

Effekt von transkranieller Theta-Gamma-Wechselstrom- stimulation auf motorisches Lernen nach Schlaganfall

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Lina Sophie Grigutsch

aus

Leipzig

2025

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: PD Dr. Robert Schulz

Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Franz Ricklefs

Vorsitz der Prüfungskommission: Prof. Dr. Franz Ricklefs

Mitglied der Prüfungskommission: PD Dr. Christian Moll

Mitglied der Prüfungskommission: PD Dr. Maxim Bester

Datum der mündlichen Prüfung: 17.02.2026

Inhaltsverzeichnis

1. Darstellung der Publikation	4
1.1 Hintergrund und Hypothese	4
1.2 Material und Methoden	7
1.3 Ergebnisse und Diskussion.....	10
2. Originalartikel: "Differential effects of theta-gamma tACS on motor skill acquisition in young individuals and stroke survivors: A double-blind, randomized, sham-controlled study".....	15
3. Zusammenfassung	25
4. Literaturverzeichnis.....	26
5. Abkürzungsverzeichnis	30
6. Erklärung des Eigenanteils	31
7. Eidesstattliche Versicherung	32
8. Danksagung.....	33

1. Darstellung der Publikation

1.1 Hintergrund und Hypothese

Potenzial transkranieller Wechselstromstimulation in der Schlaganfallrehabilitation

In Deutschland erleiden jährlich etwa 2 von 1000 Menschen einen erstmaligen Schlaganfall, davon rund 80% einen ischämischen Hirninfarkt (Robert Koch-Institut 2015). Zu den häufigsten damit einhergehenden neurologischen Defiziten gehört die Hemiparese. Diese kann zu langfristiger Behinderung, Pflegebedürftigkeit und deutlicher Verringerung der Lebensqualität führen. Ihr Schweregrad ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren für das Ausmaß der Behinderung (Hankey et al. 2002). Insbesondere die Armparese führt zu Einschränkungen in der Ausführung der Aktivitäten des täglichen Lebens. In der Regel kommt es in der Phase nach einem Schlaganfall zu einer funktionellen Erholung und motorische Fähigkeiten können zumindest teilweise wiedererlangt werden. Die Erholung verläuft nicht linear, sondern ist in den ersten Wochen und Monaten am größten, während in der chronischen Phase nur noch kleinere Fortschritte zu erwarten sind (Kwakkel et al. 2004). In der neurologischen Rehabilitation werden bereits eine Vielzahl verschiedener Interventionen angewandt, die den Erholungsprozess signifikant unterstützen (Langhorne et al. 2011). Die Verbesserung der Rehabilitation, insbesondere in der chronischen Phase, ist aber weiterhin von großem Interesse.

Motorische Lernprozesse und neuronale Plastizität sind für die Rehabilitation entscheidend (Krakauer 2006, Di Lazzaro et al. 2010) und können Angriffspunkt für neue Verfahren sein. In diesem Kontext werden Methoden der nicht-invasiven Hirnstimulation, wie transkranielle Gleich- und Wechselstromstimulation (tDCS und tACS) und transkranielle Magnetstimulation (TMS), untersucht. TMS und tDCS konnten bei gutem Sicherheitsprofil verschiedene Endpunkte der motorischen Rehabilitation in Studien positiv beeinflussen (Van Hoornweder et al. 2021, Straudi et al. 2025, Zhang et al. 2025). TMS wird in der Rehabilitation bei Armparesen bereits in Leitlinien empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation 2020). Transkranielle Wechselstromstimulation (tACS) ist zur motorischen Rehabilitation von Schlaganfallpatient:innen bisher kaum untersucht, obwohl positive Effekte auf Motorik bei Gesunden gezeigt wurden. TACS ist die Anwendung schwacher sinusoidaler elektrischer Ströme bestimmter Frequenzen auf der Kopfhaut. Ein Teil des Stroms wird auf den zerebralen Kortex weitergeleitet und erzeugt dort ein oszillierendes elektrisches Feld, welches mit intrinsischer elektrischer Aktivität interagiert. Die Wirkhypothese ist, dass tACS kortikale Oszillationen frequenzabhängig modulieren und induzieren sowie neuronale Aktivität synchronisieren kann und darüber behaviorale Effekte erzeugt (Wischniewski et al. 2023). Insbesondere, wenn neuronale Oszillationen, wie nach

einem Schlaganfall, pathologisch verändert sind (Bönstrup et al. 2019, Rossiter et al. 2014, Rabiller et al. 2015), scheint tACS daher eine vielversprechende Therapieoption.

Frequenzabhängige Effekte von tACS auf Motorik

Der primär motorische Kortex (M1) hat eine zentrale Funktion bei der Steuerung von Willkürmotorik und in Prozessen des motorischen Lernens (Dayan und Cohen 2011). Gamma (>30 Hz)-Oszillationen bilden hier einen der vorherrschenden Rhythmen (Nowak et al. 2018). Im Gegensatz zu Oszillationen niedriger Frequenzen wie Alpha (um 10 Hz) und Beta (15-30 Hz) treten Gamma-Oszillationen in M1 somatotopisch spezifisch auf und zeichnen sich durch eine ereigniskorrelierte Synchronisation aus. Üblicherweise wird zwischen einem niedrigen (30-60 Hz, "Low Gamma") und einem hohen (60-100 Hz, "High Gamma") Frequenzbereich differenziert, denen wahrscheinlich unterschiedliche Funktionen zukommen. Da High-Gamma-Oszillationen insbesondere mit dem Beginn von Bewegungen korrelieren, werden sie als Signal für Initiation und Ausführung von Bewegungen diskutiert (Crone et al. 1998, Muthukumaraswamy 2010, Cheyne 2013). In Einklang mit dieser Theorie hatte tACS mit Gamma-Frequenzen über M1 in Studien an gesunden Versuchspersonen prokinetische Effekte, während Beta-tACS teils gegenteilige Effekte zeigte (Sugata et al. 2018, Bologna et al. 2019, Spooner und Wilson 2023, Moisa et al. 2016, Joundi et al. 2012, Guerra et al. 2018).

Akkad et al. (2021) untersuchten als Erste den Einfluss von Theta-Gamma-tACS über M1 auf motorisches Lernen. Theta-Gamma-tACS basiert auf dem Konzept der Phasen-Amplituden-Kopplung (PAK), einem weit verbreiteten kortikalen Phänomen, bei dem sich die Amplitude von Gamma-Oszillationen in Abhängigkeit von der Phase einer Theta-Oszillation verändert (s. Abbildung 1A). Ausführlich wurde es zunächst im Hippocampus und entorhinalen Kortex von Nagetieren beschrieben und ist dort mit Erkundungsverhalten, Lern- und Gedächtnisprozessen (Chrobak und Buzsáki 1998, Buzsáki et al. 2003, Colgin 2015) assoziiert. Beim Menschen ist dieses Phänomen auch in und zwischen Regionen des Neokortex verbreitet (Maris et al. 2011, Canolty et al. 2006). Neben Lernprozessen scheint es hier mit kognitiver Kontrolle assoziiert zu sein (Friese et al. 2013). Einige Autor:innen stellen die Hypothese auf, dass Theta-Gamma-PAK eine grundlegende Rolle bei kortikaler Informationsverarbeitung spiele (Lisman und Jensen 2013, Fries 2009). In Bezug auf die Rolle von Theta-Gamma-PAK bei motorischem Lernen gibt es noch wenig Evidenz. Dürschmid et al. (2014) konnten in der Analyse von Elektrokortikographie-Signalen von sechs Versuchspersonen während einer motorischen Aufgabe eine Assoziation zwischen Lernerfolg und der Stärke von Theta-Gamma-PAK in M1 feststellen. Rustamov et al. (2022) beschrieben, dass die Stärke von Theta-Gamma-PAK in M1 mit motorischer Erholung nach einem Schlaganfall korreliert.

Mit dem Ziel, Theta-Gamma-PAK im Kortex zu modulieren, wurde Theta-Gamma-tACS entwickelt. Dabei handelt es sich um tACS im Theta-Rhythmus, wobei entweder die positive (theta-gamma peak-coupled, kurz: TGP) oder negative (theta-gamma trough-coupled, kurz: TGT) Theta-Phase im Gamma-Rhythmus moduliert wird (s. Abbildung 1B,C). TGP- und TGT-tACS sollen Gamma-Aktivität, gekoppelt an unterschiedliche Theta-Phasen, induzieren bzw. verstärken und damit phasenspezifisch unterschiedliche behaviorale Effekte erzeugen. Akkad et al. (2021) applizierten Theta-Gamma-tACS über M1, während junge, gesunde Versuchspersonen eine ballistische Bewegung mit dem Daumen übten. TGP-tACS konnte den Lernerfolg, definiert als die Steigerung der Beschleunigung des Daumens, signifikant verbessern. TGT-tACS zeigte keinen signifikanten Effekt.

Hypothese und Ziel der Studie

Wir stellten in der vorliegenden Studie die Hypothese auf, dass TGP-tACS motorisches Lernen im Vergleich zu TGT-tACS und Sham-Stimulation verbessert. Erstens sollte in der Studie diese Hypothese an Gesunden überprüft und damit die Ergebnisse von Akkad et al. (2021) reproduziert werden. Zweitens sollte der Effekt auch bei Schlaganfallbetroffenen gezeigt werden und damit der Grundstein für die Anwendung in der Schlaganfallrehabilitation gelegt werden.

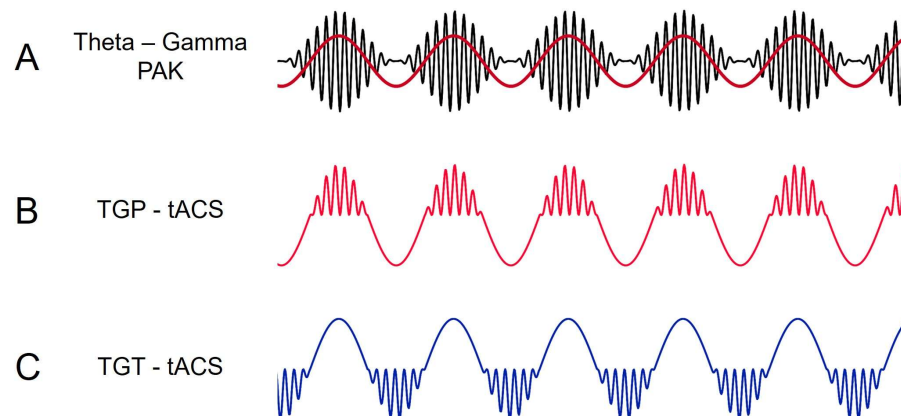


Abbildung 1: Theta-Gamma-Phasen-Amplituden-Kopplung. **A:** Die Amplitude der Gamma-Oszillation (schwarz) verändert sich in Abhängigkeit von der Phase der Theta-Oszillation (rot). Im dargestellten Fall ist die Gamma-Oszillation an die Spitze der Theta-Oszillation gekoppelt, sprich, ihre Amplitude erreicht dort ihr Maximum. **B,C:** TACS-Wellenformen zur Induktion von Theta-Gamma-PAK mit Kopplung von Gamma an Spitze (B) oder Tal (C) der Theta-Oszillation.

1.2 Material und Methoden

Pilotversuche zur tACS-Montage

Die Lokalisation und Stärke des durch tACS erzeugten kortikalen elektrischen Felds hängen von der Anordnung der Elektroden ab. Zudem steigt die Feldstärke linear mit der applizierten Stromstärke. Ergebnissen aus Tierstudien zeigen, dass der synchronisierende Effekt von tACS auf kortikale Neuronen mit höheren Feldstärken zunimmt (Wischnewski et al. 2023). In der vorliegenden Studie sollte tACS im primär motorischen Kortex (M1) Theta-Gamma-PAK induzieren. Dafür sollte eine möglichst hohe tACS-Feldstärke über M1 erreicht werden. Auch eine Stimulation weiter frontal liegender motorischer Areale, wie dem prämotorischen Kortex und dem supplementär motorischen Kortex, war erwünscht, da bekannt ist, dass diese für motorische Lernprozesse von Bedeutung sind (Dayan und Cohen 2011). Um möglichst zielgerichtet zu stimulieren wurde eine HD (High-Definition)-tACS-Montage, bestehend aus einer oder mehreren zentralen Elektroden über den Zielstrukturen und mehreren darum angeordneten antiphasisch stimulierenden Rückelektroden, gewählt. Da die Stimulation über den Elektrodenpositionen F4 und FP1 (nach dem 10-20-EEG-System) in ersten Selbstversuchen zur Wahrnehmung von Phosphenen führte, wurden diese Elektrodenpositionen ausgeschlossen. Mit der Software SimNIBS (Thielscher et al. 2015) können tACS-Felder für verschiedene Elektronenkonfigurationen simuliert werden. Zur Auswahl einer geeigneten Elektrodenmontage wurden die elektrischen Felder über dem Kortex am MNI 152-Kopfmodell (Fonov et al. 2009, Puonti et al. 2020) simuliert. Dabei handelt es sich um ein Kopfmodell ausgehend von den gemittelten kranialen MRT-Aufnahmen von 152 Personen, welches als „Standardgehirn“ genutzt wird.

