41. doi:10.1016/j.cub.2009.07.074
- Posner, M. I., Snyder, C. R., & Davidson, B. J. (1980). Attention and the detection of signals. *Journal of Experimental Psychology*, 109(2), 160–174.
- Preusser, S., Thiel, S. D., Rook, C., Roggenhofer, E., Kosatschek, A., Draganski, B. et al. (2015). The perception of touch and the ventral somatosensory pathway. *Brain*, 138(3), 540–548. doi:10.1093/brain/awu370
- Radman, T., Su, Y., An, J. H., Parra, L. C., & Bikson, M. (2007). Spike timing amplifies the effect of electric fields on neurons: implications for endogenous field effects. *J Neurosci*, 27(11), 3030–6. doi:10.1523/JNEUROSCI.0095-07.2007
- Raichle, M. E. (2015). The restless brain: how intrinsic activity organizes brain function. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 370(1668), 20140172. doi:10.1098/rstb.2014.0172

- Ramkumar, P., Parkkonen, L., Hari, R., & Hyvärinen, A. (2012). Characterization of neuromagnetic brain rhythms over time scales of minutes using spatial independent component analysis. *Human Brain Mapping*, 33(7), 1648–1662. doi:10.1002/hbm.21303
- Reato, D., Rahman, A., Bikson, M., & Parra, L. C. (2010). Low-intensity electrical stimulation affects network dynamics by modulating population rate and spike timing. *J Neurosci*, 30(45), 15067–79. doi:10.1523/JNEUROSCI.2059-10.2010
- Reato, D., Rahman, A., Bikson, M., & Parra, L. C. (2013). Effects of weak transcranial Alternating Current Stimulation on brain activity – a review of known mechanisms from animal studies. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. doi:10.3389/fnhum.2013.00687
- Reinacher, M., Becker, R., Villringer, A., & Ritter, P. (2009). Oscillatory brain states interact with late cognitive components of the somatosensory evoked potential. *J Neurosci Methods*, 183(1), 49–56. doi:10.1016/j.jneumeth.2009.06.036
- Richardson, M. J. E., Brunel, N., & Hakim, V. (2003). From Subthreshold to Firing-Rate Resonance. *Journal of Neurophysiology*, 89(5), 2538–2554. doi:10.1152/jn.00955.2002
- Riecke, L. (2016). Studying Effects of Transcranial Alternating Current Stimulation on Hearing and Auditory Scene Analysis (Advances in Experimental Medicine and Biology). In P. van Dijk, D. Başkent, E. Gaudrain, E. de Kleine, A. Wagner & C. Lanting (Hrsg.), *Physiology, Psychoacoustics and Cognition in Normal and Impaired Hearing* (S. 371–379). Springer International Publishing. http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-25474-6_39 [Stand: 24.05.2016].
- Riecke, L., Formisano, E., Herrmann, C. S., & Sack, A. T. (2015). 4-Hz Transcranial Alternating Current Stimulation Phase Modulates Hearing. *Brain Stimulation*, 8, 777–783. doi:10.1016/j.brs.2015.04.004
- Riecke, L., Sack, A. T., & Schroeder, C. E. (2015). Endogenous Delta/Theta Sound-Brain Phase Entrainment Accelerates the Buildup of Auditory Streaming. *Current Biology*, 25(24), 3196–3201. doi:10.1016/j.cub.2015.10.045
- Rihs, T. A., Michel, C. M., & Thut, G. (2007). Mechanisms of selective inhibition in visual spatial attention are indexed by α -band EEG synchronization. *European Journal of Neuroscience*, 25(2), 603–610. doi:10.1111/j.1460-9568.2007.05278.x
- Ritter, P., Moosmann, M., & Villringer, A. (2009). Rolandic alpha and beta EEG rhythms' strengths are inversely related to fMRI-BOLD signal in primary somatosensory and motor cortex. *Human Brain Mapping*, 30(4), 1168–1187. doi:10.1002/hbm.20585
- Romei, V., Brodbeck, V., Michel, C., Amedi, A., Pascual-Leone, A., & Thut, G. (2008). Spontaneous fluctuations in posterior alpha-band EEG activity reflect variability in excitability of human visual areas. *Cereb Cortex*, 18(9), 2010–8. doi:10.1093/cercor/bhm229
- Romei, V., Gross, J., & Thut, G. (2010). On the Role of Prestimulus Alpha Rhythms over Occipito-Parietal Areas in Visual Input Regulation: Correlation or Causation? *The Journal of Neuroscience*, 30(25), 8692–8697. doi:10.1523/jneurosci.0160-10.2010
- Romei, V., Gross, J., & Thut, G. (2012). Sounds reset rhythms of visual cortex and corresponding human visual perception. *Curr Biol*, 22(9), 807–13. doi:10.1016/j.cub.2012.03.025
- Roux, F., Wibral, M., Singer, W., Aru, J., & Uhlhaas, P. J. (2013). The Phase of Thalamic Alpha Activity Modulates Cortical Gamma-Band Activity: Evidence from Resting-State MEG Recordings. *The Journal of Neuroscience*, 33(45), 17827–17835. doi:10.1523/jneurosci.5778-12.2013

- Rufener, K. S., Zaehle, T., Oechslin, M. S., & Meyer, M. (2016). 40 Hz-Transcranial alternating current stimulation (tACS) selectively modulates speech perception. *International Journal of Psychophysiology*, *101*, 18–24. doi:10.1016/j.ijpsycho.2016.01.002
- Ruhnau, P., Keitel, C., Lithari, C., Weisz, N., & Neuling, T. (2016). Flicker-Driven Responses in Visual Cortex Change during Matched-Frequency Transcranial Alternating Current Stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*. doi:10.3389/fnhum.2016.00184
- Ruhnau, P., Neuling, T., Fuscá, M., Herrmann, C. S., Demarchi, G., & Weisz, N. (2016). Eyes wide shut: Transcranial alternating current stimulation drives alpha rhythm in a state dependent manner. *Scientific Reports*, *6*, 27138. doi:10.1038/srep27138
- Sandrini, M., Umiltà, C., & Rusconi, E. (2011). The use of transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience: A new synthesis of methodological issues. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *35*(3), 516–536. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.06.005
- Santarnecci, E., Muller, T., Rossi, S., Sarkar, A., Polizzotto, N. R., Rossi, A. et al. (2016). Individual differences and specificity of prefrontal gamma frequency-tACS on fluid intelligence capabilities. *Cortex*, *75*, 33–43. doi:10.1016/j.cortex.2015.11.003
- Santarnecci, E., Polizzotto, N. R., Godone, M., Giovannelli, F., Feurra, M., Matzen, L. et al. (2013). Frequency-dependent enhancement of fluid intelligence induced by transcranial oscillatory potentials. *Curr Biol*, *23*(15), 1449–53. doi:10.1016/j.cub.2013.06.022
- Sauseng, P., Klimesch, W., Heise, K. F., Gruber, W. R., Holz, E., Karim, A. A. et al. (2009). Brain oscillatory substrates of visual short-term memory capacity. *Curr Biol*, *19*(21), 1846–52. doi:10.1016/j.cub.2009.08.062
- Scheeringa, R., Mazaheri, A., Bojak, I., Norris, D. G., & Kleinschmidt, A. (2011). Modulation of Visually Evoked Cortical fMRI Responses by Phase of Ongoing Occipital Alpha Oscillations. *The Journal of Neuroscience*, *31*(10), 3813–3820. doi:10.1523/jneurosci.4697-10.2011
- Scheeringa, R., Petersson, K. M., Kleinschmidt, A., Jensen, O., & Bastiaansen, M. C. (2012). EEG alpha power modulation of FMRI resting-state connectivity. *Brain Connect*, *2*(5), 254–64. doi:10.1089/brain.2012.0088
- Scheeringa, R., Petersson, K. M., Oostenveld, R., Norris, D. G., Hagoort, P., & Bastiaansen, M. C. (2009). Trial-by-trial coupling between EEG and BOLD identifies networks related to alpha and theta EEG power increases during working memory maintenance. *Neuroimage*, *44*(3), 1224–38. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.08.041
- Schmidt, S. L., Iyengar, A. K., Foulser, A. A., Boyle, M. R., & Fröhlich, F. (2014). Endogenous Cortical Oscillations Constrain Neuromodulation by Weak Electric Fields (Special Issue: NYC Neuromodulation 2015 Conference). *Brain Stimulation*, *7*(6), 878–889. doi:10.1016/j.brs.2014.07.033
- Schmidt, S., Mante, A., Ronnefarth, M., Fleischmann, R., Gall, C., & Brandt, S. A. (2013). Progressive enhancement of alpha activity and visual function in patients with optic neuropathy: a two-week repeated session alternating current stimulation study. *Brain Stimul*, *6*(1), 87–93. doi:10.1016/j.brs.2012.03.008
- Schnitzler, A., & Gross, J. (2005). Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nat Rev Neurosci*, *6*(4), 285–296. doi:10.1038/nrn1650
- Schubert, R., Haufe, S., Blankenburg, F., Villringer, A., & Curio, G. (2009). Now you'll feel it, now you won't: EEG rhythms predict the effectiveness of perceptual masking. *J Cogn Neurosci*, *21*(12), 2407–19. doi:10.1162/jocn.2008.21174
- Schulz, K. F. (1995). Empirical Evidence of Bias: Dimensions of Methodological Quality Associated With Estimates of Treatment Effects in Controlled Trials. *JAMA*, *273*(5), 408. doi:10.1001/jama.1995.03520290060030

