



Doctoral Thesis

Modulation of Functional Connectivity with Brain Stimulation and Future Applications

Author(s):

Bächinger, Marc Thomas

Publication Date:

2017

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-b-000229176> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS. ETH NO. 24597

Modulation of functional connectivity with brain stimulation and future applications

A thesis submitted to attain the degree of

DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH

(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

MARC THOMAS BÄCHINGER

MSc ETH Biology

born on 06.09.1987

citizen of Hohentannen TG

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Nicole Wenderoth

Prof. Dr. Christian Ruff

Prof. Dr. Daniel Kiper

2017

Abstract

Non-invasive brain stimulation (NIBS) has become increasingly popular to study the causal mechanisms of brain function and behaviour. However, how brain stimulation interacts with on-going neuronal activity is still poorly understood. It has been proposed that consideration of the underlying “brain-state”, or more specifically, neuronal oscillations, might be beneficial for the effectiveness of NIBS. Here we investigate how transcranial alternating current stimulation (tACS) and repetitive sensory stimulation entrain neuronal oscillations and modulate functional connectivity, as measured, for example, with resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI). Better understanding the interactions between brain stimulation and neuronal activity also enables a more systematic approach to the application of brain stimulation to behavioural phenomena. We therefore also investigate and discuss a potentially interesting application for our brain stimulation approach: motor slowing. Motor slowing refers to a phenomenon where prolonged motor execution (i.e. finger tapping) can lead to a break down in performance that cannot be explained by muscular fatigue. Naturally occurring motor slowing is an interesting target for neuromodulation as it shares similarities with the pathological symptom of motor slowing observed in certain neurodegenerative diseases (e.g. Parkinson’s disease). Studying naturally occurring motor slowing via neuromodulation might therefore provide insights into the causal mechanisms of motor slowing in Parkinson’s, and possibly lead to new intervention therapies. This thesis includes two lines of research: In the first two projects we investigate the effects of tACS and repetitive sensory stimulation on brain connectivity during rest, and in the third project we examine the neural mechanisms of motor slowing to identify potential stimulation targets for future applications of neuromodulation.

In the first project we investigate the effects of tACS on resting-state connectivity as measured with rs-fMRI. We use a novel tACS approach to establish a causal link between the slow fluctuations of rs-fMRI (<0.01 Hz) and electrophysiological rhythms, which occur at much faster timescales (>5 Hz). Previous studies suggested that slowly fluctuating power envelopes of faster electrophysiological signals synchronize across brain areas and that the topography of this activity is spatially correlated to resting state networks derived from rs-fMRI. Via our new neuromodulation paradigm, which exploits these power-synchronization mechanisms, we were able to establish a causal link between the two processes and successfully modulate long-range connectivity.

In the second project we use repetitive sensory stimulation to entrain neuronal oscillations in combination with EEG to obtain an on-line electrophysiological readout. TACS was not used here since it is difficult to combine with EEG directly due to excessive noise induced by the electrical stimulation. Repetitive sensory stimulation, however, does not lead to excessive artefacts within EEG. We were able to show that a similar stimulation paradigm to that used in the first project can successfully entrain neuronal oscillations. This project also demonstrated that repetitive sensory stimulation can be used to cross-validate our tACS stimulation protocol used previously.

In the third project we use a multimodal approach to investigate motor slowing. We show converging evidence that motor slowing leads to a change of the excitation-inhibition balance within prima-

ry motor cortex towards excitation. We suggest that the reduction in inhibition is caused by a breakdown of surround inhibition and that this leads to disrupted synergistic control of agonist/antagonist muscle contractions (resulting in co-contractions), which is ultimately responsible for motor slowing.

Finally we discuss how the insights gained from the first two projects might be used to establish the causal mechanisms of motor slowing. Taken together our results suggest that modulation of long-range connectivity is a useful tool to study the causal mechanisms of brain function, if beforehand a clear mechanistic model is established, which can then be tested via brain stimulation.