Limitierender Faktor für die tACS-Stromstärke sind unangenehme Missempfindungen auf der Kopfhaut unter den Stimulationselektroden, welche mit steigender Stromstärke zunehmen. In Pilotexperimenten sollte eine möglichst für alle Proband:innen tolerable Stromstärke ermittelt werden. Hierbei wurde eine 1:3-Montage mit der zentralen Elektrode über dem rechten M1 an Position C4 verwendet (s. Abbildung 2B). Insgesamt 9 Versuchspersonen (3 weiblich, 6 männlich) nahmen an Pilotexperimenten teil. Es zeigten sich große interindividuelle Unterschiede in Auftreten und Stärke von Missempfindungen. Zur Reduktion der Empfindungen wandten wir eine lokalanästhetische Creme an den Elektrodenpositionen auf der Kopfhaut an. Vier von sieben Versuchspersonen empfanden die Stimulation mit ± 2 mA über C4 als schmerzhaft. Nur eine von drei dieser Versuchspersonen gab nach Anwendung des Lokalanästhetikums eine deutliche Abnahme der Schmerzen an. Eine Stromstärke von $\pm 1,5$ mA wurde von allen neun Proband:innen als tolerabel empfunden, wobei drei weiterhin Schmerzen angaben. TACS mit ± 1 mA wurde

von allen Versuchspersonen gut toleriert. Aufgrund der häufig auftretenden Schmerzen mit der Pilotmontage wurde diese für die Studie abgewandelt, indem eine zweite zentrale Elektrode an Position C2 hinzugefügt und über C2 und C4 mit je ± 1 mA stimuliert wurde. Die Simulation des tACS-Felds am MNI-152-Kopfmodell ergab in der Handregion in M1 eine Feldstärke von 0,26 V/m, welche leicht über der mit der Pilotmontage und $\pm 1,5$ mA erreichten Feldstärke von 0,23 V/m und deutlich über der in der Studie von Akkad et al. (2021) erreichten Feldstärke von 0,14 V/m lag (s. Abbildung 2).

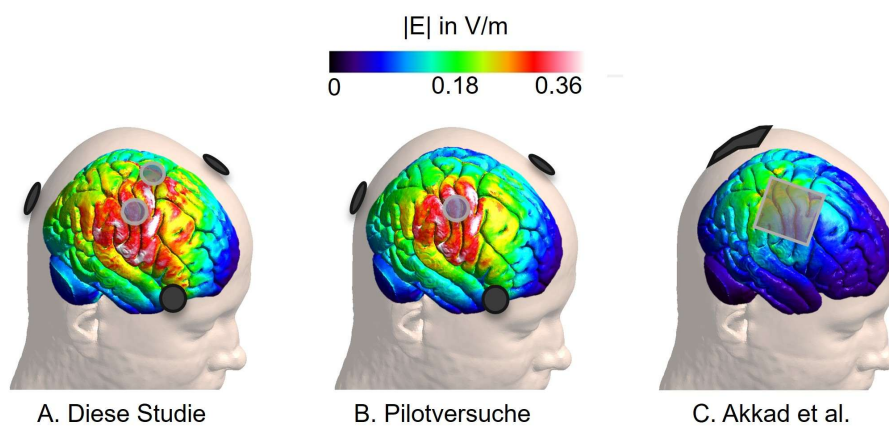


Abbildung 2: SimNIBS-Simulationen der durch tACS erzeugten kortikalen elektrischen Felder bei verschiedenen Elektrodenmontagen am MNI-152-Kopfmodell. Farbe: Elektrische Feldstärke. Hellgrau: Elektrode(n) über Zielstrukturen. Schwarz: Rückelektroden. Runde Elektroden mit 2cm Durchmesser in A,B. Quadratische 5x5 cm-Elektroden in C. **A:** je 1 mA über zentrale Elektroden an C2 und C4, 0,67 mA über Oz, FC1 und F8 **B:** 1,5 mA über zentrale Elektrode an C4, 0,5 mA über Oz, FC1, F8 **C:** je 1 mA über C4 und Pz.

Studiendesign

Es wurde eine Kohorte aus jungen, gesunden Versuchspersonen und eine Kohorte von Schlaganfallpatient:innen untersucht. Die gesunde Kohorte umfasste 78 Rechtshänder:innen zwischen 18 und 35 Jahren ohne neurologische Vorerkrankungen. In die Schlaganfallkohorte wurden 20 Patient:innen mindestens 6 Monate nach einem einmaligen ischämischen Schlaganfall eingeschlossen, die in der Akutphase über mindestens 24 Stunden von einer Handparese betroffen waren. Die Studienprotokolle beider Studienteile wurden vor Rekrutierungsbeginn online registriert, das der jungen Kohorte auf der Plattform Open Science Framework (doi: 10.17605/OSF.IO/MQWT5), das der Schlaganfallkohorte auf clinicaltrials.gov (ID: NCT05576129). Die junge Kohorte wurde pseudo-randomisiert gleichmäßig auf die zwei aktiven Stimulationsarten TGP und TGT und auf eine Sham-Bedingung verteilt, wobei die Geschlechterverteilung in allen Gruppen gleich war. Die Schlaganfallkohorte wurde gleichmäßig auf die TGP- und Sham-Bedingung verteilt, wobei eine ausgeglichene Verteilung bezüglich der Eigenschaften Alter,

Läsionsseite, Händigkeit und feinmotorische Fähigkeit (Ergebnis im Nine Hole Peg Test) angestrebt wurde. Alle Versuchspersonen und die an der Studie beteiligten Wissenschaftler:innen waren bis zum Abschluss der primären Analyse bezüglich der Stimulationsart verblindet.

Die Versuchspersonen erhielten tACS, während sie eine Bewegungsaufgabe mit dem Daumen übten (s. Abbildung 3). Dabei verwendeten die jungen Versuchspersonen den Daumen ihrer linken Hand und die Schlaganfallpatient:innen den Daumen der vom Schlaganfall betroffenen Seite. TACS wurde jeweils über dem kontralateralen Motorkortex appliziert. Die Wellenformen der aktiven Stimulationsarten TGP und TGT wurden identisch zu denen in der Studie von Akkad et al. (2021) gewählt (s. Abbildung 1B,C). Es wurde die *Bewegungszeit* gemessen, die die Teilnehmenden für die Ausführung eines Durchgangs der Aufgabe benötigten. Die Versuchspersonen wurden angewiesen, die *Bewegungszeit* möglichst zu reduzieren und erhielten dazu ein visuelles Feedback. Primärer Endpunkt war die Verbesserung der *Bewegungszeit* im Laufe des Experiments als Maß für motorisches Lernen. Für explorative Analysen wurde während des Experiments zudem die *Beschleunigung* des Daumens gemessen und die maximale *Beschleunigung* in jedem Durchgang bestimmt. Es fand eine ausführliche motorische und klinische Testung der Schlaganfallpatient:innen mittels standardisierter Testverfahren statt. Durch tACS induzierte Nebenwirkungen wurden mittels eines Fragebogens erhoben. Schlaganfallpatient:innen, für die keine Kontraindikationen bestanden, erhielten ein strukturelles kraniales MRT.

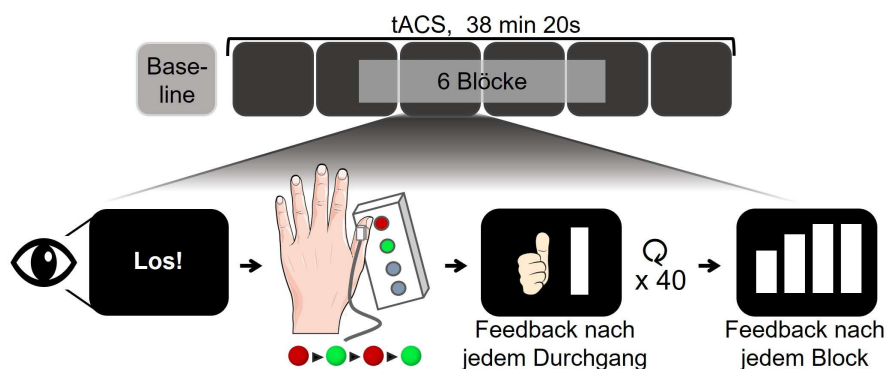


Abbildung 3: Bewegungsaufgabe. Schnelles abwechselndes Drücken zweier Tasten mit dem Daumen in der Reihenfolge Rot-Grün-Rot-Grün. Startsignal und visuelles Feedback zur *Bewegungszeit* wurden auf einem Bildschirm präsentiert. Versuchspersonen absolvierten 20 Baseline-Durchgänge ohne tACS, gefolgt von 6 Blöcken à 40 Durchgänge unter kontinuierlicher Anwendung von tACS. Ein am Endglied des Daumens fixiertes Akzelerometer maß die *Beschleunigung*. Abbildung in Anlehnung an Grigutsch et al. (2024).

1.3 Ergebnisse und Diskussion

Die Versuchspersonen konnten erwartungsgemäß ihre *Bewegungszeit* durch das Üben der motorischen Aufgabe reduzieren. Der Lernerfolg unterschied sich bei jungen, gesunden Versuchspersonen nicht zwischen den Gruppen. Bei Schlaganfallpatient:innen führte TGP-tACS, entgegen der Ausgangshypothese, zu einer geringeren Verbesserung der *Bewegungszeit*, sprich einem geringeren Lernerfolg, im Vergleich zur Sham-Gruppe. Wie erwartet, steigerte sich die *Beschleunigung* des Daumens bei jungen, gesunden Proband:innen im Verlauf des Experiments. Beide Arten von Theta-Gamma-tACS konnten in dieser Kohorte die *Beschleunigung* im Vergleich zu Sham-tACS steigern. Ein signifikanter Unterschied der Effekte von TGP und TGT fand sich nicht. Zwar steigerte eine Mehrzahl der Schlaganfallpatient:innen die *Beschleunigung* des Daumens im Verlauf des Experiments, diese Steigerung war für die Kohorte allerdings nicht signifikant und wurde nicht signifikant durch tACS beeinflusst.

Wie in der Studie von Akkad et al. (2021) konnte also Theta-Gamma-tACS die maximale Beschleunigung des Daumens bei jungen, gesunden Erwachsenen steigern. Es zeigte sich allerdings erstens, dass dies nicht mit einer Verbesserung in der *Bewegungszeit* und dem Lernerfolg bei einer komplexeren Aufgabe einhergeht. Zweitens zeigten sich qualitative Unterschiede in den Effekten zwischen der gesunden und der Patient:innenkohorte.

In weiterführenden Analysen der Schlaganfallkohorte fand sich kein Anhalt dafür, dass die Gruppenunterschiede im Lernerfolg Folge unterschiedlicher motorischer Fähigkeiten, des Alters, Geschlechts oder klinischer Charakteristika waren. Die Stimulationsgruppen unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf diese Charakteristika. Zudem korrelierten die Ergebnisse der motorischen und klinischen Testungen nicht signifikant mit dem Lernerfolg und ein Einfluss des Läsionsort oder des Geschlechts auf den Stimulationseffekt konnte in linearen gemischten Modellen nicht festgestellt werden.

Behaviorale Effekte von tACS können auch durch die Stimulation peripherer Nerven vermittelt sein (Asamoah et al. 2019). Deshalb untersuchten wir den Zusammenhang zwischen den durch die Versuchspersonen berichteten sensiblen Empfindungen und den behavioralen Veränderungen. Eine signifikante Korrelation zwischen der Stärke der Empfindungen und dem Lernerfolg oder der Steigerung der *Beschleunigung* fand sich allerdings nicht.

Wirkmechanismus und Phasenspezifität von Theta-Gamma-tACS

In der vorliegenden Studie, wie auch in der Studie von Akkad et al. (2021), fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den Effekten von TGP- und TGT-Stimulation. Die fehlende Phasenspezifität stellt die Hypothese in Frage, dass die Steigerung der

Beschleunigung über eine Modulation von Theta-Gamma-Phasen-Amplituden-Kopplung vermittelt wurde. Allerdings konnte in der Studie von Akkad et al. (2021) im Unterschied zur vorliegenden Studie nur TGP, nicht TGT, die Beschleunigung im Vergleich zu Sham signifikant verbessern, was eine Phasenspezifität zumindest vermuten ließ. In anderen Studien konnten phasenspezifisch unterschiedliche Effekte von über präfrontalen Regionen applizierter TGP und TGT auf Gedächtnis und kognitive Kontrolle gezeigt werden (Turi et al. 2020, Alekseichuk et al. 2016, Lara et al. 2018).