- Schutter, D. J., & Hortensius, R. (2011). Brain oscillations and frequency-dependent modulation of cortical excitability. *Brain Stimulation*, 4(2), 97–103. doi:10.1016/j.brs.2010.07.002
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H. et al. (2007). Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *The Journal of Neuroscience*, 27(9), 2349–2356. doi:10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007
- Sehm, B., Kipping, J. A., Schaefer, A., Villringer, A., & Ragert, P. (2013). A comparison between uni- and bilateral tDCS effects on functional connectivity of the human motor cortex. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 183. doi:10.3389/fnhum.2013.00183
- Sehm, B., Schaefer, A., Kipping, J., Margulies, D., Conde, V., Taubert, M. et al. (2012). Dynamic modulation of intrinsic functional connectivity by transcranial direct current stimulation. *J Neurophysiol*, 108(12), 3253–63. doi:10.1152/jn.00606.2012
- Sela, T., Kilim, A., & Lavidor, M. (2012). Transcranial alternating current stimulation increases risk-taking behavior in the balloon analog risk task. *Front Neurosci*, 6, 22. doi:10.3389/fnins.2012.00022
- Sherman, S. (2006). Thalamus. *Scholarpedia*, 1(9), 1583. doi:10.4249/scholarpedia.1583
- Shirer, W. R., Ryali, S., Rykhlevskaia, E., Menon, V., & Greicius, M. D. (2011). Decoding Subject-Driven Cognitive States with Whole-Brain Connectivity Patterns. *Cerebral Cortex*, bhr099. doi:10.1093/cercor/bhr099
- Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E. et al. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(31), 13040–13045. doi:10.1073/pnas.0905267106
- Spaak, E., Bonnefond, M., Maier, A., Leopold, D. A., & Jensen, O. (2012). Layer-Specific Entrainment of Gamma-Band Neural Activity by the Alpha Rhythm in Monkey Visual Cortex. *Current Biology*, 22(24), 2313–2318. doi:10.1016/j.cub.2012.10.020
- Spitzer, B., & Blankenburg, F. (2011). Stimulus-dependent EEG activity reflects internal updating of tactile working memory in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. doi:10.1073/pnas.1104189108
- Spitzer, B., Fleck, S., & Blankenburg, F. (2014). Parametric Alpha- and Beta-Band Signatures of Supramodal Numerosity Information in Human Working Memory. *The Journal of Neuroscience*, 34(12), 4293–4302. doi:10.1523/jneurosci.4580-13.2014
- Spitzer, B., Wacker, E., & Blankenburg, F. (2010). Oscillatory Correlates of Vibrotactile Frequency Processing in Human Working Memory. *The Journal of Neuroscience*, 30(12), 4496–4502. doi:10.1523/jneurosci.6041-09.2010
- Sporns, O. (2007). Brain connectivity. *Scholarpedia*, 2(10), 4695. doi:10.4249/scholarpedia.4695
- Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological Basis of Transcranial Direct Current Stimulation. *The Neuroscientist*, 17(1), 37–53. doi:10.1177/1073858410386614
- Stevens, J. C. (1992). Aging and Spatial Acuity of Touch. *Journal of Gerontology*, 47(1), P35–P40. doi:10.1093/geronj/47.1.P35
- Stoodley, C. J., Valera, E. M., & Schmahmann, J. D. (2012). Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study. *NeuroImage*, 59(2), 1560–1570. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.08.065
- Stralen, H., & Dijkerman, C. (2011). Central touch disorders. *Scholarpedia*, 6(10), 8243. doi:10.4249/scholarpedia.8243

- Strauß, A., Henry, M. J., Scharinger, M., & Obleser, J. (2015). Alpha Phase Determines Successful Lexical Decision in Noise. *The Journal of Neuroscience*, *35*(7), 3256–3262. doi:10.1523/JNEUROSCI.3357-14.2015
- Strauß, A., Wöstmann, M., & Obleser, J. (2014). Cortical alpha oscillations as a tool for auditory selective inhibition. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*, 350. doi:10.3389/fnhum.2014.00350
- Strüber, D., Rach, S., Neuling, T., & Herrmann, C. S. (2015). On the possible role of stimulation duration for after-effects of transcranial alternating current stimulation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *311*. doi:10.3389/fncel.2015.00311
- Strüber, D., Rach, S., Trautmann-Lengsfeld, S. A., Engel, A. K., & Herrmann, C. S. (2013). Antiphasic 40 Hz Oscillatory Current Stimulation Affects Bistable Motion Perception. *Brain Topography*, 1–14. doi:10.1007/s10548-013-0294-x
- Thut, G., Nietzel, A., Brandt, S. A., & Pascual-Leone, A. (2006). Alpha-band electroencephalographic activity over occipital cortex indexes visuospatial attention bias and predicts visual target detection. *J Neurosci*, *26*(37), 9494–502. doi:10.1523/JNEUROSCI.0875-06.2006
- Thut, G., Schyns, P. G., & Gross, J. (2011). Entrainment of perceptually relevant brain oscillations by non-invasive rhythmic stimulation of the human brain. *Front Psychol*, *2*, 170. doi:10.3389/fpsyg.2011.00170
- Tremblay, F., & Master, S. (2015). Touch in aging. *Scholarpedia*, *10*(2), 9935. doi:10.4249/scholarpedia.9935
- Treutwein, B. (1995). Adaptive psychophysical procedures. *Vision Research*, *35*(17), 2503–2522. doi:10.1016/0042-6989(95)00016-X
- Uhlhaas, P. J., & Singer, W. (2006). Neural Synchrony in Brain Disorders: Relevance for Cognitive Dysfunctions and Pathophysiology. *Neuron*, *52*(1), 155–168. doi:10.1016/j.neuron.2006.09.020
- Van Dijk, H., Nieuwenhuis, I. L. C., & Jensen, O. (2010). Left temporal alpha band activity increases during working memory retention of pitches. *European Journal of Neuroscience*, *31*(9), 1701–1707. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07227.x
- Vanneste, S., Walsh, V., Van De Heyning, P., & De Ridder, D. (2013). Comparing immediate transient tinnitus suppression using tACS and tDCS: a placebo-controlled study. *Experimental Brain Research*, *226*(1), 25–31. doi:10.1007/s00221-013-3406-7
- VanRullen, R., Busch, N., Drewes, J., & Dubois, J. (2011). Ongoing EEG phase as a trial-by-trial predictor of perceptual and attentional variability. *Perception Science*, *2*, 60. doi:10.3389/fpsyg.2011.00060
- Veniero, D., Vossen, A., Gross, J., & Thut, G. (2015). Lasting EEG/MEG Aftereffects of Rhythmic Transcranial Brain Stimulation: Level of Control Over Oscillatory Network Activity. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *9*. doi:10.3389/fncel.2015.00477
- Verveen, A. A., & Derksen, H. E. (1968). Fluctuation phenomena in nerve membrane. *Proceedings of the IEEE*, *56*(6), 906–916. doi:10.1109/PROC.1968.6443
- Vincent, J. L., Patel, G. H., Fox, M. D., Snyder, A. Z., Baker, J. T., Van Essen, D. C. et al. (2007). Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature*, *447*(7140), 83–86. doi:10.1038/nature05758
- Voss, U., Holzmann, R., Hobson, A., Paulus, W., Koppehele-Gossel, J., Klimke, A. et al. (2014). Induction of self awareness in dreams through frontal low current stimulation of gamma activity. *Nat Neurosci, advance online publication*. doi:10.1038/nn.3719