Zusammenfassung

Techniken zur nicht-invasiven Hirnstimulation werden immer beliebter um die kausalen Mechanismen von Hirnaktivität und Verhalten zu untersuchen. Doch wie diese Techniken mit der laufenden neuronalen Aktivität wechselwirkt ist nach wie vor umstritten. In der vorliegenden Studie untersuchen wir die Möglichkeit mit transkranieller Wechselstromstimulation (tACS) und repetitiver sensorischer Stimulation neuronale Oszillationen zu induzieren und funktionelle Konnektivität, wie sie beispielsweise mit Ruhe-Magnetresonanztomographie (rs-fMRI) gemessen werden kann, zu modulieren. Zusätzlich untersuchen und diskutieren wir eine potenziell interessante Anwendung unseres Hirnstimulationsansatzes nämlich die Motorische Verlangsamung. Motorische Verlangsamung beschreibt ein Prozess bei welchem es nach längerer repetitiver Ausführung eines motorischen Programms (z.B. Fingerklopfen) zu einer Leistungsreduktion kommt. Diese Leistungsreduktion kann nicht durch muskuläre Ermüdung erklärt werden. Diese natürliche motorische Verlangsamung ist insofern ein interessantes Ziel für Neuromodulation, weil sie Ähnlichkeit mit der pathologischen motorischen Verlangsamung (Bradykinesie) in neurodegenerativen Erkrankungen zeigt (z.B. Parkinson). Das Untersuchen dieser „natürlichen“ motorischen Verlangsamung via Neuromodulation könnte daher nicht nur Einblicke in die kausalen Mechanismen dieser Erkrankungen geben, sondern auch zu neuen Interventionstherapien führen. Wir verfolgen daher zwei verschiedenen Forschungsrichtungen: Zum einen untersuchen wir in den ersten beiden Projekten die Effekte von tACS und repetitiver sensorischer Stimulation auf die Gehirnkonnektivität, zum anderen untersuchen wir im dritten Projekt die Mechanismen der motorischen Verlangsamung um mögliche Stimulationsansätze zu finden.

Im ersten Projekt untersuchen wir die Effekte von tACS auf die Hirnkonnektivität in Ruhe, was mit Ruhe-Magnetresonanztomographie (rs-fMRI) gemessen wird. Wir verwenden einen neuartigen tACS-Ansatz, um einen kausalen Zusammenhang zwischen den langsamen Oszillationen von rs-fMRI ($< 0,01$ Hz) und elektrophysiologischen Rhythmen herzustellen, welche bei wesentlich höheren Frequenzen (> 5 Hz) auftreten. Frühere Studien haben vorgeschlagen, dass sich die langsamen Leistungsschwankungen dieser schnelleren elektrophysiologischen Signale über weitere Hirnbereiche synchronisieren und dass die Topographie dieser Aktivität räumlich mit den aus rs-fMRI abgeleiteten Netzwerken korreliert. Mit unserem neuartigen Neuromodulationsparadigma, welches diese synchronisierten Leistungsschwankungen ausnützt, konnten wir einen Kausalzusammenhang zwischen den beiden Prozessen herstellen.

Im zweiten Projekt verwenden wir repetitive sensorische Stimulation in Kombination mit EEG, weil tACS nicht direkt mit EEG kombiniert werden kann und daher ein direktes Auslesen von elektrophysiologischen Daten in Kombination mit dem tACS Stimulationsparadigma aus dem ersten Projekt nicht möglich war. Repetitive sensorische Stimulation hat den Vorteil, dass es nicht zu Artefakten im EEG führt. Wir konnten zeigen, dass ein ähnliches Stimulationsparadigma wie wir es im ersten Projekt verwendet haben in der Lage ist neuronale Oszillationen zu modulieren. Dies ermöglicht es uns

repetitive sensorische Stimulation zu benützen um in zukünftigen Projekten tACS Protokolle zu validieren.

Im dritten Projekt verwenden wir einen multimodalen Ansatz zur Untersuchung der motorischen Verlangsamung. Wir präsentieren konvergierende Daten, dass die motorische Verlangsamung zu einer erhöhten Disinhibition des primären motorischen Kortex führt. Unsere These ist, dass diese Inhibitionsreduktion durch einen Zusammenbruch von Surround-Inhibition verursacht wird, welche zu einer Diskrepanz zwischen agonistischer und antagonistischer Kontrolle führt, was sich schlussendlich in motorischer Verlangsamung zeigt.

Schliesslich diskutieren wir, wie die Erkenntnisse aus den ersten beiden Projekten verwendet werden könnten, um die kausalen Mechanismen der motorischen Verlangsamung zu testen. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Modulation von Hirnkonnektivität ein nützliches Instrument sein kann, um kausale Zusammenhänge zu untersuchen, solange vorgängig ein klares mechanistisches Modell etabliert wird, welches dann getestet werden kann.