Bisher mangelt es an Studien, die signifikante Veränderungen oszillatorischer Aktivität durch Theta-Gamma-tACS, insbesondere über M1, nachweisen und charakterisieren. Riddle et al. (2021) beschrieben eine Steigerung von Theta-Gamma-PAK nach Applikation von Theta-Gamma-tACS in parietookzipitalen und präfrontalen Regionen, welche allerdings statistisch nicht signifikant war. Es liegt nahe, dass motorische Effekte von Theta-Gamma-tACS über M1 auch anderweitig, etwa durch die Modulation von Theta- oder Gamma-Oszillationen, vermittelt sein könnten. Gamma-Oszillationen kommen, aufgrund ihrer bekannten Rolle im Motorkortex und den prokinetischen Effekten von Gamma-tACS bei Gesunden, am ehesten in Frage. In einer Studie aus unserer Arbeitsgruppe (Haverland et al. 2025) wurden MEG-Messungen durchgeführt, während Proband:innen eine, zu der in der hier vorliegenden Studie nahezu identische, motorische Aufgabe ausführten. Die Daumenbewegungen gingen mit einer deutlichen Synchronisation im High-Gamma-Frequenzbereich in M1 einher. Zudem korrelierte die Gamma-Power mit der Schnelligkeit der ausgeführten Bewegung. Signifikante Theta-Gamma-PAK in M1 konnte in den nicht veröffentlichten explorativen Analysen nicht nachgewiesen werden.

Effekte von Theta-Gamma- und Gamma-tACS auf spezifische Bewegungsparameter

Die prokinetische Wirkung von Gamma-tACS äußerte sich in bisherigen Studien vor allem durch die Modulation spezifischer Bewegungsparameter. Hierzu gehören die Reduktion der Reaktionszeit (Spooner und Wilson 2023, Sugata et al. 2018), der schnellere Aufbau von Kraft (Joundi et al. 2012, Moisa et al. 2016) oder die kurzzeitige Amplitudensteigerung bei repetitiven Bewegungen (Guerra et al. 2018). In Bezug auf solch spezifische Parameter konnte Gamma-tACS auch das „Lernen“ verbessern (Spooner und Wilson 2023, Nowak et al. 2017, Sugata et al. 2018). Bei Akkad et al. (2021) wurde die Steigerung der maximalen Beschleunigung des Daumens als Maß für motorisches Lernen gewählt.

Im anwendungsbezogenen Kontext, z.B. in der Neurorehabilitation, bezieht sich „motorisches Lernen“ allerdings meist auf das Ergebnis komplexerer Bewegungsabläufe. Letztlich wird hier auf die Verbesserung alltagsrelevanter Tätigkeiten, wie das Schreiben, das Binden von Schnürsenkeln, das Zuknöpfen eines Hemds etc., abgezielt. In der vorliegenden Studie untersuchten wir das abwechselnde Drücken von Tasten mit dem Ziel,

sich komplexeren Bewegungsabläufen anzunähern. Diese erfordern neben Kraftentwicklung einzelner Muskeln auch ein Zusammenspiel verschiedener Muskelgruppen, sprich Bewegungskoordination. Dass die maximale Beschleunigung allein für die motorische Aufgabe nicht ausschlaggebend war, zeigt sich darin, dass einige Versuchspersonen trotz Abnahme der *Beschleunigung* des Daumens ihre *Bewegungszeit* reduzieren konnten. Motorische Lernprozesse gehen üblicherweise mit einem Kompromiss zwischen Geschwindigkeit und Genauigkeit einher (Dayan und Cohen 2011, Reis et al. 2009). In der Schlaganfallkohorte fanden sich Hinweise, dass sich dieser Kompromiss unter tACS zu Ungunsten der Genauigkeit veränderte. Schlaganfallpatient:innen machten signifikant mehr Fehler unter TGP als unter Sham-tACS. Als Fehler zählten das verspätete Drücken des ersten Knopfes über eine Sekunde nach dem Startsignal, das Drücken der Knöpfe in der falschen Reihenfolge sowie eine *Bewegungszeit* von über 4 Sekunden. Diese Fehler konnten unter anderem durch das ungenaue Drücken und Verfehlen einzelner Knöpfe entstehen. Bei jungen Versuchspersonen fanden sich keine Gruppenunterschiede in der Fehlerhäufigkeit. Für die negativen Effekte von Theta-Gamma-tACS bei Schlaganfallpatient:innen zogen wir primär zwei Erklärungsansätze in Betracht: Erstens könnte tACS bestimmte Parameter z.B. die Bewegungskoordination negativ beeinflusst haben. Zweitens könnte tACS zwar bestimmte Parameter wie die Beschleunigung, wenn auch hier nicht statistisch signifikant, gesteigert haben. Wenn andere Parameter, wie die Bewegungskoordination, aber nicht verbessert wurden, könnte dies zu einem Ungleichgewicht, zu Ungenauigkeiten und damit insgesamt zu einer langsameren Ausführung der Bewegung geführt haben. Es ist denkbar, dass gesunde Versuchspersonen solche Negativeffekte mit vorhandenen Ressourcen ausgleichen konnten und daher negative behaviorale Effekte in dieser Gruppe ausblieben.

Auch Spooner und Wilson (2023) untersuchten die Effekte von tACS auf das schnelle Drücken von Tasten mit den Fingern bei jungen, gesunden Erwachsenen. Gamma-tACS konnte die Reaktionszeit reduzieren, führte allerdings zu einer langsameren Ausführung der Aufgabe und konnte den Lernprozess nicht verbessern. Es bleibt also weiterhin fraglich, ob und wie Gamma- bzw. Theta-Gamma-tACS auch das Erlernen komplexerer Bewegungen fördern können.

Altersabhängige und Schlaganfall-assoziierte Veränderungen oszillatorischer Aktivität im High-Gamma-Bereich

Ein direkter Vergleich der Studienkohorten war nicht Ziel der Studie. Daher unterschieden sich diese neben der Erkrankung auch im Alter. Das Durchschnittsalter lag in der Schlaganfallkohorte mit 65,2 Jahren (Spanne: 40-83 Jahre) erwartungsgemäß deutlich über dem der jungen Kohorte (Durchschnittsalter 24,6 Jahre). Kortikale Oszillationen

wandeln sich mit dem Alter (Quandt et al. 2016) und altersabhängige Unterschiede in physiologischen und behavioralen Effekten nicht-invasiver Hirnstimulation wurden beschrieben (Heise et al. 2014, Fiori et al. 2017). Insbesondere wurden für TGP-tACS teils gegenteilige Effekte auf das Arbeitsgedächtnis bei jüngeren und älteren Versuchspersonen beschrieben (Abubaker et al. 2024). Gamma-tACS hatte in einer Studie von Guerra et al. (2021) geringere physiologische Effekte bei älteren Versuchspersonen. Als Ursache diskutierten die Autor:innen eine Reduktion Gamma-resonanter Neuronen im Alter.

Haverland et al. (2025) verglichen die bewegungsassoziierte Gamma-Aktivität in M1 während der von uns verwendeten motorischen Aufgabe zwischen einer Kohorte von chronischen Schlaganfallpatient:innen (Durchschnittsalter 65,4 Jahre), einer gleichaltrigen gesunden Kontrollkohorte (Durchschnittsalter 64,5 Jahre) und einer jungen, gesunden Kohorte (Durchschnittsalter 25,4 Jahre) und zeigten signifikante Unterschiede. Erstens war die Gamma-Frequenz mit der höchsten Power in der älteren Kontrollkohorte mit durchschnittlich 71 Hz niedriger als in der jungen Kohorte mit 79 Hz, was für eine Abnahme der High-Gamma-Frequenz im Alter spricht, wie sie schon von Murty et al. (2020) beschrieben wurde. In unserer Studie wurde eine tACS-Gamma-Frequenz von 75 Hz angewandt, welche in vorherigen Studien als mittlere vorherrschende Frequenz bei Fingerbewegungen junger Erwachsener identifiziert wurde (Muthukumaraswamy 2010, Spooner und Wilson 2023, Cheyne et al. 2008). Da tACS vermutlich zu einer stärkeren Synchronisation führt, wenn die tACS-Frequenz der Resonanzfrequenz kortikaler Neuronen entspricht (Liu et al. 2018, Zaehle et al. 2010), könnte eine Applikation niedriger High-Gamma-Frequenzen bei älteren Personen bzw. eine Individualisierung der Frequenz sinnvoll sein. Bisherige Versuche, tACS-Frequenzen zu individualisieren führten allerdings nicht konsistent zu stärkeren behavioralen Effekten (Wischnewski et al. 2023).

Zweitens war bei Haverland et al. (2025) die bewegungsassoziierte High-Gamma-Power bei Schlaganfallpatient:innen im Vergleich zur gleichaltrigen Kontrollkohorte signifikant geringer. Auch eine Studie an Mäusen mit einem subakuten Hirninfarkt konnte eine Reduktion von periläsionaler Gamma-Power zeigen (Hazime et al. 2021). Letztere Ergebnisse sprechen eher dafür, dass die Steigerung der Gamma-Power mittels nicht-invasiver Hirnstimulation Potenzial für die Schlaganfallrehabilitation hat.

Ausblick für die Anwendung von tACS bei Schlaganfallpatient:innen

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Studie Theta-Gamma-tACS einen motorischen Lernprozess bei chronischen Schlaganfallpatient:innen modulieren. Allerdings kam es entgegen der Erwartung zu einer signifikanten Verschlechterung des motorischen Lernens. Als Nebenwirkungen von tACS gaben Proband:innen Empfindungen auf der Kopfhaut sowie leichte Kopfschmerzen und vereinzelt Phosphene während des

Experiments an. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten nicht auf und wurden auch in anderen Studien bisher nicht beschrieben. TACS konnte in anderen Studien bei Schlaganfallpatient:innen bereits positive Effekte z.B. auf Neglect und Aphasie erzielen (Schuhmann et al. 2022, Middag-van Spanje et al. 2024, Xie et al. 2022).

Die Rationale für die tACS-Wellenform in dieser Studie leitete sich vorwiegend aus Studien mit jungen, gesunden Versuchspersonen ab. Um in Zukunft die optimale Stimulationsart für die Anwendung in der motorischen Rehabilitation zu identifizieren, sollten a) altersabhängige Unterschiede physiologischer oszillatorischer Aktivität sowie von tACS-Effekten in motorischen Netzwerken untersucht werden, b) in Studien mit Schlaganfallpatient:innen möglichst eine gleichaltrige gesunde Kontrollkohorte eingeschlossen werden, c) Veränderungen oszillatorischer Aktivität nach einem Schlaganfall und ihre Korrelation mit motorischen Erholungsprozessen genauer charakterisiert und diese zur Entwicklung von tACS-Verfahren herangezogen werden, d) verschiedene Subgruppen von Patient:innen z.B. nach unterschiedlichen Läsionsorten und Zeitpunkten nach dem Schlaganfall getrennt betrachtet werden, um mögliche intrinsische Einflussfaktoren auf tACS-Effekte auszumachen, e) die physiologischen Effekte von tACS auf Hirnaktivität charakterisiert werden, in dem z.B. MEG- oder EEG-Messungen vor und nach der Applikation von tACS durchgeführt werden, f) individualisierte tACS-Wellenformen nach Messung der intrinsisch vorherrschenden Oszillationsfrequenzen mittels MEG erprobt werden.

2. Originalartikel: “Differential effects of theta-gamma tACS on motor skill acquisition in young individuals and stroke survivors: A double-blind, randomized, sham-controlled study”

Brain Stimulation 17 (2024) 1076–1085



Contents lists available at ScienceDirect

Brain Stimulation

journal homepage: www.journals.elsevier.com/brain-stimulation



Differential effects of theta-gamma tACS on motor skill acquisition in young individuals and stroke survivors: A double-blind, randomized, sham-controlled study



L.S. Grigutsch^{a,b}, B. Haverland^{a,b}, L.S. Timmsen^{a,b}, L. Asmussen^a, H. Braab^a, S. Wolf^a,
T.V. Luu^a, C.J. Stagg^{c,d}, R. Schulz^a, F. Quandt^{a,**,1}, B.C. Schwab^{e,b,*}

^a Department of Neurology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

^b Department of Neurophysiology and Pathophysiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

^c Wellcome Centre for Integrative Neuroimaging, FMRIB, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, Oxford, UK

^d Medical Research Council Brain Network Dynamics Unit, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, Oxford, UK

^e Biomedical Signals and Systems, Technical Medical Centre, University of Twente, Enschede, the Netherlands

ARTICLE INFO

Keywords:

Transcranial alternating current stimulation
Stroke recovery
Stroke
Motor skill acquisition
Theta-gamma phase-amplitude coupling
High-gamma oscillations

ABSTRACT

Background: Theta-gamma transcranial alternating current stimulation (tACS) was recently found to enhance thumb acceleration in young, healthy participants, suggesting a potential role in facilitating motor skill acquisition. Given the relevance of motor skill acquisition in stroke rehabilitation, theta-gamma tACS may hold potential for treating stroke survivors.

Objective: We aimed to examine the effects of theta-gamma tACS on motor skill acquisition in young, healthy participants and stroke survivors.

Methods: In a pre-registered, double-blind, randomized, sham-controlled study, 78 young, healthy participants received either theta-gamma peak-coupled (TGP) tACS, theta-gamma trough-coupled (TGT) tACS or sham stimulation. 20 individuals with a chronic stroke received either TGP or sham. TACS was applied over motor cortical areas while participants performed an acceleration-dependent thumb movement task. Stroke survivors were characterized using standardized testing, with a subgroup receiving additional structural brain imaging.

Results: Neither TGP nor TGT tACS significantly modified general motor skill acquisition in the young, healthy cohort. In contrast, in the stroke cohort, TGP diminished motor skill acquisition compared to sham. Exploratory analyses revealed that, independent of general motor skill acquisition, healthy participants receiving TGP or TGT exhibited greater peak thumb acceleration than those receiving sham.