- Vossen, A., Gross, J., & Thut, G. (2015). Alpha Power Increase After Transcranial Alternating Current Stimulation at Alpha Frequency (α -tACS) Reflects Plastic Changes Rather Than Entrainment. *Brain Stimulation*, 8(3), 499–508. doi:10.1016/j.brs.2014.12.004
- Voytek, B., Canolty, R. T., Shestyuk, A., Crone, N. E., Parvizi, J., & Knight, R. T. (2010). Shifts in Gamma Phase–Amplitude Coupling Frequency from Theta to Alpha Over Posterior Cortex During Visual Tasks. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4. doi:10.3389/fnhum.2010.00191
- Wach, C., Krause, V., Moliadze, V., Paulus, W., Schnitzler, A., & 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(0), 1–6. doi:10.1016/j.bbr.2012.11.038
- Wach, C., Krause, V., Moliadze, V., Paulus, W., Schnitzler, A., & Pollok, B. (2013b). The effect of 10 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) on corticomuscular coherence. *Front Hum Neurosci*, 7, 511. doi:10.3389/fnhum.2013.00511
- Wagner, S., Rampersad, S. M., Aydin, Ü., Vorwerk, J., Oostendorp, T. F., Neuling, T. et al. (2014). Investigation of tDCS volume conduction effects in a highly realistic head model. *Journal of Neural Engineering*, 11(1), 16002. doi:10.1088/1741-2560/11/1/016002
- Walsh, V., & Cowey, A. (2000). Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 1(1), 73–80. doi:10.1038/35036239
- Walz, J. M., Goldman, R. I., Carapezza, M., Muraskin, J., Brown, T. R., & Sajda, P. (2015). Prestimulus EEG alpha oscillations modulate task-related fMRI BOLD responses to auditory stimuli. *NeuroImage*, 113, 153–163. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.03.028
- Wang, X.-J. (2010). Neurophysiological and Computational Principles of Cortical Rhythms in Cognition. *Physiological Reviews*, 90(3), 1195–1268. doi:10.1152/physrev.00035.2008
- Wang, Z., Chen, L. M., Négyessy, L., Friedman, R. M., Mishra, A., Gore, J. C. et al. (2013). The Relationship of Anatomical and Functional Connectivity to Resting-State Connectivity in Primate Somatosensory Cortex. *Neuron*, 78(6), 1116–1126. doi:10.1016/j.neuron.2013.04.023
- Weiss, T., Miltner, W. H. R., Huonker, R., Friedel, R., Schmidt, I., & Taub, E. (2000). Rapid functional plasticity of the somatosensory cortex after finger amputation. *Experimental Brain Research*, 134(2), 199–203. doi:10.1007/s002210000456
- Weisz, N., Hartmann, T., Müller, N., Lorenz, I., & Obleser, J. (2011). Alpha rhythms in audition: cognitive and clinical perspectives. *Front Psychol*, 2, 73. doi:10.3389/fpsyg.2011.00073
- Weisz, N., Wühle, A., Monittola, G., Demarchi, G., Frey, J., Popov, T. et al. (2014). Prestimulus oscillatory power and connectivity patterns predispose conscious somatosensory perception. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(4), E417–E425. doi:10.1073/pnas.1317267111
- Wiethoff, S., Hamada, M., & Rothwell, J. C. (2014). Variability in Response to Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex. *Brain Stimulation*, 7(3), 468–475. doi:10.1016/j.brs.2014.02.003
- Wilsch, A., & Obleser, J. (2016). What works in auditory working memory? A neural oscillations perspective (Auditory Working Memory). *Brain Research*, 1640, Part B, 193–207. doi:10.1016/j.brainres.2015.10.054
- Wilson, C. J., & Kawaguchi, Y. (1996). The origins of two-state spontaneous membrane potential fluctuations of neostriatal spiny neurons. *The Journal of Neuroscience*, 16(7), 2397–2410.

- Woods, A. J., Antal, A., Bikson, M., Boggio, P. S., Brunoni, A. R., Celnik, P. et al. (2016). A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clinical Neurophysiology*, 127(2), 1031–1048. doi:10.1016/j.clinph.2015.11.012
- Worden, M. S., Foxe, J. J., Wang, N., & Simpson, G. V. (2000). Anticipatory Biasing of Visuospatial Attention Indexed by Retinotopically Specific α -Band Electroencephalography Increases over Occipital Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 20(6), RC63.
- Wöstmann, M., Herrmann, B., Maess, B., & Obleser, J. (2016). Spatiotemporal dynamics of auditory attention synchronize with speech. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 201523357. doi:10.1073/pnas.1523357113
- Wöstmann, M., Herrmann, B., Wilsch, A., & Obleser, J. (2015). Neural Alpha Dynamics in Younger and Older Listeners Reflect Acoustic Challenges and Predictive Benefits. *The Journal of Neuroscience*, 35(4), 1458–1467. doi:10.1523/JNEUROSCI.3250-14.2015
- Zaehle, T., Rach, S., & Herrmann, C. S. (2010). Transcranial alternating current stimulation enhances individual alpha activity in human EEG. *PLoS One*, 5(11), e13766. doi:10.1371/journal.pone.0013766
- Zaghi, S., de Freitas Rezende, L., de Oliveira, L. M., El-Nazer, R., Menning, S., Tadini, L. et al. (2010). Inhibition of motor cortex excitability with 15 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS). *Neuroscience Letters*, 479(3), 211–214. doi:10.1016/j.neulet.2010.05.060
- Zhang, Y., & Ding, M. (2010). Detection of a Weak Somatosensory Stimulus: Role of the Prestimulus Mu Rhythm and Its Top–Down Modulation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(2), 307–322. doi:10.1162/jocn.2009.21247
- Zuo, X.-N., Ehmke, R., Mennes, M., Imperati, D., Castellanos, F. X., Sporns, O. et al. (2012). Network Centrality in the Human Functional Connectome. *Cerebral Cortex*, 22(8), 1862–1875. doi:10.1093/cercor/bhr269

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	<i>Schematische Effekte transkranieller Wechselstromstimulation</i>	24
Abbildung 2	<i>Elektrodenmontage</i>	33
Abbildung 3	<i>Gemittelte Topografie der ICA-Mischmatrizen, Experiment 1</i>	42
Abbildung 4	<i>Ergebnisse des Vorexperimentes, Experiment 1</i>	43
Abbildung 5	<i>Prozentuale Modulation neuronaler alpha-Oszillationen durch unterschiedliche tACS Bedingungen und deren Topografien, Experiment 1</i>	44
Abbildung 6	<i>Prä- und post-Stimulations-Amplitudenspektren für mu-tACS und Scheinstimulation, Experiment 1</i>	45
Abbildung 7	<i>Modulationen neuronaler mu-alpha-Oszillationen durch unterschiedliche tACS-Bedingungen</i>	46
Abbildung 8	<i>Prä-Stimulations-Amplituden neuronaler mu-alpha-Oszillationen für unterschiedliche tACS Bedingungen</i>	46
Abbildung 9	<i>Gemittelte Topografie der ICA-Mischmatrizen, Experiment 2</i>	53
Abbildung 10	<i>Ergebnisse des Vorexperimentes, Experiment 2</i>	54
Abbildung 11	<i>Prä- und post-Stimulations-Amplitudenspektren für mu-tACS und Scheinstimulation, Experiment 2</i>	55
Abbildung 12	<i>Prozentuale Modulation neuronaler alpha-Oszillationen durch tACS und sham und deren Topografien, Experiment 2</i>	56
Abbildung 13	<i>Modulationen neuronaler mu-alpha-Oszillationen durch tACS, Experiment 2</i> .	57
Abbildung 14	<i>Design, Experiment 3</i>	64
Abbildung 15	<i>Ergebnisse des Vorexperimentes der tACS-Sitzung, Experiment 3</i>	69
Abbildung 16	<i>Ergebnisse des Vorexperimentes der Kontrollstudie, Experiment 3</i>	69
Abbildung 17	<i>Resultate, Experiment 3</i>	71
Abbildung 18	<i>Resultate Kontrollexperiment zu Experiment 3</i>	72
Abbildung 19	<i>tACS Aufbau für das Experiment 4</i>	77
Abbildung 20	<i>Maske der ECM Analyse</i>	82
Abbildung 21	<i>Maske für die ECM-Analyse des primären somatosensorischen Kortex</i>	83
Abbildung 22	<i>Ergebnisse des Vorexperimentes der tACS-Sitzung, Experiment 4</i>	85
Abbildung 23	<i>Ergebnisse der ECM-Analyse für den primären somatosensorischen Kortex, Experiment 4</i>	86
Abbildung 24	<i>Ergebnisse der ECM-Analyse im gesamten Gehirn, Experiment 4</i>	86
Abbildung 25	<i>Ergebnisse der Seed-basierten Konnektivitätsanalyse, Experiment 4</i>	87

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 <i>Kriterien für eine Synchronisierung neuronaler Oszillationen durch ein externes Signal (nach Thut et al. (2011))</i>	25
Tabelle 2 <i>Stimulationsparameter der Studien</i>	32
Tabelle 3 <i>Statistische Informationen aller Cluster der Seed-basierten Konnektivitätsanalyse</i>	88

Modulation neuronaler Oszillationen durch transkranielle Wechselstromstimulation und deren Einfluss auf die Somatosensorik

Eingereicht an der Fakultät für Biowissenschaften, Pharmazie und Psychologie der Universität Leipzig

von Diplom Psychologe Christopher Gundlach

Einleitung

Somatosensorische Funktionen, wie etwa der Tastsinn, weisen sowohl zwischen Personen als auch innerhalb von Personen enorme Unterschiede in ihrer Ausprägung auf. Diese Funktionen unterliegen Dynamiken auf vielen unterschiedlichen zeitlichen Ebenen und beruhen auf kortikalen Veränderungen somatosensorisch-relevanter Areale. Neben natürlichen und krankheitsbedingten Veränderungen auf größeren zeitlichen Skalen, sind somatosensorische Funktionen auch kürzeren Dynamiken unterworfen. Funktionen der Somatosensorik werden in Abhängigkeit des aktuellen Hirnzustands moduliert und sind beeinflusst von Vigilanz-, Aufmerksamkeits- und Habituationsprozessen und deren Fluktuationen (Pleger & Villringer, 2013). Hirnfunktionen, wie etwa die somatosensorische Wahrnehmung, sind nicht rein durch Eingangsreize aus der Umwelt konstituiert und nicht nur auf Basis der physikalischen Qualitäten der Eingangsreize erklärbar. Vielmehr ist das Gehirn als System intrinsisch aktiv und externe Einflüsse und Reize können diese intrinsische Aktivität lediglich modulieren. Wahrnehmung spielt sich damit in der Interaktion zwischen intrinsischer, neuronaler Aktivität und den sensorischen Afferenzen der peripheren Sinnesorgane ab und ist damit sowohl abhängig von den physikalischen Eigenschaften der Reize als auch vom aktuellen Hirnzustand und dessen Fluktuationen (Raichle, 2015). Als Maß der Fluktuationen sind intrinsische neuronale Oszillationen auf unterschiedlichen Zeitskalen messbar und scheinen eine wichtige Rolle für viele Hirnfunktionen zu spielen, wobei die genauen Mechanismen nicht geklärt sind (Buzsáki, 2006).

Insbesondere alpha-Wellen, die als eine der ersten Signaturen im Elektroenzephalogramm (EEG) beschrieben wurden, scheinen wichtig für Prozesse der neuronalen Informationsverarbeitung (Berger, 1929). Während alpha-Wellen anfänglich als eine Signatur eines neuronalen Hintergrund- oder Ruherhythmus angesehen wurden, mehren sich die Befunde, dass diese Oszillationen eine aktive inhibitorische Funktion für die Informationsverarbeitung haben können. In einer Reihe von Theorien („sensory suppression“ Foxe & Snyder, 2011; „gating by inhibition“ Jensen & Mazaheri, 2010; „the inhibition timing hypothesis“ Klimesch, Sauseng & Hanslmayr, 2007; „pulsed out awareness“ Mathewson et al., 2011) wird vermutet, dass alpha Oszillationen einen generellen inhibitorischen Mechanismus repräsentieren. Alpha-Wellen erzeugen demnach Phasen, in denen der neuronale Informationsfluss gehemmt wird. Ein Amplitudenanstieg der Oszillationen geht zudem mit

Zusammenfassung der Dissertation

einem tonischen Anstieg der Inhibition des Informationsflusses einher. Diese mechanistische Interpretation scheint verlockend, da alpha-Wellen beispielsweise in vielen sensorischen Arealen messbar sind (Haegens et al., 2015). Dennoch basieren diese Interpretation hauptsächlich auf Studien des visuellen Systems und gerade im somatosensorischen System scheint der Zusammenhang zwischen alpha-Amplitude, alpha-Phase und der Wahrnehmung divers (siehe Jones et al., 2010; aber Linkenkaer-Hansen, Nikulin, Palva, Ilmoniemi & Palva, 2004). Auch zeigt die Mehrheit empirischer Studien korrelative Zusammenhangsmuster auf, die auch die Interpretation zulassen, alpha-Modulationen repräsentieren lediglich ein Epiphänomen stattfindender inhibitorischer Prozesse.

Eine Möglichkeit, neuronale Aktivität aktiv zu modulieren, stellen nichtinvasive Hirnstimulationsverfahren dar (Pascual-Leone, Walsh & Rothwell, 2000). Im Besonderen das relativ junge Verfahren der transkraniellen Wechselstromstimulation (engl. transcranial alternating current stimulation, „tACS“) scheint die Möglichkeit zu bieten, durch die Applikation einer schwachen externen elektrischen Oszillation an der Schädeloberfläche interne neuronale Oszillationen während der Stimulation zu synchronisieren und über das Stimulationsende hinaus in ihrer Stärke zu modulieren (Herrmann, Rach, Neuling & Struber, 2013).

In Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, ob sich somatosensorische Funktionen durch die Applikation von tACS modulieren lassen und welche Rolle tACS-modulierte somatosensorische alpha-Oszillationen (mu-alpha) für die Informationsverarbeitung spielen können.

Der Einfluss von tACS auf mu-alpha-Oszillationen

In einem ersten Schritt wurde hierfür explorativ mithilfe des EEGs untersucht, ob somatosensorische mu-alpha-Oszillationen durch tACS in ihrer Amplitude moduliert werden können (Experiment 1 und Experiment 2).

Während die Probanden ruhig in der EEG-Kabine saßen, einen tonlosen Dokumentarfilm schauten und kontinuierliche ihr EEG aufgezeichnet wurde, wurden in Experiment 1 mehrere fünf-minütige Blöcke von tACS bilateral über primären somatosensorischen Arealen (S1) appliziert. Diese Blöcke unterschieden sich in der applizierten Stimulationsfrequenz: individuelle mu-alpha-Frequenz, $\mu\text{-alpha} \pm 1 \text{ Hz}$, 20 Hz und zusätzlich gab es eine Scheinstimulation als Kontrollbedingung. Zur Extraktion der individuellen mu-alpha-Frequenz wurde (hier und auch in allen folgenden Experimenten) in einem Vorexperiment das EEG aufgezeichnet, während Probanden deutlich spürbare elektrische Stimuli am rechten Zeigefinger präsentiert wurden. Die neuronale Verarbeitung dieser Stimuli führt zu einer transienten Amplitudenreduktion der somatosensorischen mu-alpha-Oszillationen nach der Stimuluspräsentation (engl.: Event-related desynchronization (ERD), Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999) und die individuelle mu-alpha-Frequenz konnte so als maximale ERD

Zusammenfassung der Dissertation

operationalisiert werden. Auf Basis von Studien zur tACS-Applikation über visuellen Arealen (Zaehle, Rach & Herrmann, 2010) wurde der stärkste Amplitudenanstieg der mu-alpha-Oszillationen nach der tACS-Applikation mit der individuellen mu-alpha Frequenz vermutet, ein reduzierter Anstieg bei benachbarten Stimulationsfrequenzen ($\mu\text{-alpha} \pm 1 \text{ Hz}$) und keine Modulation durch 20 Hz tACS oder die Scheinstimulation.

Es konnte eine Amplitudenerhöhung neuronaler mu-alpha-Oszillationen (nicht jedoch visueller alpha-Oszillationen) spezifisch für mu-alpha-tACS gefunden werden. Aufgrund der Applikation mehrerer Stimulationsblöcke innerhalb des Experiments konnten Interferenzeffekte zwischen den Stimulationsblöcken jedoch nicht ausgeschlossen werden. Daher wurde in einem zweiten vergleichbaren Experiment spezifisch mu-alpha-tACS gegen sham getestet.

Nach der alleinigen Applikation von mu-alpha-tACS fand sich hier etwas überraschend eine Amplitudenreduktion der mu-alpha-Wellen, nicht jedoch visueller alpha-Wellen.

Die Ergebnisse der beiden Studien legen nahe, dass mithilfe von tACS somatosensorische mu-alpha-Oszillationen effektiv moduliert werden können. Wie jedoch schon bei anderen Methoden nicht-invasiver Hirnstimulation gefunden, scheint der spezifische Einfluss stark abhängig vom Kontext und den Parametern der Stimulation (Krause & Cohen Kadosh, 2014). Der Kontext mehrerer, unterschiedlicher Stimulationsblöcke könnte zu Interferenzeffekten führen. Auch die hier genutzte bilaterale antiphasische Stimulation beider somatosensorischer Kortizes führt, im Vergleich zur häufiger beschriebenen bilateralen in-phasischen Stimulation über visuellen Arealen, möglicherweise zu divergierenden anhaltenden Stimulationseffekten (vgl. Kutcho & Fröhlich, 2013 für einen simulations-basierten Zugang).