Conclusion: Although theta-gamma tACS increased thumb acceleration in young, healthy participants, consistent with previous reports, it did not enhance overall motor skill acquisition in a more complex motor task. Furthermore, it even had detrimental effects on motor skill acquisition in stroke survivors.

1. Introduction

Transcranial alternating current stimulation (tACS) applies weak electric currents to the scalp. It has the potential to modulate neural activity noninvasively [1–3], with clear behavioral effects [4–6]. Given its relatively easy application and high tolerability, tACS may be ideally suited for clinical applications. With the idea of modifying pathological oscillatory activity, tACS has been suggested as a potential future

treatment for several neurological and psychiatric diseases, including Parkinson's disease [7–9], schizophrenia [10,11], and obsessive-compulsive disorder [12,13].

In stroke survivors, tACS has been investigated as a tool to modulate neural activity and connectivity [14–17], a promising approach as oscillatory activity has been shown to change after a stroke [18,19]. Nevertheless, no study has aimed to improve hand-motor skill acquisition after stroke with tACS. Motor skill acquisition holds a pivotal role in

* Corresponding author. University of Twente, Drienerlolaan 5, 7522 NB, Enschede, the Netherlands.

** Corresponding author. University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246, Hamburg, Germany.

E-mail addresses: f.quandt@uke.de (F. Quandt), b.c.schwab@utwente.nl (B.C. Schwab).

¹ shared last authorship.

<https://doi.org/10.1016/j.brs.2024.09.001>

Received 7 June 2024; Received in revised form 9 August 2024; Accepted 4 September 2024

Available online 6 September 2024

1935-861X/© 2024 University of Twente.

Published by Elsevier Inc.

This is an open access article under the CC BY license

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

stroke rehabilitation as stroke survivors have to re-acquire motor skills with their affected limbs.

A recent study found that theta (6 Hz) -gamma (75 Hz) tACS applied over M1 improves motor skill acquisition in healthy participants [4]. Theta-gamma tACS combines theta and gamma rhythms into a single waveform with the original idea of inducing cortical theta-gamma phase-amplitude coupling (PAC). Here, a gamma rhythm is amplitude-modulated by the phase of a theta rhythm. Theta-gamma PAC has been proposed as a fundamental mechanism of processing in neocortical regions [20] and is primarily associated with hippocampal learning, long-term- and working memory and cognitive control in humans [21–23].

Also in the motor cortex, there is evidence for theta-gamma PAC [24]. The amount of theta-gamma PAC has been reported to be positively associated with the success of motor learning [25] in healthy individuals and with motor recovery throughout rehabilitation in stroke survivors [26]. Independent of theta oscillations, motor cortical high-gamma oscillations (60–100 Hz) are time-locked to movement onset [27] and are hypothesized to represent a movement execution signal [28,29].

In theta-gamma tACS, gamma can be coupled to the peak (TGP) or trough (TGT) of the theta wave to test for a phase-specific effect. Notably, only TGP, not TGT, has been shown to improve motor skill acquisition compared to sham stimulation [4]. Similarly, only TGP could improve memory performance [30] whereas TGT impaired declarative memory [31] and cognitive control [32] in previous studies.

Here, we hypothesized that in an acceleration-dependent thumb movement task, TGP tACS would improve motor skill acquisition compared to TGT tACS and sham. First, we aimed to confirm this hypothesis in 78 young, healthy volunteers. Second, we investigated the effects of TGP tACS in 20 chronic stroke survivors with the idea of a potential future use in stroke rehabilitation.

2. Materials and methods

2.1. Participants and study protocol

2.1.1. Young cohort

78 right-handed adults between 18 and 35 years successfully completed the experimental session. The following exclusion criteria were applied: history of neurological or major psychiatric illness, pronounced cognitive deficits, regular intake of psychotropic medication, pregnancy, and exclusion criteria for tACS (history of severe head trauma or brain surgery, devices or implants in the head region, implanted electric devices, epilepsy or history of an epileptic seizure). In total, 84 participants were recruited from the local community and participated in the study. Six participants had to be excluded (three due to technical problems, two due to pain caused by tACS, and one due to committing errors in >25 % of trials).

2.1.2. Stroke cohort

20 individuals with a stroke, confirmed by imaging, in the chronic phase (at least six months after stroke) were recruited. They had had no prior clinical stroke and had experienced an initial hand-motor impairment lasting at least 24 h. The following exclusion criteria were pre-registered: history of major psychiatric illness or neurological disease other than stroke, pronounced cognitive deficits, regular intake of psychotropic medication, pregnancy, and exclusion criteria for tACS. After the pre-registration, minor changes to the exclusion criteria were made, and candidates were not excluded if (i) taking low doses of medication for neuropathic pain or (ii) suffering from a neurological disease not affecting the brain or the performing hand. In total, 23 stroke survivors participated, but three had to be excluded retrospectively (two due to errors in the experiment, one due to intake of psychotropic medication). All stroke survivors were characterized using standardized testing of global disability and motor function: modified Rankin Scale

(mRS), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Mini-Mental Status Test (MMST), Edinburgh Handedness Inventory (EHI), Upper Extremity Fugl-Meyer-Assessment (UEFM), Action Research Arm Test (ARAT), Nine Hole Peg Test (NHPT), Box and Block Test (BBT) and maximal grip strength. Stroke survivors eligible for magnetic resonance imaging (MRI) received structural brain imaging.

2.1.3. Study protocol

The study part on young, healthy participants was pre-registered on the Open Science Framework (OSF) platform (<https://osf.io/mqwt5>), and the study part on stroke survivors was pre-registered on the platform clinicaltrials.gov (Identifier: NCT05576129). The study was approved on June 7th, 2021, by the local ethics committee of the Medical Association of Hamburg (2021-10410-BO-ff) and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Participants gave written informed consent.

2.1.4. Randomization and blinding

All participants and those researchers interacting with participants or involved in data analysis were blinded to the group assignment until the analysis of primary outcomes was completed. The young cohort was pseudo-randomized to either TGP, TGT, or sham stimulation, equally distributed for sex. Participants in the stroke cohort were assigned to either TGP or sham stimulation, balanced for age, lesioned hemisphere, handedness, and dexterity (NHPT result of the affected hand). The first four stroke survivors were assigned randomly. Subsequently, a person not involved in any other part of the study and blinded to the type of intervention (TGP or sham) assigned the groups based on these criteria.

2.2. Thumb movement task

Participants of both experiments received tACS while performing a thumb abduction-adduction movement task (Fig. 1A). Upon receiving a visual cue, they alternately pressed the red and the green buttons on a button box in the order red-green-red-green. The right-handed young cohort used their left thumb, whereas stroke survivors used the thumb on their stroke-affected side. The arm was immobilized in a fixture to ensure isolated thumb movements. Participants were first given five trials to familiarize themselves with the task and then instructed to complete the movement as fast as possible in all future trials. They performed 20 baseline trials. Then, tACS was started and delivered for the remainder of the experiment. Participants performed another six blocks, each consisting of 40 trials, with 1 min 40 s breaks between blocks. Each trial had a fixed length of 7.5 s, independent of the participant's performance. The button sequence remained the same during the whole session and for all participants. The time required to complete an entire sequence served as the performance measure *movement duration*. Participants were encouraged to reduce their *movement duration* continuously and received visual online feedback in the post-baseline blocks. Only trials with the correct button sequence, started within 1 s after the Go-signal and finished within a maximum of 4 s, were considered valid. A 3D acceleration sensor (Brain Products GmbH, Gilching, Germany) was fixed to the tip of the thumb, and acceleration was recorded in three dimensions of space for exploratory analysis using PyCorder. The task was programmed in MATLAB version 2020b with Psychtoolbox [33].

2.3. tACS

HD-tACS was administered with a Starstim 8 stimulation device (Neuroelectronics, Barcelona, Spain). We conducted pilot experiments to determine the best electrode positions and current intensities to achieve high E-field strength over the motor and premotor cortices while keeping sensory side effects tolerable in all participants. We targeted the motor cortex contralateral to the performing hand, ipsilesional in the stroke cohort. Two central electrodes were placed over M1, at C2 and C4

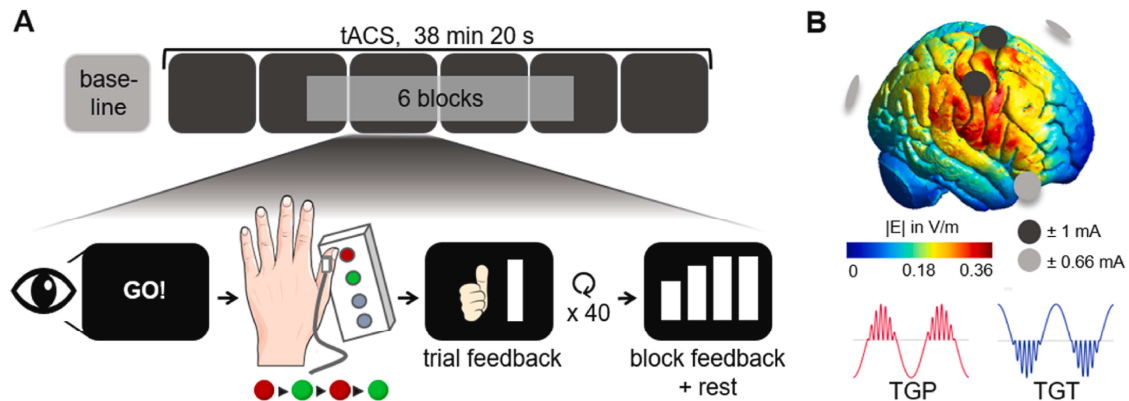


Fig. 1. Experimental design. (A) Motor skill acquisition task: Participants performed a thumb abduction-adduction movement, pressing the buttons on a button box in the order red-green-red-green as fast as possible. They received feedback on their *movement duration* after each trial with a thumbs-up and thumbs-down symbol indicating whether they had improved or worsened, respectively. After each block, additional feedback on the block mean of *movement duration* was given. (B) TACS setup: Top: Simulation of the electric field (E-field) of tACS, covering the right M1 using five electrodes. Below: TACS waveforms, 6 Hz theta rhythm with 75 Hz gamma waves coupled either to the theta peak (TGP) or trough (TGT). (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

when stimulating the right hemisphere and at C1 and C3 when stimulating the left hemisphere according to the international 10–20 system. Three return electrodes were positioned at F8, Oz, and FC1 or F7, Oz, and FC2, respectively. We used round Pistim Ag/AgCl electrodes with a contact area of 3.14 cm² and conductive gel. Impedance was brought to values below 10 k Ω in all electrodes before starting the stimulation session and did not exceed 20 k Ω thereafter. The maximum current intensity was 1 mA peak-to-baseline at each of the two central electrodes and 0.67 mA at each of the three return electrodes, thus reaching a total current of 2 mA peak-to-baseline. To reduce sensations on the scalp, a local anesthetic cream was applied to the skin at the electrode positions 1 h prior to stimulation.

Participants received one out of three different tACS conditions (Fig. 1B, lower panel):

- (i) Active condition – theta-gamma peak-coupled tACS (TGP): 75 Hz gamma waves coupled to the peak of 6 Hz theta waves.
- (ii) Active control condition (only in the young cohort) – theta-gamma trough-coupled tACS (TGT): 75 Hz gamma waves coupled to the trough of 6 Hz theta waves.
- (iii) Control condition - sham stimulation: 10 s TGP stimulation at the beginning of each of the six blocks.

The decision to exclude the TGT condition for stroke survivors was driven by a limited number of available stroke survivors. We focused on TGP and sham conditions, as these groups provided the main contrast in Akkad et al. (2021).

Each condition included a 3 s ramp-up and ramp-down period. The total duration of stimulation was 38 min 20 s in the active conditions and 60 s in the sham group.

2.3.1. E-field simulations

E-fields of tACS were simulated using Complete Head Anatomy Reconstruction Method models in SimNIBS [34]. We defined the peak E-field strength as the 99.9th percentile of the E-field and focality as the tissue volume receiving E-field strengths above the 75th percentile. The simulation of our final tACS configuration on the MNI 152 head model (Fig. 1B, upper panel) indicates that on average a peak E-field strength of 0.362 V/m and a mean E-field strength in the hand knob area (MNI coordinates 38, -22, 54, radius 1 cm) of 0.255 V/m were reached. MRI data were collected from four stroke survivors in the TGP group, and the

E-field was simulated on individual head models constructed from the T1 and FLAIR images (Supplementary Fig. 1).

2.3.2. Post-tACS questionnaires

After the tACS session, qualitative questionnaires were obtained to estimate the perception of side effects. Participants could report skin sensations on the scalp of five qualities: warmth, itching, pulsing, stinging, and pain, and rate their intensity as “absent”, “weak”, “moderate”, “pronounced”, or “intense”. The time course of sensations could be rated as “only at the beginning”, “decreasing”, “stable”, “increasing” or “only at the end”. Participants could report any perceived flickering lights (phosphenes) and their position in the visual field and rate them on the same scales. Finally, participants were asked to guess whether they had received active or sham stimulation.