Der Einfluss von mu-alpha-tACS auf die somatosensorische Wahrnehmung

In einem nächsten Schritt sollte untersucht werden, welchen Einfluss durch tACS modulierte somatosensorische mu-alpha-Oszillationen auf die Wahrnehmung haben. Der mechanistischen Interpretation von alpha-Oszillationen zufolge sollte ein Anstieg der alpha-Amplitude zu einer reduzierten Wahrnehmungsleistung führen und weiter sollte die Wahrnehmungsleistung innerhalb eines alpha-Zyklus phasisch variieren. Gerade für die Somatosensorik gibt es jedoch unterschiedliche Befunde zu Zusammenhangsmustern zwischen Amplitude und Phase mu-alpha-Oszillationen und der Wahrnehmung (vgl. Pleger & Villringer, 2013).

Im dritten Experiment sollten Probanden in zwei Sitzungen kontinuierlich schwache singuläre elektrische Stimuli detektieren, deren Intensität durch ein adaptives Stufen-Prozedere fortdauernd an die Wahrnehmungsschwelle angepasst wurde. In einer Sitzung wurde in der Mitte der Detektionsaufgabe tACS mit der individuellen mu-alpha-Frequenz bilateral über S1 appliziert und in der anderen Sitzung eine Scheinstimulation. Hierdurch

Zusammenfassung der Dissertation

konnte die Modulation der Wahrnehmungsschwelle während, nach und in Abhängigkeit der tACS-Phase analysiert werden.

Es fand sich keine tonische, jedoch eine phasische Modulation der Wahrnehmungsschwelle durch die Applikation von mu-alpha-tACS. Durch tACS-synchronisierte mu-alpha Oszillationen erzeugen damit Phasen, in denen die Stimulusverarbeitung verbessert und Phasen in denen diese reduziert ist. Dieses Muster ist spezifisch für die Modulation von mu-alpha-Oszillationen und war in einer Kontrollstudie nicht nachweisbar, in der tACS über visuellen Arealen mit der individuellen visuellen alpha-Frequenz appliziert wurde.

Mithilfe dieser Studie kann durch eine aktive externe Modulation der mu-alpha-Oszillationen die Sicht der gepulsten Inhibierung der Informationsverarbeitung durch mu-alpha-Wellen im somatosensorischen System bekräftigt werden. Alpha-Wellen scheinen modalitätsspezifisch einen phasischen Einfluss auf die Informationsverarbeitung zu haben. Gleichzeitig führt die mutmaßliche Erhöhung der mu-alpha-Amplitude durch die tACS-Synchronisierung, anders als vermutet, nicht zu einer reduzierten Wahrnehmung. Es findet sich keine direkte Evidenz für einen linearen Zusammenhang zwischen mu-alpha-Amplitude und somatosensorischer Wahrnehmung.

Der Einfluss von mu-alpha-tACS auf den Informationsfluss auf Netzwerkebene

Welchen Einfluss haben tACS-modulierte mu-alpha-Oszillationen auf den Informationsfluss auf Netzwerkebene? Auf Basis von korrelierter Aktivität unterschiedlicher Areale bei Ruhemessungen im funktionellen Resonanztomographen (fMRT) lassen sich Aussagen über die funktionelle Konnektivität und damit den Aspekte des Informationsfluss im Gehirn machen (Friston, 2011). Scheeringa et al. (2011) fanden einen negativen Zusammenhang zwischen der funktionellen Konnektivität des visuellen Systems und der Amplitude spontan fluktuierender visueller alpha-Oszillationen: stärkere alpha-Wellen scheinen demnach mit einem reduzierten Informationsfluss innerhalb des visuellen Systems einherzugehen.

In Analogie wurden im vierten Experiment zwei Ruhemessungen von Probanden im fMRT durchgeführt. In einer Sitzung wurde in der Mitte der Ruhemessung tACS mit der individuellen mu-alpha Frequenz bilateral über S1 appliziert und in einer zweiten Sitzung wurde eine Scheinstimulation appliziert. Die funktionelle Verbindungsstärke der primären somatosensorischen Kortizes zu anderen Hirnarealen wurde auf Basis der Eigenvektorzentralität (Lohmann et al., 2010) quantifiziert und deren Modulation durch mu-alpha-tACS untersucht.

Hier zeigte sich, dass die funktionelle Konnektivitätsstärke des linken (und im Trend auch des rechten) primären somatosensorischen Kortex während der Applikation von tACS im Vergleich zur Scheinstimulation reduziert ist. Dieser Effekt war spezifisch für das Zeitfenster während der Stimulation und auch für den primären somatosensorischen Kortex. In einer

Zusammenfassung der Dissertation

explorativen weiteren Analyse zeigte sich zudem, dass die funktionelle Konnektivität sowohl zu sensorischen Eingangsarealen (Thalamus) als auch zu folgenden visuo-motorischen Ausgangsarealen (Cerebellum, intraparietaler Sulcus) reduziert war.

In Analogie zu visuellen alpha-Oszillationen reduzieren durch tACS-synchronisierte und damit in ihrer Amplitude gesteigerte mu-alpha Oszillationen den Informationsfluss zwischen primären somatosensorischen Arealen und anderen Hirnarealen in Ruhe. Dies stützt wiederum die mechanistische Sicht, alpha-Oszillationen modulieren aktiv den neuronalen Informationsfluss.

Schlussfolgerung

Können Funktionen des somatosensorischen Systems durch transkranielle Wechselstromstimulation im alpha-Band moduliert werden und welche Aussagen lassen sich daraus über die Rolle neuronaler mu-alpha-Oszillationen für die Informationsverarbeitung im somatosensorischen System treffen?

Die Ergebnisse der hier beschriebenen Studien belegen eine mögliche Nutzung von tACS für die Modulationen somatosensorischer Funktionen. In dieser Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass die Applikation von mu-alpha-tACS somatosensorische Funktionen auf unterschiedlichen Ebenen (somatosensorische Wahrnehmung, Ruheaktivität gemessen mit dem EEG, Netzwerkaktivität gemessen mit dem fMRT), in unterschiedlichen experimentellen Kontexten und auf unterschiedlichen zeitlichen Skalen (phasisch und tonisch während der Stimulation und tonisch nach der Stimulation) beeinflussen kann. Die Befunde erweitern damit simulationsbasierte, und tier- und humanexperimentelle Studien zur transkraniellen Applikation einer Wechselstromstimulation.

Mit diesen Studien kann die suppressive Rolle neuronaler alpha-Oszillationen für die Somatosensorik bekräftigt werden. Über die Experimente hinweg fanden sich Signaturen supprimierter Informationsverarbeitung bei der aktiven und aufgaben-unabhängigen Modulation somatosensorischer mu-alpha-Oszillationen durch mu-alpha-tACS. Dies deckt sich mit tier- und humanexperimenteller Forschung. Somatosensorische mu-alpha-Oszillationen scheinen einen aktiven Mechanismus neuronaler Suppression zu repräsentieren, der die Informationsverarbeitung insbesondere phasisch supprimiert. Der supprimierende Einfluss der mu-alpha-Amplitude scheint jedoch abhängig vom experimentellen Kontext, wie etwa Aufmerksamkeits- oder Aufgabenanforderungen. Zudem scheinen mu-alpha Oszillationen den Informationsfluss sowohl von frühen Eingangsarealen als auch hin zu Ausgangsarealen und damit auf unterschiedlichen Ebenen zu modulieren.

Diese Ergebnisse bestätigen den möglichen Nutzen dieser Methode zur aktiven Modulation somatosensorischer Funktionen z.B. für therapeutische und rehabilitative Zwecke, aber auch als methodischer Zugang in der Grundlagenforschung.