For the analysis of skin sensations, an overall score for skin sensations was computed by aggregating the individual scores for all distinct sensation qualities and considering whether they occurred only at the beginning or throughout tACS. Therefore, the ratings were converted to numbers from 0 = “absent” to 4 = “strong”. The final score was leveled as follows: 0 = “no skin sensations”, 1 = “skin sensations only at the beginning”, 2 = “sum \leq 2”, 3 = “sum \leq 4”, 4 = “sum $>$ 4”.

2.4. Brain imaging & lesion location

Structural brain images were acquired of seven participants using a 3 T Prisma MRI scanner (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) equipped with a 64-channel head coil. T1-weighted anatomical images were obtained with a 3-dimensional magnetization-prepared rapid gradient echo sequence (repetition time (TR) = 2500 ms, echo time (TE) = 2.15 ms, flip angle 8°, 288 coronal slices with a voxel size of 0.8 \times 0.8 \times 0.8 mm³). T2-weighted images were acquired by using a fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequence (TR = 9210 ms, TE = 92 ms, inversion time (TI) = 2500 ms, flip angle 140°, 70 axial slices with a voxel size of 0.9 \times 0.9 \times 2.0 mm³). ITK-SNAP version 4.0.1 [35] was used for the delineation of stroke lesions and the calculation of the individual lesion volumes. For the lesion map, stroke lesions were registered to a Montreal National Institute (MNI) 1 mm³ template and right-hemispheric lesions were flipped to the left hemisphere. For participants not eligible for MRI, either MR data from previous studies, clinical imaging data, or a hospital discharge letter with information on the lesion location was available (see Supplementary Table 1).

2.5. Data analysis

Data analysis was performed with MATLAB version R2022b [36] and the FieldTrip toolbox [37].

2.5.1. Motor skill acquisition and movement duration

The primary outcome *motor skill acquisition* was defined as the relative improvement in *movement duration* from baseline:

$$\text{motor skill acquisition} = \left(1 - \frac{(\text{mean movement duration in best block})}{(\text{mean movement duration in baseline})} \right) * 100\%$$

For each participant, correct trials with a *movement duration* more than three standard deviations away from the mean were excluded as outliers in the baseline and the six blocks, according to our pre-registered analysis plan. For each participant, the block with the lowest mean *movement duration* was defined as the best block. In the young cohort, participants were excluded and replaced if over 25 % of baseline or post-baseline trials were missing after outlier removal, which excluded one participant.

2.5.2. Peak acceleration

Acceleration data were cut into single trials covering the movement period. Trial intervals were defined based on visual inspection (in young participants and one stroke survivor) or based on markers for the “Go” signal and the last button press in each trial (in the stroke cohort). Incorrect trials and trials with outliers of *movement duration* were excluded. Data were baseline-corrected on a trial-by-trial basis by subtracting the mean value. The net acceleration a at each time point t was computed as the square root of the sum of squared accelerations in each dimension of space, a_x , a_y , and a_z :

$$a(t) = \sqrt{a_x(t)^2 + a_y(t)^2 + a_z(t)^2}$$

We determined the peak acceleration, defined as the maximum of a per trial. Two healthy participants were excluded from the acceleration-based analysis, as baseline acceleration data were not available.

2.5.3. Statistical analysis

Statistical analyses were performed in R, version 4.3.2 [38] and MATLAB version R2022b [36]. Statistical significance was defined as $\alpha < 0.05$. In each cohort, we assessed whether participants improved over the task by comparing their mean *movement duration* in the baseline and the last block in paired two-tailed t-tests. The number of mistakes and outliers were compared among conditions using unpaired two-tailed t-tests, Wilcoxon rank sum tests, or one-way Analyses of Variance (ANOVA), as appropriate. The primary outcome *motor skill acquisition* and the mean baseline *movement duration* were compared between stimulation groups using unpaired two-tailed t-tests or Wilcoxon rank sum tests as appropriate. We used two-tailed tests to identify the positive behavioral effects of tACS, as well as potentially relevant detrimental effects.

We hypothesized that *movement duration* and *peak acceleration* improve throughout the experiment in all groups but that there is a larger improvement in the TGP group compared to TGT and sham. To address this hypothesis, we fitted linear mixed-effects models (LME) using maximum likelihood with the lme4-package [39]. *Movement duration* or *peak acceleration* during the blocks were dependent variables. TACS stimulation condition and the time variable block and their interaction were tested as fixed effect factors. We controlled for baseline performance by including the mean *movement duration* or *peak acceleration* at baseline as a fixed effect factor. To account for interindividual differences, we included a random intercept for each ID and a random slope for the effect of block for each ID. Finally, the relationship between *movement duration* and *peak acceleration* was examined with an LME with

movement duration as the dependent variable, *peak acceleration* as a fixed effect factor, a random intercept for each ID and a random slope for the effect of *peak acceleration* for each ID. P-values for fixed effects were obtained by testing the full model against the reduced model without the factor in question with the likelihood ratio test (LRT). Confidence intervals for continuous fixed effects were estimated using the profile likelihood method. In the post-hoc analysis of categorical fixed effect factors and interaction effects, we contrasted the estimated marginal means or slopes, respectively, using the emmeans-package [40] with Kenward-Roger’s method for degrees of freedom approximation. We visually inspected residual plots to detect deviations from the linear model assumptions. P-values were adjusted for multiple comparisons with Tukey’s method. The estimates for all fixed effects are reported in detail in [Supplementary Tables 4–5](#). In the exploratory analysis, we examined whether tACS effects could be biased by tACS-related skin sensations or clinical characteristics. Fisher’s exact test, Wilcoxon rank sum test, or unpaired t-tests were used as appropriate to compare these measures among groups and subgroups. The association of parameters measured on an ordinal or higher scale level with *motor skill acquisition* or *peak acceleration improvement* was tested with Kendall’s and Spearman’s correlation. For this analysis, *peak acceleration improvement* was defined analogous to *motor skill acquisition* as

$$\text{peak acceleration improvement} = \left(\frac{(\text{mean peak acceleration in best block})}{(\text{mean peak acceleration in baseline})} - 1 \right) * 100\%$$

with “best block” being the block with the highest mean *peak acceleration*. For parameters on a nominal scale, specifically lesion location and sex, their effect on the tACS effect was examined as follows: The tACS groups were matched for the parameters in question by leaving out participants, and the LME was re-calculated with all possible participant combinations, testing for the condition main effect and the condition \times block interaction effect.

3. Results

78 right-handed young adults (mean age 24.6 years, range 18–35 years, 36 male) and 20 individuals with a chronic stroke (mean age 65.2 years, range 40–83 years, 17 male) successfully completed the experiment.

3.1. Clinical characteristics and structural imaging of stroke survivors

Stroke survivors showed mild to moderate upper extremity motor impairment ([Supplementary Table 1](#), median UEFM 60). Lesions were located in subcortical and cortical brain regions (for the lesion map, see [Fig. 2](#)), with a median lesion volume of 10.8 cm³ in those participants with available MRI. Importantly, clinical characteristics did not differ between the TGP and sham group ([Table 1](#)). In those stroke survivors who received active tACS and an MRI was obtained ($n = 4$), simulated peak E-field strengths ranged between 0.25 V/m and 0.42 V/m ([Supplementary Fig. 1](#)), and focality varied between 2.5 ml and 11.7 ml.

3.2. Performance in thumb movement task

On average, young participants made mistakes in 3.3 % of baseline trials and 5.6 % of trials in the stimulation blocks. Outlier removal led to an exclusion of 1.0 % of baseline and 1.4 % of post-baseline trials. Neither the number of mistakes nor outliers differed significantly between stimulation conditions. In the stroke cohort, participants made mistakes in 13.8 % of baseline and 5.3 % of post-baseline trials. 1.3 % of baseline and 1.3 % post-baseline trials were removed as outliers. Stroke survivors made significantly more mistakes during the stimulation blocks when receiving TGP than when receiving sham stimulation (6.9

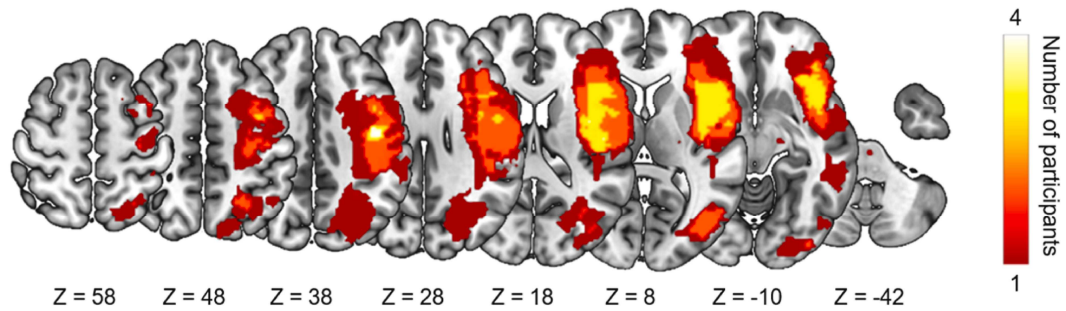


Fig. 2. Lesion map. Stroke lesions of the 10 stroke survivors with an available study MRI, overlaid on a T1-weighted image in MNI standard space, including Z-values. The color indicates the number of stroke survivors with lesions at the respective voxel. Right-hemispheric lesions were flipped to the left hemisphere. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

Table 1

Comparison of clinical characteristics of stroke survivors between stimulation groups. Individuals in the TGP and sham group did not differ significantly in clinical characteristics. Mean (standard deviation) or median [range] values are given per stimulation group. Abbreviations: EHI = Edinburgh Handedness Inventory, NIPT = Nine Hole Peg Test, UEFM = Upper Extremity Fugl-Meyer Assessment, ARAT = Action Research Arm Test, BBT = Box and Block Test, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, mRS = modified Rankin Scale. Grip strength values are presented as ratios between the affected and unaffected arm. Uncorrected p-values obtained from: 1 unpaired *t*-test, 2 Wilcoxon rank-sum test, 3 Fisher's exact test.

	TGP	Sham	P-value
Age [years]	63.7 (9.9)	66.7 (11.5)	0.56 ¹
Dominant hemisphere affected	5 (50 %)	6 (60 %)	1 ³
Male Female sex	8 2	9 1	1 ³
Time after stroke [months]	29 [6–106]	17 [6–118]	0.52 ²
Cortical Subcortical stroke	6 4	5 5	1 ³
mRS	1 [0–3]	1 [0–2]	0.87 ²
NIHSS	1 [0–5]	0.5 [0–2]	0.54 ²
UEFM	60 [38–64]	60 [53–64]	0.96 ²
ARAT	57 [55–57]	57 [56–57]	1 ²
Hand grip strength	0.89 [0.67–1.11]	0.96 [0.47–1.45]	0.56 ¹
Key pinch strength	0.86 [0.67–1.83]	0.99 [0.65–1.46]	0.57 ²
NHPT [pegs/second]	0.35 [0.26–0.56]	0.32 [0.23–0.50]	0.89 ¹
BBT [blocks/min]	50.5 [38–75]	56.5 [45–72]	0.51 ¹

% vs. 3.7 %, $t(18) = 2.4$, $p = 0.03$). There was no difference in the number of mistakes in the baseline block or the number of outliers between the two conditions. For detailed statistics on mistakes and outliers, see [Supplementary Tables 6–7](#). To validate the motor skill acquisition task, we assessed whether participants, on average, improved their performance from baseline to the last block. In both cohorts, *movement duration* decreased significantly (stroke: 0.23 ± 0.19 s (mean \pm sd), $t(19) = 5.39$, $p < 0.001$; young: 0.18 ± 0.12 s, $t(77) = 13.68$, $p < 0.001$).

3.3. Effects of theta-gamma tACS on motor skill acquisition

Our primary hypothesis was that *motor skill acquisition* would be improved by TGP stimulation compared to TGT and sham stimulation. In healthy participants, we found no differences in *motor skill acquisition* between TGP (23 ± 9 %) and TGT stimulation (25 ± 11 %; $t(50) = -0.49$, $p = 0.63$) or between TGP and sham stimulation (25 ± 11 %; $t(50) = -0.60$, $p = 0.55$, [Fig. 3A](#), left panel). Thus, *motor skill acquisition* was not significantly improved by TGP tACS in healthy individuals. We further investigated possible tACS effects on *movement duration* ([Fig. 3B](#), left panel) in a linear mixed-effects model (LME). In healthy participants, we found a significant main effect of block on *movement duration* ($\chi^2(1) = 55.09$, $p < 0.001$, 95 % CI [-14.5, -9.3]) but no significant

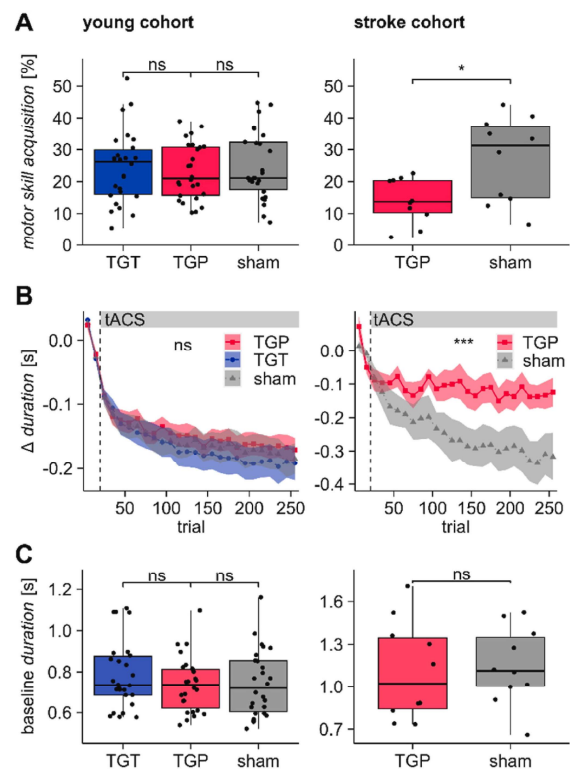


Fig. 3. TACS effect on motor skill acquisition. (A) In the young cohort, *motor skill acquisition* did not differ between TGT, TGP and sham stimulation (left panel), whereas in the stroke cohort, *motor skill acquisition* was inferior with TGP stimulation compared to sham stimulation (right panel). (B) Time course of mean *movement duration* per tACS condition relative to the individual baseline. The time course of *movement duration* did not differ across stimulation conditions in the young cohort (left panel). In the stroke cohort, *movement duration* showed a greater decrease in the sham condition than in the TGP condition (right panel). The connected data points each represent the mean of 10 consecutive trials. The shaded areas represent the standard error of the mean across individuals. The dashed vertical line marks the end of the baseline and the start of stimulation. (C) Baseline *movement duration* did not differ significantly across tACS conditions in both the young cohort (left panel) and stroke cohort (right panel). ns: not significant, *: $p < 0.05$, ***: $p < 0.001$.

main effect of condition ($X^2(2) = 1.67, p = 0.43$) nor a condition \times block interaction ($X^2(2) = 2.36, p = 0.31$). Hence, participants improved their performance over the course of the experiment as expected, but neither TGP nor TGT tACS had a significant effect on overall performance or improvement. In the stroke cohort, contrary to our hypothesis, *motor skill acquisition* was decreased in the TGP group ($12 \pm 7\%$) compared to the sham group ($27 \pm 13\%$; $t(13.6) = -2.71, p = 0.017$, Fig. 3A, right panel). Furthermore, in stroke survivors, we found a significant condition \times block interaction effect on *movement duration* ($X^2(1) = 13.5, p < 0.001$). Post-hoc analyses revealed that the linear slope of block was significantly steeper in the sham compared to the TGP condition ($t(22.2) = 4.16, 95\% \text{ CI } [13.3, 39.6]$). This interaction suggests that TGP stimulation had a detrimental effect on the stroke survivors' ability to show improvement throughout the task (Fig. 3B, right panel). Considering that baseline performance might influence subsequent skill acquisition, we compared *movement duration* in the baseline block between the tACS conditions (Fig. 3C) and found no significant differences between stimulation groups (healthy: TGP vs. TGT; $z = -0.76, p = 0.45$, TGP vs. sham; $t(50) = -0.13, p = 0.89$, stroke: TGP vs. sham; $t(18) = -0.26, p = 0.80$).

3.4. Effects of theta-gamma tACS on acceleration

Motivated by Akkad et al. [4] demonstrating that TGP stimulation enhanced peak thumb acceleration in a ballistic thumb movement task, we conducted an exploratory analysis of peak thumb acceleration in our data (Fig. 4A). In the young cohort, we found a significant effect of block ($X^2(1) = 9.62, p = 0.002, 95\% \text{ CI } [0.13, 0.55]$) and stimulation condition ($X^2(2) = 10.96, p = 0.004$) on *peak acceleration*. The interaction of condition \times block did not improve the LME ($X^2(2) = 1.63, p = 0.44$). The effect of block indicates that healthy participants, in general, increased their *peak acceleration* over the task. Post-hoc analysis revealed a significantly higher *peak acceleration* in the TGP condition compared to sham ($t(80.2) = 3.08, p = 0.008, 95\% \text{ CI } [0.60, 4.73]$) as well as in the TGT condition compared to sham ($t(80.2) = 2.59, p = 0.031, 95\% \text{ CI } [0.17, 4.27]$). There was no significant difference in *peak acceleration* between TGP and TGT ($t(80.2) = 0.53, p = 0.86, 95\% \text{ CI } [-1.58, 2.48]$).

In the stroke cohort, most participants showed an increase in *peak acceleration* over the task (Fig. 4A, right panel). Still, we did not find a significant main effect of block ($X^2(1) = 0.33, p = 0.56$). Further, there was no significant main effect of condition ($X^2(1) = 0.04, p = 0.84$) or significant condition \times block interaction ($X^2(1) = 0.13, p = 0.72$) either. *Peak acceleration* during the baseline interval did not differ between stimulation groups, neither in the young nor in the stroke cohort (Fig. 4B).

To further understand those results, we analyzed the general relationship between *movement duration* and *peak acceleration*. We found that in both cohorts, increased *peak acceleration* was statistically associated with a shorter *movement duration* (young: $X^2(1) = 25.03, p < 0.001, 95\% \text{ CI } [-4.9, -2.3]$; stroke: $X^2(1) = 9.42, p = 0.002, 95\% \text{ CI } [-9.7, -2.5]$, Fig. 4C).

3.5. Behavioral tACS effects are not significantly related to tACS-induced skin sensations

Behavioral effects of tACS can also be caused by stimulating peripheral nerves on the scalp [41]. Therefore, we applied an anesthetic cream to reduce the activation of peripheral nerves and make tACS more tolerable. Consequently, participants reported only mild to intermediate skin sensations (Fig. 5A). Skin sensations showed a not statistically significant trend to be more frequent in the active stimulation groups than in the sham group (young: TGP: 65%, TGT: 62%, sham: 42%, $p = 0.22$; stroke: TGP: 60%, sham: 30%, $p = 0.37$; uncorrected p-values). There was no significant difference in the frequency of side effects between the cohorts (young: 56%, stroke: 45%, $p = 0.45$).

If peripheral nerve stimulation played a causal role in the observed

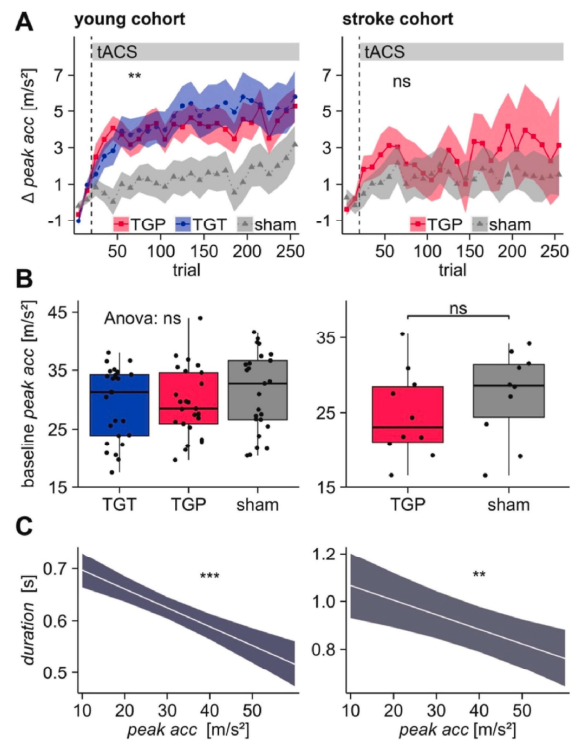


Fig. 4. TACS effect on *peak acceleration*. (A) Both TGP and TGT tACS increase *peak acceleration* in the young cohort (left panel). In the stroke cohort, *peak acceleration* did not differ between TGP and sham stimulation (right panel). The connected data points each represent the mean of 10 consecutive trials. The shaded areas represent the standard error of the mean across individuals. The dashed vertical line marks the end of baseline and start of stimulation (B) Baseline *peak acceleration* did not differ significantly across tACS conditions in both the young cohort (left panel) and stroke cohort (right panel). (C) LME-effect plots of the effect of *peak acceleration* on *movement duration*. An increase in *peak acceleration* is significantly associated with a decrease in *movement duration* in both cohorts (left panel: young cohort, right panel: stroke cohort). ns: not significant, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$.

motor effects, we would expect motor performance parameters to vary with the intensity of reported skin sensations. However, the correlation between overall skin sensations and *motor skill acquisition* in the stroke cohort and between overall skin sensations and *peak acceleration improvement* in the young cohort was not significant (Kendall's correlation coefficients $\leq 1.2, p > 0.05$, Fig. 5B). In line with this, *motor skill acquisition* and *peak acceleration improvement* did not correlate significantly with the intensity of the single sensation qualities in the young and stroke cohort, respectively (Supplementary Table 2). Skin sensations were significantly more frequent among young female participants (74%) than young male participants (36%; $p = 0.001$, Supplementary Fig. 2). As female and male participants were equally distributed across stimulation groups (14 female and 12 male in each group), we do not expect a bias in the group comparisons. In summary, these results suggest a negligible contribution of tACS-induced skin sensations to the motor effects observed in this study. In line with overall low skin sensations, most participants guessed they had received sham stimulation. In both cohorts, the same proportion of participants assumed that they received sham stimulation in all conditions (young: TGP, TGT, sham: 69%; stroke: TGP: 70%, sham: 80%, $p = 1$). Most participants (58%) felt unsure of their guess.

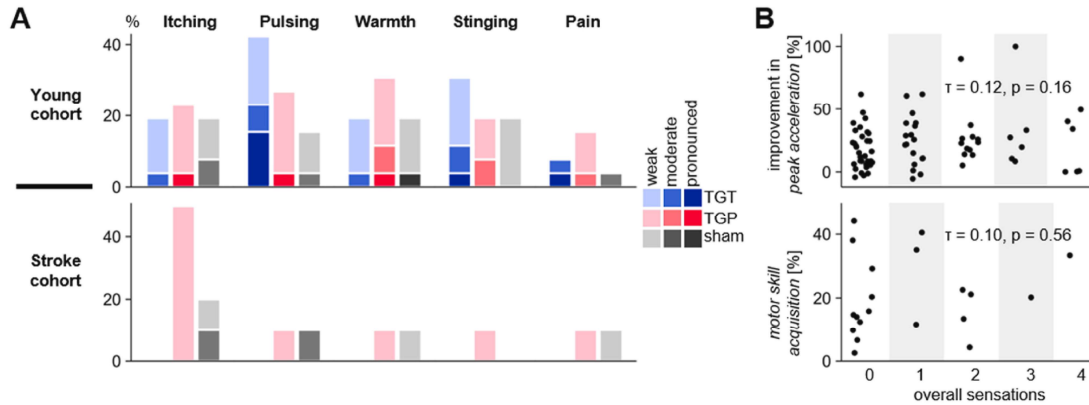


Fig. 5. Reported tACS-induced skin sensations (A) Frequency and intensity of skin sensations for different qualities in the young cohort (upper panel) and stroke cohort (lower panel) (B) Top: Depiction of *peak acceleration improvement* in the young cohort vs. overall skin sensation intensity, bottom: *Motor skill acquisition* in the stroke cohort vs. overall skin sensation intensity. Kendall correlation coefficient τ and p-values.

3.6. Response to tACS is not biased by clinical characteristics

We found no correlation between *motor skill acquisition* and stroke survivors' clinical characteristics (Fig. 6, Supplementary Table 3, Spearman correlation coefficients < 0.2 , all uncorrected $p > 0.4$). As the distribution of stroke locations differed slightly between the TGP and sham group, we re-calculated the *movement duration* LME with matched groups of 8 participants each, with 4 cortical strokes in each group, considering all 375 possible combinations. In an analogous analysis, matching the groups for sex with 8 male, 1 female each, we computed the models for all 18 combinations. All models rendered a significant condition \times block interaction (all uncorrected $p < 0.01$) with a more negative slope, reflecting higher *motor skill acquisition* in the sham group. We conclude that the distribution of stroke locations and sexes did not relevantly affect the observed tACS effect.

4. Discussion

We investigated whether theta-gamma tACS improves the acquisition of a thumb movement skill in a cohort of young, healthy individuals and a cohort of individuals with chronic stroke. TGP tACS deteriorated motor skill acquisition in stroke survivors, while both TGP and TGT tACS did not significantly influence motor skill acquisition in young participants. In an exploratory analysis, we found both TGP and TGT tACS to increase the acceleration of the thumb in the healthy cohort, confirming similar results reported in a previous study [4]. In contrast, we found no significant effect on acceleration levels in the stroke cohort. These results suggest that theta-gamma tACS does not generally improve motor learning, but can improve specific parameters like the acceleration of movements.