Referenzen

- Berger, H. (1929). Über das Elektroencephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87(1), 527–570. doi:10.1007/bf01797193
- Buzsáki, G. (2006). *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press. <http://www.oxfordscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780195301069.001.0001/acprof-9780195301069> [Stand: 24.05.2016].
- Foxe, J. J., & Snyder, A. C. (2011). The role of alpha-band brain oscillations as a sensory suppression mechanism during selective attention. *Perception Science*, 2, 154. doi:10.3389/fpsyg.2011.00154
- Friston, K. J. (2011). Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connectivity*, 1(1), 13–36. doi:10.1089/brain.2011.0008
- Haegens, S., Barczak, A., Musacchia, G., Lipton, M. L., Mehta, A. D., Lakatos, P. et al. (2015). Laminar Profile and Physiology of the α Rhythm in Primary Visual, Auditory, and Somatosensory Regions of Neocortex. *The Journal of Neuroscience*, 35(42), 14341–14352. doi:10.1523/JNEUROSCI.0600-15.2015
- Herrmann, C. S., Rach, S., Neuling, T., & Struber, D. (2013). Transcranial alternating current stimulation: a review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes. *Front Hum Neurosci*, 7, 279. doi:10.3389/fnhum.2013.00279
- Jensen, O., & Mazaheri, A. (2010). Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5, 12. doi:10.3389/fnhum.2010.00186
- Jones, S. R., Kerr, C. E., Wan, Q., Pritchett, D. L., Hamalainen, M., & Moore, C. I. (2010). Cued spatial attention drives functionally relevant modulation of the mu rhythm in primary somatosensory cortex. *J Neurosci*, 30(41), 13760–5. doi:10.1523/JNEUROSCI.2969-10.2010
- Klimesch, W., Sauseng, P., & Hanslmayr, S. (2007). EEG alpha oscillations: The inhibition-timing hypothesis. *Brain Research Reviews*, 53(1), 63–88. doi:10.1016/j.brainresrev.2006.06.003
- Krause, B., & Cohen Kadosh, R. (2014). Not all brains are created equal: the relevance of individual differences in responsiveness to transcranial electrical stimulation. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8, 25. doi:10.3389/fnsys.2014.00025
- Kutchko, K. M., & Fröhlich, F. (2013). Emergence of Metastable State Dynamics in Interconnected Cortical Networks with Propagation Delays. *PLoS Comput Biol*, 9(10), e1003304. doi:10.1371/journal.pcbi.1003304
- Linkenkaer-Hansen, K., Nikulin, V. V., Palva, S., Ilmoniemi, R. J., & Palva, J. M. (2004). Prestimulus oscillations enhance psychophysical performance in humans. *J Neurosci*, 24(45), 10186–90. doi:10.1523/JNEUROSCI.2584-04.2004
- Lohmann, G., Margulies, D. S., Horstmann, A., Pleger, B., Lepsien, J., Goldhahn, D. et al. (2010). Eigenvector Centrality Mapping for Analyzing Connectivity Patterns in fMRI Data of the Human Brain. *PLOS ONE*, 5(4), e10232. doi:10.1371/journal.pone.0010232
- Mathewson, K. E., Lleras, A., Beck, D. M., Fabiani, M., Ro, T., & Gratton, G. (2011). Pulsed Out of Awareness: EEG Alpha oscillations represent a pulsed inhibition of ongoing cortical processing. *Frontiers in Psychology*, 2. doi:10.3389/fpsyg.2011.00099
- Pascual-Leone, A., Walsh, V., & Rothwell, J. (2000). Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience – virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(2), 232–237. doi:10.1016/S0959-4388(00)00081-7
- Pfurtscheller, G., & Lopes da Silva, F. H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol*, 110(11), 1842–57. doi:10.1016/s1388-2457(99)00141-8
- Pleger, B., & Villringer, A. (2013). The human somatosensory system: from perception to decision making. *Prog Neurobiol*, 103(0), 76–97. doi:10.1016/j.pneurobio.2012.10.002
- Raichle, M. E. (2015). The restless brain: how intrinsic activity organizes brain function. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 370(1668), 20140172. doi:10.1098/rstb.2014.0172
- Scheeringa, R., Mazaheri, A., Bojak, I., Norris, D. G., & Kleinschmidt, A. (2011). Modulation of Visually Evoked Cortical fMRI Responses by Phase of Ongoing Occipital Alpha Oscillations. *The Journal of Neuroscience*, 31(10), 3813–3820. doi:10.1523/jneurosci.4697-10.2011
- Zaehle, T., Rach, S., & Herrmann, C. S. (2010). Transcranial alternating current stimulation enhances individual alpha activity in human EEG. *PLoS One*, 5(11), e13766. doi:10.1371/journal.pone.0013766

Modulation neuronaler Oszillationen durch transkranielle Wechselstromstimulation und deren Einfluss auf die Somatosensorik

Submitted to the Fakultät für Biowissenschaften, Pharmazie und Psychologie der Universität Leipzig

by Diplom Psychologe Christopher Gundlach

Introduction

Somatosensory functions, like the sense of touch, are highly variable between as well as within subjects. These functions vary dynamically on different temporal scales and are based on dynamics of cortical somatosensory relevant areas. Besides changes usually stretching across long temporal intervals, due to development, learning or illness, somatosensory functions vary also on much smaller scales. On smaller time scales these functions are modulated by the current state of the brain and depend on vigilance, attention and habituation related processes and their fluctuations (Pleger & Villringer, 2013). Brain functions, like somatosensory perception, are not entirely constituted by input signals from the environment and can therefore not completely be described by the physical qualities of the input signals. The brain is rather intrinsically and systemically active and external input and stimuli may only modulate this internal activity. Perception is therefore taking place in the interface between intrinsic neural activity and sensory afferents of peripheral receptors and is thus dependent on physical properties of the stimuli as well as the current state of the brain and their fluctuations (Raichle, 2015). Intrinsic neural oscillations on different time scales may serve as measure of these fluctuations and may be relevant for many different brain functions, although the exact mechanisms are still unknown (Buzsáki, 2006).

Especially alpha waves, which were described as one of the first signatures in the electroencephalogram ("EEG"), seem to play a crucial role for neural information processing (Berger, 1929). While these oscillations were historically seen as an idling rhythm, there is evidence accumulating, rendering their role much more functional: alpha oscillations seem to have an active inhibitory role in information processing. In a couple of theories („sensory suppression“ Foxe & Snyder, 2011; „gating by inhibition“ Jensen & Mazaheri, 2010; „the inhibition timing hypothesis“ Klimesch et al., 2007; „pulsed out awareness“ Mathewson et al., 2011) alpha-waves are hypothesized to represent an active inhibitory mechanisms. Accordingly these waves create phases during which the neural flow of information is suppressed. Furthermore an increase in amplitude increases the inhibition of information processing tonically. This mechanistic view on alpha oscillations is quite enticing as alpha oscillations are for instance found on many different sensory cortices (Haegens et al., 2015). However this interpretation is also mostly motivated by studies of the visual system and especially for the sensory system the relationship between alpha amplitude and phase and

Summary of Dissertation

perception is less clear and more divergent (see Jones et al., 2010; but Linkenkaer-Hansen et al., 2004). Also most of the studies report correlative measures to support the relationship between alpha-oscillations and information processing, which in principle also allow alpha to be seen as a mere epiphenomenon of occurring inhibitory processes.

A possibility to overcome these shortcomings represents the active modulation of neural activity by non-invasive brain stimulation (Pascual-Leone et al., 2000). Especially the relatively new method of transcranial alternating current stimulation (“tACS”) may offer the possibility to synchronize internal neural oscillations by applying a weak external electric oscillation via electrodes attached to the skull (Herrmann et al., 2013).

In the scope of this dissertation were the questions whether the somatosensory system could be modulated by the application of tACS and which role tACS-modulated somatosensory alpha oscillations (mu-alpha) may play for the processing of information.

The effect of tACS on mu-alpha oscillations

In a first explorative step, it was examined with the help of the EEG whether somatosensory mu-alpha oscillations could be modulated in their amplitude by applying tACS (experiment 1 and experiment 2).

In the first experiment participants were sitting in an EEG chamber at rest and watched a silenced documentary. Simultaneously their EEG was recorded and five blocks of tACS, each lasting five minutes, was applied bilaterally over primary sensory cortices (S1). These blocks differed in their applied tACS frequency: individual mu-alpha frequency, mu-alpha \pm 1 Hz, 20 Hz and there was an additional sham stimulation block as control measure. In order to determine each participant's individual mu-alpha frequency (here and in all following experiments) a short pre-experiment was run in which the EEG was recorded while participants were presented with clearly perceivable electric stimuli applied to their right index finger. The neural processing of these stimuli leads to a transient reduction in mu-alpha amplitude after the stimulus presentation (Event-related desynchronization (ERD), Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999) and the participant's individual mu-alpha frequency was henceforth operationalized as the frequency with the largest ERD. For the main experiment, based on a study on a tACS application over visual areas (Zaehle et al., 2010), the strongest increase in amplitude of mu-alpha oscillations after the application of tACS was expected for mu-alpha-tACS, a reduced increase was expected for mu-alpha \pm 1 Hz and a modulation neither for sham nor for 20 Hz tACS.