To our knowledge, this is the first pre-registered, double-blind, randomized, sham-controlled study investigating the influence of tACS on motor performance in stroke survivors. We found tACS to be highly

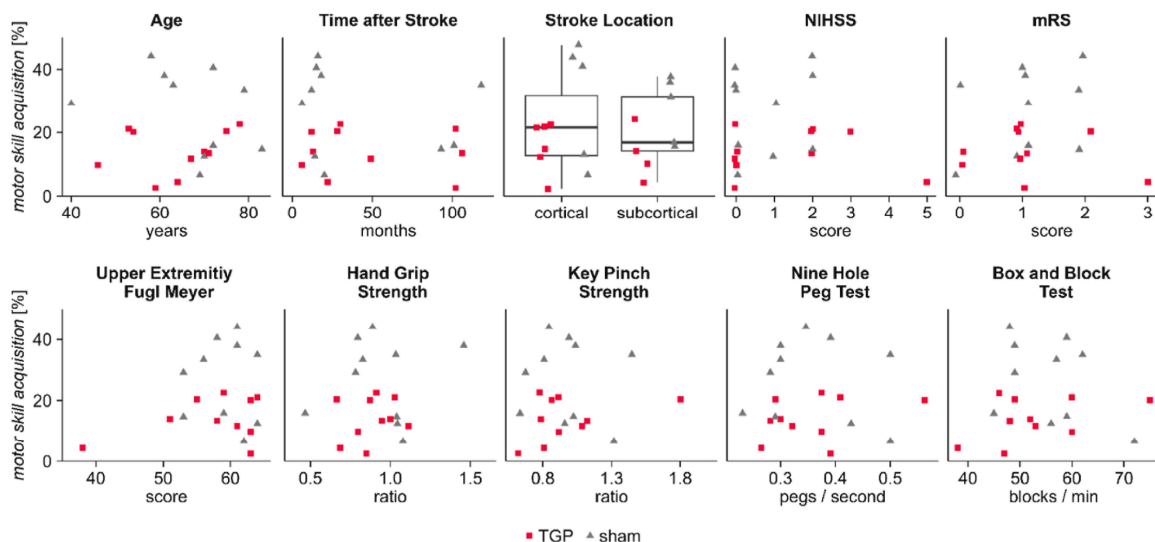


Fig. 6. Motor skill acquisition in the stroke cohort displayed against age, clinical scores, motor function scores and stroke lesion characteristics. Grip strength values are presented as ratios between the affected and unaffected arm.

tolerable in stroke survivors, with a very low level of reported side effects and no adverse effects throughout the whole study. Importantly, successful blinding of the stimulation condition was achieved, as evidenced by very similar probabilities of guessing “sham” or “stimulation” among the conditions.

In opposition to the few existing studies on tACS in stroke survivors, tDCS has been investigated in a large number of stroke cohorts, with very variable outcomes [42–45]. While the mechanism of theta-gamma tACS is unknown so far, one may speculate that the rhythmic depolarization and hyperpolarization of cell membranes can synchronize and desynchronize different networks involved in motor skill acquisition, particularly at theta or gamma frequencies. tACS may thereby produce more specific effects than tDCS.

In both our study and the one by Akkad et al. [4], no significant differences were observed between the effects of TGP and TGT. However, our study identified a positive effect of TGT vs sham on peak acceleration, which was not found by Akkad et al. This lack of phase-specificity suggests that the observed behavioral effects may be related to either the theta or gamma rhythm rather than phase-amplitude coupling.

Gamma tACS over M1 has prokinetic effects on numerous movement parameters like reaction time [46,47], the amplitude of repetitive movements [48], and the speed and acceleration of force generation [49,50]. It can also improve motor learning [51] and boost motor cortex plasticity in combination with intermittent theta-burst stimulation [52]. Thus, it is tempting to speculate that the increased acceleration in young participants primarily relates to gamma tACS. In support of this, we recently found that high-gamma activity scales with movement speed [18] in the same motor task. Spooner and Wilson [46], however, found that gamma tACS deteriorates movement duration in a sequential finger tapping task. Despite numerous studies on gamma tACS, there is, to our knowledge, no evidence of behavioral effects from theta tACS on motor cortical areas. However, theta-tACS has been shown to modulate motor cortex excitability [53], reward-processing [54] and decision-making [55] and negative behavioral effects of cerebellar theta tACS have been reported [56]. Future studies may directly compare the effects of gamma tACS with and without theta modulation and theta tACS.

We found divergent effects of theta-gamma tACS on young, healthy participants and stroke survivors and suggest three possible explanations: First, the young cohort quickly acquired the motor skill and performed it at a high level, making further improvement in skill acquisition challenging. Stroke survivors showed lower *movement durations* and might have had different strategies to improve their *movement duration* than young participants. Thus, the effects of theta-gamma tACS may be characteristically different due to the differential behavior of the two groups.

Second, our task differed from the ballistic thumb abduction task employed by Akkad et al. [4] in terms of the complexity of the movement. It required coordination skills in addition to thumb acceleration, to switch between movement directions and press the buttons precisely. We speculate that theta-gamma tACS has a tendency to increase acceleration in the stroke cohort but failed to improve other relevant factors of motor skill acquisition, e.g. coordination skills. This imbalance may have resulted in a less coordinated movement and an overall poorer performance with a higher error rate. For the healthy young cohort, this imbalance might be easier to compensate.

Third, electrophysiological differences may play a role. The synchronizing effect of tACS is expected to be most prominent when tACS is applied at the resonance frequency of the targeted neuron population [57]. We applied a high-gamma frequency of 75 Hz, the approximate gamma peak frequency for finger movements in young individuals [29, 46,58]. However, changes of oscillatory activity [59] and frequency shifts of gamma activity [18,60] occur across the life span. Guerra et al. [61] found weaker effects of gamma tACS on the motor cortex in older compared to young participants, hypothesizing a dysfunction or loss of gamma-resonant neurons in older people. A stroke may cause an

additional loss of gamma-resonant neurons, leading to different effects of theta-gamma tACS, possibly changing from synchronization to desynchronization or vice versa [62].

Some limitations should be taken into account for this study. First, we did not include electrophysiological recordings like EEG or MEG to determine the frequency or strength of individual theta or gamma oscillations before and after tACS. These parameters may be used to individualize stimulation, to study how stimulation effects depend on these intrinsic frequencies, and to see electrophysiological after-effects of tACS. Thus, we cannot conclude how individual ongoing oscillations may influence the effects of theta-gamma tACS and if tACS changed theta or gamma oscillations. Second, peripheral nerve stimulation may contribute to the effects of tACS, impeding the comparison of sham stimulation to a tACS condition. However, we carefully monitored sensory side effects in a detailed questionnaire. We did not find any statistical relationship between these side effects and the observed tACS effects, making a dominant influence of those side effects unlikely. Third, the stroke cohort is naturally heterogeneous and limited in size. Still, we managed to construct two groups of very high similarity in various clinical and demographic parameters, enabling a comparison of TGP tACS to sham. Due to the limited cohort size, we did not include the active control condition TGT in the stroke cohort, even though it might have been useful for assessing the phase-specificity of the theta-gamma tACS effect in stroke survivors and comparing it with the young cohort. While the sample size of our stroke cohort is insufficient for subgroup analysis, no significant influence of clinical characteristics on outcome parameters was observed. Fourth, our stroke cohort is restricted to participants in the chronic phase with low impairment who were able to perform the task. For participants with acute stroke or greater impairment, the effects of tACS may differ. Fifth, only half of the stroke cohort received MRI. Including MRI data for all participants would enable analysis of how individual E-field characteristics correlate with behavioral changes. Sixth, our task does not fully capture all complex movements of daily life, and may already approach near-perfect performance in the healthy cohort. Finally, our study does not include a control group of individuals with the age range and lifestyle of stroke survivors. It may be of interest for future studies to see how the effects of theta-gamma tACS depend on age and other factors.

In conclusion, our study confirms that theta-gamma tACS can increase thumb acceleration in healthy young participants. Nevertheless, this increased thumb acceleration may not necessarily translate into improved motor skills in more complex tasks. Most importantly, motor skill acquisition can even be impeded by theta-gamma tACS under pathological conditions such as stroke.

Funding sources

This work was supported by the Medical Faculty of the University Medical Center Hamburg-Eppendorf (“Tandemförderung” to B.C.S. & F.Q.), the German Research Foundation (DFG; SFB 936–178316478, project Z2 to B.C.S. & F.Q.; SCHW 2023/2-1 to B.C.S.), and the Gemeinnützige Hertie-Stiftung (Hertie Network of Excellence in Clinical Neuroscience, to F.Q.). R.S. was supported by an Else Kröner Exzellenzstipendium from the Else Kröner-Fresenius-Stiftung (2020_EKES.16 to R.S.). CJS holds a Senior Research Fellowship funded by the Wellcome Trust (224430/Z/21/Z).

CRediT authorship contribution statement

L.S. Grigutsch: Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Software, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation. **B. Haverland:** Writing – review & editing, Software, Methodology. **L.S. Timmsen:** Writing – review & editing, Software, Investigation. **L. Asmussen:** Writing – review & editing, Visualization. **H. Braab:** Writing – review & editing, Methodology. **S. Wolf:** Writing – review & editing, Data curation. **T.V. Luu:** Writing –

review & editing, Visualization, Formal analysis. **C.J. Stagg:** Writing – review & editing, Methodology, Conceptualization. **R. Schulz:** Writing – review & editing, Validation. **F. Quandt:** Writing – review & editing, Validation, Supervision, Resources, Project administration, Methodology, Investigation, Funding acquisition, Data curation, Conceptualization. **B.C. Schwab:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Validation, Supervision, Project administration, Methodology, Funding acquisition, Conceptualization.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

We thank Mareike Gann, Marina Gollmer (née Fiene), Andrew Sharott for helpful discussions, and Jan Feldheim for technical support. Furthermore, we thank all participants who took part in this study.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.brs.2024.09.001>.