An increase of mu-alpha oscillations (but not visual alpha oscillations) was found specifically after the application of mu-alpha tACS. Due to the application of a sequence of stimulation blocks within a single experimental session however, effects of interference between stimulation blocks could not be ruled out entirely. Thus in a follow-up study with the same design only mu-alpha-tACS was tested against sham-stimulation.

Summary of Dissertation

After solely applying mu-alpha-tACS, surprisingly a reduction in amplitude of mu-alpha but not visual alpha oscillations was found.

The results of the first two experiments render it likely, that tACS is capable of effectively modulation mu-alpha oscillations in their amplitude. However, as it is already known from other methods on non-invasive brain stimulation, the specific effect seems to depend highly on the context and the parameters of the applied stimulation protocol (Krause & Cohen Kadosh, 2014). The context of several divergent blocks of stimulation may lead to interference between blocks. Additionally the here used bilateral, antiphasic stimulation over both S1 may lead to diverging effects, outlasting the actual stimulation, as compared to the more frequently described in phasic stimulation over visual areas (see Kutchko & Fröhlich, 2013 for a simulation-based approach).

The effect of mu-alpha-tACS on somatosensory perception

In a next step the influence of tACS-modulated mu-alpha oscillations on somatosensory perception was be examined. According to the mechanistic interpretation of the role of alpha-oscillations first, an increase in amplitude of alpha-waves should lead to reduced perception probabilities and second, perception probabilities should be phasically modulated within a single alpha cycle. However especially in the somatosensory domain, the pattern of relationship between amplitude and phase of mu-alpha oscillations and perception seems manifold (see Pleger & Villringer, 2013).

In a third experiment with two sessions, subjects were asked to report the perception of weak electric stimuli, for which the intensity was continuously adapted to participants' perception thresholds with a staircase procedure. In one of the two sessions tACS was applied with participant's individual mu-alpha frequency bilaterally over S1 while in the other session sham-stimulation was applied. This allowed for analyzing the modulation of the perception threshold with respect to time of tACS application (before, during and after mu-alpha-tACS) as well as the phase of tACS during the application.

There was no evidence for a tonic modulation of perception by tACS in the course of the experiment. But a phasic modulation of perception thresholds could be observed. Mu-alpha oscillations synchronized by tACS created phases in which stimulus processing was enhanced and phases in which processing was attenuated. This pattern was specific for mu-alpha oscillations and not observable in a control experiment, in which tACS was applied over visual areas with participant's individual visual alpha frequency.

By actively modulating mu-alpha oscillations this study strongly strengthens the mechanistic interpretation of alpha-oscillations creating pulses of inhibition in the somatosensory system. Alpha waves seem to exert a phasic inhibitory influence on information processing that is implemented modality-specifically. In the meantime the assumed increase of mu-alpha amplitude by tACS did not lead to tonically reduced perception. There was no

Summary of Dissertation

direct evidence for a linear relationship between mu-alpha-amplitude and somatosensory perception probability.

The effect of mu-alpha-tACS on the flow of information on a network level

What is the effect of mu-alpha-oscillations synchronized by tACS on the flow of information on a network level? Based on correlated activity between different brain regions revealed by resting-state measures with functional magnetic resonance imaging (fMRI), it is possible to infer the functional connectivity and therefore aspects of the flow of information in the brain (Friston, 2011). Scheeringa et al. (2011) found a negative correlation between the functional connectivity of the visual system and the amplitude of spontaneously fluctuating visual alpha oscillations: stronger alpha oscillations seem to correspond to a reduced information flow within the visual system.

Analogously in the fourth experiments participants were invited for two resting-state measures in the fMRI. In the middle of one session tACS with participant's individual mu-alpha frequency was applied bilaterally above S1 while sham stimulation was applied during the other session. The strength of functional connectivity of both primary somatosensory cortices to other brain regions was quantified based on eigenvector centrality (Lohmann et al., 2010) and its potential modulation by mu-alpha-tACS was tested.

It was found that the strength of functional connectivity of the left primary somatosensory cortex was reduced during the application of tACS as compared to sham (a similar trend was found for the right cortex). This effect was specific for the time window of the actual stimulation and specific for the somatosensory cortex. In a following explorative analysis it could be shown that the functional connectivity between somatosensory cortex and sensory input regions (thalamus) as well as visuo-motor output regions (cerebellum, intraparietal sulcus) was reduced.

Similar to visual alpha oscillations, mu-alpha oscillations with an increased amplitude due to their synchronization by tACS, reduce the information flow between primary somatosensory cortices and other brain regions at rest. This again supports the mechanistic interpretation of alpha oscillations actively modulating the neural information flow.

Conclusion

Can somatosensory functions be altered by transcranial alternating current stimulation in the alpha band and what functional role of mu-alpha oscillations with respect to information processing in the somatosensory system can be inferred from this?

The results of the studies described here, support the feasibility of using tACS for a modulation of somatosensory functions. With these studies it could be shown for the first time, that the application of mu-alpha-tACS is capable of modulating somatosensory functions on different operationalized levels (somatosensory perception, activity at rest measured with the EEG, network activity at rest measured with fMRI), in different experimental settings and on

Summary of Dissertation

different temporal scales (phasically and tonically during stimulation and tonically after the end of the stimulation). The results therefore extend stimulation based studies, animal as well as human studies on the transcranial application of alternating current.

The results of the studies presented here speak in favor of the suppressive role of alpha oscillations for information processing. Across the different experiments signatures of suppressed information processing were found when somatosensory mu-alpha oscillations were modulated in context of task- or rest-measurements. This is in accordance with results from human and animal experiments. Somatosensory mu-alpha oscillations seem to represent an active mechanism of neural suppression, which modulates information processing in particular phasically. The suppressive effect of mu-alpha-amplitude however seems to depend on the experimental context, like task or attentional demands. Furthermore alpha oscillations seem to modulate the flow of information from early input regions as well as to consequent output regions and seem therefore to be capable of modulation different processing levels.

These results also illustrate the potential benefits one may obtain, by using non-invasive brain stimulation protocols as a tool to modulate somatosensory functions for therapeutic and rehabilitative purposes as well as a potential methodological approach for basic research.

Summary of Dissertation

References

- Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87(1), 527–570. doi:10.1007/bf01797193
- Buzsáki, G. (2006). *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press. <http://www.oxfordscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780195301069.001.0001/acprof-9780195301069> [Stand: 24.05.2016].
- Foxe, J. J., & Snyder, A. C. (2011). The role of alpha-band brain oscillations as a sensory suppression mechanism during selective attention. *Perception Science*, 2, 154. doi:10.3389/fpsyg.2011.00154
- Friston, K. J. (2011). Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connectivity*, 1(1), 13–36. doi:10.1089/brain.2011.0008
- Haegens, S., Barczak, A., Musacchia, G., Lipton, M. L., Mehta, A. D., Lakatos, P. et al. (2015). Laminar Profile and Physiology of the α Rhythm in Primary Visual, Auditory, and Somatosensory Regions of Neocortex. *The Journal of Neuroscience*, 35(42), 14341–14352. doi:10.1523/JNEUROSCI.0600-15.2015
- Herrmann, C. S., Rach, S., Neuling, T., & Struber, D. (2013). Transcranial alternating current stimulation: a review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes. *Front Hum Neurosci*, 7, 279. doi:10.3389/fnhum.2013.00279
- Jensen, O., & Mazaheri, A. (2010). Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5, 12. doi:10.3389/fnhum.2010.00186
- Jones, S. R., Kerr, C. E., Wan, Q., Pritchett, D. L., Hamalainen, M., & Moore, C. I. (2010). Cued spatial attention drives functionally relevant modulation of the mu rhythm in primary somatosensory cortex. *J Neurosci*, 30(41), 13760–5. doi:10.1523/JNEUROSCI.2969-10.2010
- Klimesch, W., Sauseng, P., & Hanslmayr, S. (2007). EEG alpha oscillations: The inhibition-timing hypothesis. *Brain Research Reviews*, 53(1), 63–88. doi:10.1016/j.brainresrev.2006.06.003
- Krause, B., & Cohen Kadosh, R. (2014). Not all brains are created equal: the relevance of individual differences in responsiveness to transcranial electrical stimulation. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8, 25. doi:10.3389/fnsys.2014.00025
- Kutchko, K. M., & Fröhlich, F. (2013). Emergence of Metastable State Dynamics in Interconnected Cortical Networks with Propagation Delays. *PLoS Comput Biol*, 9(10), e1003304. doi:10.1371/journal.pcbi.1003304
- Linkenkaer-Hansen, K., Nikulin, V. V., Palva, S., Ilmoniemi, R. J., & Palva, J. M. (2004). Prestimulus oscillations enhance psychophysical performance in humans. *J Neurosci*, 24(45), 10186–90. doi:10.1523/JNEUROSCI.2584-04.2004
- Lohmann, G., Margulies, D. S., Horstmann, A., Pleger, B., Lepsien, J., Goldhahn, D. et al. (2010). Eigenvector Centrality Mapping for Analyzing Connectivity Patterns in fMRI Data of the Human Brain. *PLOS ONE*, 5(4), e10232. doi:10.1371/journal.pone.0010232
- Mathewson, K. E., Lleras, A., Beck, D. M., Fabiani, M., Ro, T., & Gratton, G. (2011). Pulsed Out of Awareness: EEG Alpha oscillations represent a pulsed inhibition of ongoing cortical processing. *Frontiers in Psychology*, 2. doi:10.3389/fpsyg.2011.00099
- Pascual-Leone, A., Walsh, V., & Rothwell, J. (2000). Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience – virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(2), 232–237. doi:10.1016/S0959-4388(00)00081-7
- Pfurtscheller, G., & Lopes da Silva, F. H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol*, 110(11), 1842–57. doi:10.1016/s1388-2457(99)00141-8
- Pleger, B., & Villringer, A. (2013). The human somatosensory system: from perception to decision making. *Prog Neurobiol*, 103(0), 76–97. doi:10.1016/j.pneurobio.2012.10.002
- Raichle, M. E. (2015). The restless brain: how intrinsic activity organizes brain function. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 370(1668), 20140172. doi:10.1098/rstb.2014.0172
- Scheeringa, R., Mazaheri, A., Bojak, I., Norris, D. G., & Kleinschmidt, A. (2011). Modulation of Visually Evoked Cortical fMRI Responses by Phase of Ongoing Occipital Alpha Oscillations. *The Journal of Neuroscience*, 31(10), 3813–3820. doi:10.1523/jneurosci.4697-10.2011
- Zaehle, T., Rach, S., & Herrmann, C. S. (2010). Transcranial alternating current stimulation enhances individual alpha activity in human EEG. *PLoS One*, 5(11), e13766. doi:10.1371/journal.pone.0013766

CV

Persönliche Informationen

Name	Christopher Gundlach
Geburtsdatum	27.10.1984
Geburtsort	Neustrelitz

Bildungsweg

seit 2011	Doktorand, Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Abteilung Neurologie bei Prof. Dr. Arno Villringer
2005-2010	Studium der Psychologie an der Universität Leipzig; Abschluss Diplom
1995-2004	Abitur, Curie-Gymnasium Neubrandenburg

wissenschaftliche Karriere

seit 2014	wissenschaftlicher Mitarbeiter, Abteilung Allgemeine Psychologie, Universität Leipzig, bei Prof. Dr. Matthias M. Müller
seit 2014	Gastwissenschaftler Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Abteilung Neurologie bei Prof. Dr. Arno Villringer
2011-2014	Doktorand, Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Abteilung Neurologie bei Prof. Dr. Arno Villringer
2007-2010	studentische Hilfskraft, Abteilung Allgemeine Psychologie, Universität Leipzig, bei Prof. Dr. Matthias M. Müller

Publikationen

Manuskripte

- Dähne, S., Biessmann, F., Samek, W., Haufe, S., Goltz, D., **Gundlach, C.**, Villringer, A., Fazli, S., & Müller, K.-R. (2015). Multivariate machine learning methods for fusing multimodal functional neuroimaging data. *Proceedings of the IEEE* 103, 1507–1530.
- Goltz, D., **Gundlach, C.**, Nierhaus, T., Villringer, A., Müller, M.M., & Pleger, B. (2015). Connections between intraparietal sulcus and a sensorimotor network underpin sustained tactile attention. *J. Neurosci.* 35, 7938–7949.
- Gundlach, C.**, & Müller, M.M. (2013). Perception of illusory contours forms intermodulation responses of steady state visual evoked potentials as a neural signature of spatial integration. *Biological Psychology* 94, 55–60.
- Gundlach, C.**, Müller, M.M., Nierhaus, T., Villringer, A., & Sehm, B. (2016). Phasic modulation of human somatosensory perception by transcranially applied oscillating currents. *Brain Stimulation* 9, 712–719.
- Hove, M.J., Stelzer, J., Nierhaus, T., Thiel, S.D., **Gundlach, C.**, Margulies, D.S., Dijk, K.R.A.V., Turner, R., Keller, P.E., & Merker, B. (2015). Brain network reconfiguration and perceptual decoupling during an absorptive state of consciousness. *Cereb. Cortex* bhv137.
- Kaminski, E., Steele, C.J., Hoff, M., **Gundlach, C.**, Rjosk, V., Sehm, B., Villringer, A., & Ragert, P. (2016). Transcranial direct current stimulation (tDCS) over primary motor cortex leg area promotes dynamic balance task performance. *Clinical Neurophysiology* 127, 2455–2462.
- Müller, M., & **Gundlach, C.** (accepted). Competition for attentional resources between low spatial frequency content of emotional images and a foreground task in early visual cortex. *Psychophysiology*.
- Nierhaus, T., **Gundlach, C.**, Goltz, D., Thiel, S.D., Pleger, B., & Villringer, A. (2013). Internal ventilation system of MR scanners induces specific EEG artifact during simultaneous EEG-fMRI. *NeuroImage* 74, 70–76.
- Rjosk, V., Kaminski, E., Hoff, M., **Gundlach, C.**, Villringer, A., Sehm, B. & Ragert, P. (accepted) Transcranial alternating current stimulation at beta frequency: lack of immediate effects on excitation and interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *Frontiers in Human Neuroscience*.
- Sehm, B., Hoff, M., **Gundlach, C.**, Taubert, M., Conde, V., Villringer, A., & Ragert, P. (2013). A novel ring electrode setup for the recording of somatosensory evoked potentials during transcranial direct current stimulation (tDCS). *Journal of Neuroscience Methods* 212, 234–236.

Vorträge

- Gundlach, C.**, Müller, M., Nierhaus, T., Villringer, A., & Sehm, B. (2016). Spezifische Modulation somatosensorischer Wahrnehmung durch transkranielle Wechselstromstimulation. 50. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychologie, Leipzig, Germany.
- Gundlach, C.**, Müller, M., Nierhaus, T., Villringer, A., & Sehm, B. (2014). Modulating somatosensation with transcranial alternating current stimulation, Bernstein Seminar, Bernstein Center Freiburg, Germany
- Gundlach, C.**, Müller, M., Nierhaus, T., Villringer, A., & Sehm, B. (2013). Phasic modulation of somatosensory perception by means of transcranial alternating current stimulation. 5th International Conference on Non-invasive Brain Stimulation, Leipzig, Germany.
- Gundlach, C.**, Müller, M., Nierhaus, T., Villringer, A., & Sehm, B. (2013). Modulating somatosensory detection thresholds with transcranial alternating current stimulation. Mind-Brain Symposium, Berlin, Germany.

Poster

- Gundlach, C.**, Müller, M. M., Nierhaus, T., Villringer, A., & Sehm, B. (2013). Shifting somatosensory detection thresholds with transcranial alternating stimulation in a phasic manner. 43rd Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, CA, USA.
- Gundlach, C.**, Sehm, B., Müller, M., & Villringer, A. (2012). Modulation of somatosensory oscillations by means of transcranial alternating current stimulation. Poster presented at 18th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Beijing, China.
- Goltz, D., **Gundlach, C.**, Nierhaus, T., Villringer, A., & Müller, M. (2013). Inter-individual differences in measures of spatial somatosensory attention. IMPRS NeuroCom Summer School, Leipzig, Germany
- Goltz, D., **Gundlach, C.**, Nierhaus, T., Villringer, A., & Müller, M. (2013). Inter- and intra-individual differences in the attentional modulation of the somatosensory steady state signal. 5th International Conference on Non-invasive Brain Stimulation, Leipzig, Germany.
- Stelzer, J., Hove, M. J., Nierhaus, T., Thiel, S., **Gundlach, C.**, Margulies, D. S., Turner, R., Keller, P. E., & Merker, B. (2012). Shamanic journeys and rhythmic induced trance: A simultaneous fMRI & EEG study of altered states of consciousness. 18th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Beijing, China.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich,

Christopher Gundlach, geboren am 27.10.1984 in Neustrelitz,

1. dass die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt wurde und dass die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken in der Arbeit als solche kenntlich gemacht worden sind;
2. dass weitere Personen bei der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt waren, insbesondere auch nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen wurde und dass Dritte von dem Antragsteller weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen;
3. dass die vorgelegte Arbeit in gleicher oder in ähnlicher Form keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zum Zwecke einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt und auch veröffentlicht wurde;
4. dass keine früheren, erfolglosen Promotionsversuche stattgefunden haben.