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

References

- Krause MR, Vieira PG, Corsora BA, Pilly PK, Pack CC. Transcranial alternating current stimulation entrains single neuron activity in the primate brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116(12):5747–55. <https://doi.org/10.1073/pnas.1815958116>.
- Johnson L, Alekseichuk I, Krieg J, Doyle A, Yu Y, Vitek J, et al. Dose-dependent effects of transcranial alternating current stimulation on spike timing in awake nonhuman primates. *Sci Adv* 2020;6(36). <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz2747>.
- Fiene M, Schwab BC, Misselhorn J, Herrmann CS, Schneider TR, Engel AK. Phase-specific manipulation of rhythmic brain activity by transcranial alternating current stimulation. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation* 2020;13(5):1254–62. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.06.008>.
- Akkad H, Dupont-Hadwen J, Kane E, Evans C, Barrett L, Frese A, et al. Increasing human motor skill acquisition by driving theta–gamma coupling. *Elife* 2021;10:e67355. <https://doi.org/10.7554/eLife.67355>.
- Fiene M, Radecke J-O, Misselhorn J, Sengelmann M, Herrmann CS, Schneider TR, et al. tACS phase-specifically biases brightness perception of flickering light. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation* 2022; 15(1):244–53. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2022.01.001>.
- Reinhart RMG, Nguyen JA. Working memory revived in older adults by synchronizing rhythmic brain circuits. <https://www.nature.com/articles/s41593-019-0371-x>; January 23, 2023.
- Brittain JS, Probert-Smith P, Aziz TZ, Brown P. Tremor suppression by rhythmic transcranial current stimulation. *Curr Biol* 2013;23(5):436–40. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.01.068>.
- Guerra A, Ascì F, D'Onofrio V, Sveva V, Bologna M, Fabbri G, et al. Enhancing gamma oscillations restores primary motor cortex plasticity in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2020;40(24):4788–96. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0357-20.2020>.
- Guerra A, Colella D, Giangrosso M, Cannavacciuolo A, Paparella G, Fabbri G, et al. Driving motor cortex oscillations modulates bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* 2022;145(1):224–36. <https://doi.org/10.1093/brain/awab257>.
- Ahn S, Mellin JM, Alagapan S, Alexander MI, Gilmore JH, Jarskog LF, et al. Targeting reduced neural oscillations in patients with schizophrenia by transcranial alternating current stimulation. *Neuroimage* 2019;186:126–36. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.10.056>.
- Sreeraj VS, Suhas S, Parlikar R, Selvaraj S, Dinakaran D, Shivakumar V, et al. Effect of add-on transcranial alternating current stimulation (tACS) on persistent delusions in schizophrenia. *Psychiatr Res* 2020;290:113106. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113106>.
- Grover S, Nguyen JA, Viswanathan V, Reinhart RMG. High-frequency neuromodulation improves obsessive-compulsive behavior. *Nat Med* 2021;27(2): 232–8. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01173-w>.
- Frohlich F, Riddle J, Abramowitz JS. Transcranial alternating current stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder? *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation* 2021;14(4):1048–50. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.06.014>.
- Naros G, Gharabaghi A. Physiological and behavioral effects of β -tACS on brain self-regulation in chronic stroke. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation* 2017;10(2):251–9. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.11.003>.
- Chen C, Yuan K, Chu WC-W, Tong RK-Y. The effects of 10 Hz and 20 Hz tACS in network integration and segregation in chronic stroke: a graph theoretical fMRI study. *Brain Sci* 2021;11(3). <https://doi.org/10.3390/brainsci11030377>.
- Yuan K, Chen C, Lou W-T, Khan A, Ti EC-H, Lau CC-Y, et al. Differential effects of 10 and 20 Hz brain stimulation in chronic stroke: a tACS-fMRI study. *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 2022;30:455–64. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2022.3153353>.
- Bevilacqua M, Feroldi S, Windel F, Menoud P, Salamanca-Giron RF, Zandvliet SB, et al. Single session cross-frequency bifocal tACS modulates visual motion network activity in young healthy population and stroke patients. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation* 2024;17(3):660–7. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2024.05.007>.
- Haverland B, Timmsen LS, Wolf S, Stagg CJ, Frontzkowski I, Feldheim J, et al. Cortical high gamma power relates to movement speed and is disproportionately reduced after stroke. *bioRxiv* 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.11.07.565934>.
- Bönstrup M, Krawinkel L, Schulz R, Cheng B, Feldheim J, Thomalla G, et al. Low-frequency brain oscillations track motor recovery in human stroke. *Ann Neurol* 2019;86(6):853–65. <https://doi.org/10.1002/ana.25615>.
- Fries P. Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation. *Annu Rev Neurosci* 2009;32(1):209–24. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135603>.
- Friese U, Köster M, Hassler U, Martens U, Trujillo-Barreto N, Gruber T. Successful memory encoding is associated with increased cross-frequency coupling between frontal theta and posterior gamma oscillations in human scalp-recorded EEG. *Neuroimage* 2013;66:642–7. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.002>.
- Daume J, Kamiński J, Schjetnan AGP, Salimpour Y, Khan U, Kyzar M, et al. Control of working memory by phase-amplitude coupling of human hippocampal neurons. *Nature* 2024;629(8011):393–401. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07309-z>.
- Lisman JE, Jensen O. The θ - γ neural code. *Neuron* 2013;77(6):1002–16. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.03.007>.
- Canolty RT, Edwards E, Dalal SS, Soltani M, Nagarajan SS, Kirsch HE, et al. High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science* 2006;313(5793):1626–8. <https://doi.org/10.1126/science.1128115>.
- Dürschmid S, Quandt F, Krämer UM, Hinrichs H, Heinze H-J, Schulz R, et al. Oscillatory dynamics track motor performance improvement in human cortex. *PLoS One* 2014;9(2):e89576. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089576>.
- Rustamov N, Humphries J, Carter A, Leuthardt EC. Theta-gamma coupling as a cortical biomarker of brain-computer interface-mediated motor recovery in chronic stroke. *Brain Commun* 2022;4(3):fcacl36. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcacl36>.
- Cheyne DO. MEG studies of sensorimotor rhythms: a review. *Exp Neurol* 2013;245: 27–39. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.08.030>.
- Crone NE, Miglioretti DL, Gordon B, Lesser RP. Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. II. Event-related synchronization in the gamma band. *Brain* 1998;121(Pt 12):2301–15. <https://doi.org/10.1093/brain/121.12.2301>.
- Muthukumaraswamy SD. Functional properties of human primary motor cortex gamma oscillations. *J Neurophysiol* 2010;104(5):2873–85. <https://doi.org/10.1152/jn.00607.2010>.
- Alekseichuk I, Turi Z, Amador de Lara G, Antal A, Paulus W. Spatial working memory in humans depends on theta and high gamma synchronization in the prefrontal cortex. *Current biology CB* 2016;26(12):1513–21. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.04.035>.
- Lara GA de, Alekseichuk I, Turi Z, Lehr A, Antal A, Paulus W. Perturbation of theta-gamma coupling at the temporal lobe hinders verbal declarative memory. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation* 2018; 11(3):509–17. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.12.007>.
- Turi Z, Mittner M, Lehr A, Bürger H, Antal A, Paulus W. θ - γ cross-frequency transcranial alternating current stimulation over the trough impairs cognitive control. *eNeuro* 2020;7(5). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0126-20.2020>.
- Kleiner M, Brainard D, Pelli Denis, Ingling A, Murray R, Broussard C. What's new in psychtoolbox-3. *Perception* 2007;36(14):1–16.
- Puonti O, van Leemput K, Saturnino GB, Siebner HR, Madsen KH, Thielscher A. Accurate and robust whole-head segmentation from magnetic resonance images for individualized head modeling. *Neuroimage* 2020;219:117044. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117044>.
- Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC, et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage* 2006;31(3):1116–28. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.015>.
- The MathWorks Inc. MATLAB version: 9.13.0 (R2022b). Natick, Massachusetts, United States: The MathWorks Inc; 2022. Available from: <https://www.mathworks.com>.
- Oostenveld R, Fries P, Maris E, Schoffelen J-M. FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Comput Intell Neurosci* 2011;2011:156869. <https://doi.org/10.1155/2011/156869>.
- R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. 2023. Vienna, Austria, <https://www.R-project.org/>.

- [39] Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. Fitting linear mixed-effects models using lme4. *J Stat Software* 2015;67(1):1–48. <https://doi.org/10.18637/jss.v067.i01>.
- [40] Russell V. Lenth. Emmeans: estimated marginal means. aka Least-Squares Means; 2023. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=emmeans>.
- [41] Asamoah B, Khatoun A, Mc Laughlin M. tACS motor system effects can be caused by transcutaneous stimulation of peripheral nerves. *Nat Commun* 2019;10(1):266. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08183-w>.
- [42] Edwards JD, Dominguez-Vargas AU, Rosso C, Branscheidt M, Sheehy L, Quandt F, et al. A translational roadmap for transcranial magnetic and direct current stimulation in stroke rehabilitation: consensus-based core recommendations from the third stroke recovery and rehabilitation roundtable. *Neurorehabilitation Neural Repair* 2023;15459683231209136. <https://doi.org/10.1177/15459683231209136>.
- [43] Cordes D, Gerloff C, Heise K-F, Hummel FC, Schulz R, Wolf S, et al. Efficacy and safety of transcranial direct current stimulation to the ipsilesional motor cortex in subacute stroke (NETS): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Regional Health – Europe* 2024;38:100825. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100825>.
- [44] Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;11(11):CD009645. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009645.pub4>.
- [45] Pruvost-Robieux E, Benzakoun J, Turc G, Marchi A, Mancusi RL, Lamy C, et al. Cathodal transcranial direct current stimulation in acute ischemic stroke: pilot randomized controlled trial. *Stroke* 2021;52(6):1951–60. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032056>.
- [46] Spooner RK, Wilson TW. Spectral specificity of gamma-frequency transcranial alternating current stimulation over motor cortex during sequential movements. *Cerebr Cortex* 2022. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac423>.
- [47] Sugata H, Yagi K, Yazawa S, Nagase Y, Tsuruta K, Ikeda T, et al. Modulation of motor learning capacity by transcranial alternating current stimulation. *Neuroscience* 2018;391:131–9. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.09.013>.
- [48] Guerra A, Bologna M, Paparella G, Suppa A, Colella D, Di Lazzaro V, et al. Effects of transcranial alternating current stimulation on repetitive finger movements in healthy humans. *Neural Plast* 2018;2018:4593095. <https://doi.org/10.1155/2018/4593095>.
- [49] Moisa M, Polania R, Grueschow M, Ruff CC. Brain network mechanisms underlying motor enhancement by transcranial entrainment of gamma oscillations. *The Journal of neuroscience the official journal of the Society for Neuroscience* 2016;36(47):12053–65. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2044-16.2016>.
- [50] Joundi RA, Jenkinson N, Brittain JS, Aziz TZ, Brown P. Driving oscillatory activity in the human cortex enhances motor performance. *Curr Biol* 2012;22(5):403–7. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.01.024>.
- [51] Nowak M, Hinson E, van Ede F, Pogosyan A, Guerra A, Quinn A, et al. Driving human motor cortical oscillations leads to behaviorally relevant changes in local GABA(A) inhibition: a tACS-TMS study. *J Neurosci* 2017;37(17):4481–92. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0098-17.2017>.
- [52] Guerra A, Suppa A, Bologna M, D'Onofrio V, Bianchini E, Brown P, et al. Boosting the LTP-like plasticity effect of intermittent theta-burst stimulation using gamma transcranial alternating current stimulation. *Brain Stimul* 2018;11(4):734–42. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.03.015>.
- [53] Feurra M, Pasqualetti P, Bianco G, Santarnecchi E, Rossi A, Rossi S. State-dependent effects of transcranial oscillatory currents on the motor system: what you think matters. *J Neurosci* 2013;33(44):17483–9. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1414-13.2013>.
- [54] Crowley MJ, van Noordt SJR, Wu J, Hommer RE, South M, Fearon RMP, et al. Reward feedback processing in children and adolescents: medial frontal theta oscillations. *Brain Cognit* 2014;89:79–89. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2013.11.011>.
- [55] Dantas AM, Sack AT, Bruggen E, Jiao P, Schuhmann T. Modulating risk-taking behavior with theta-band tACS. *Neuroimage* 2023;283:120422. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2023.120422>.
- [56] Guerra A, Paparella G, Passaretti M, Costa D, Birreci D, Biase A de, et al. Theta-tACS modulates cerebellar-related motor functions and cerebellar-cortical connectivity. *Clin Neurophysiol* 2024;158:159–69. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2023.12.129>.
- [57] Liu A, Vöröslakos M, Kronberg G, Henin S, Krause MR, Huang Y, et al. Immediate neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation. *Nat Commun* 2018;9(1):5092. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07233-7>.
- [58] Cheyne D, Bells S, Ferrari P, Gaetz W, Bostan AC. Self-paced movements induce high-frequency gamma oscillations in primary motor cortex. *Neuroimage* 2008;42(1):332–42. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.178>.
- [59] Quandt F, Bönstrup M, Schulz R, Timmermann JE, Zimmermann M, Nolte G, et al. Spectral variability in the aged brain during fine motor control. *Front Aging Neurosci* 2016;8:305. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00305>.
- [60] Murty DVPS, Manikandan K, Kumar WS, Ramesh RG, Purokayastha S, Javali M, et al. Gamma oscillations weaken with age in healthy elderly in human EEG. *Neuroimage* 2020;215:116826. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116826>.
- [61] Guerra A, Asci F, Zampogna A, D'Onofrio V, Berardelli A, Suppa A. The effect of gamma oscillations in boosting primary motor cortex plasticity is greater in young than older adults. *Clin Neurophysiol* 2021;132(6):1358–66. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.01.032>.
- [62] Krause MR, Vieira PG, Thivierge J-P, Packer CC. Brain stimulation competes with ongoing oscillations for control of spike timing in the primate brain. *PLoS Biol* 2022;20(5):e3001650. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001650>.

3. Zusammenfassung

In der vorliegenden doppelt verblindeten, randomisierten, Sham-kontrollierten und registrierten Studie überprüften wir die Hypothese, dass Theta-Gamma-tACS über dem primär motorischen Kortex motorische Lernprozesse verbessert, an 78 jungen, gesunden Versuchspersonen und an 20 chronischen Schlaganfallpatient:innen. Theta-Gamma-tACS hatte in der gesunden Kohorte keinen signifikanten Effekt auf den Lernerfolg, steigerte allerdings die maximale Beschleunigung des Daumens bei einer motorischen Aufgabe. In der Patient:innenkohorte verringerte Theta-Gamma-tACS den Lernerfolg und zeigte keinen signifikanten Effekt auf die Beschleunigung des Daumens. Wir diskutieren, dass die Effekte von Theta-Gamma-tACS auf motorische Prozesse komplex sind und von noch zu identifizierenden intrinsischen Faktoren beeinflusst werden. Eine generelle Verbesserung motorischer Lernprozesse kann nicht angenommen werden. Die Ergebnisse unterstreichen, dass Effekte in Patient:innenkohorten relevant von denen in jungen, gesunden Kohorten abweichen. In zukünftigen Studien sollten möglichst gleichaltrige, gesunde Kontrollkohorten eingeschlossen werden. Die deutlichen behavioralen Effekte bei Schlaganfallpatient:innen bei gutem Sicherheitsprofil sollten Motivation für die weitere Untersuchung der Anwendung von tACS in der motorischen Rehabilitation sein.

In the present double-blind, randomized, sham-controlled, registered study, we tested the hypothesis that theta-gamma tACS over the primary motor cortex improves motor learning processes. 78 young, healthy adults and 20 patients with a chronic stroke participated. In healthy participants, theta-gamma tACS did not significantly affect skill acquisition, but increased the acceleration of the thumb during a motor task. In the stroke cohort, theta-gamma tACS led to a deterioration in skill acquisition, but did not affect the acceleration of the thumb. We discuss that the effects of theta-gamma tACS are complex and that the intrinsic factors that influence these effects still have to be identified. A general improvement of motor learning through theta-gamma tACS seems unlikely. Our results show that effects in young, healthy cohorts differ relevantly from those in pathological conditions. Future studies should include age-matched controls whenever possible. The pronounced behavioral effects in stroke patients and high safety should motivate the further exploration of tACS for motor rehabilitation.

4. Literaturverzeichnis

- Abubaker M, Al Qasem W, Pilátová K, Ježdík P, Kvašňák E (2024) Theta-gamma-coupling as predictor of working memory performance in young and elderly healthy people. *Mol Brain* 17(1): 74.
- Akkad H, Dupont-Hadwen J, Kane E, Evans C, Barrett L, Frese A, Tetkovic I, Bestmann S, Stagg CJ (2021) Increasing human motor skill acquisition by driving theta-gamma coupling. *Elife* 10: e67355.
- Alekseichuk I, Turi Z, Amador de Lara G, Antal A, Paulus W (2016) Spatial Working Memory in Humans Depends on Theta and High Gamma Synchronization in the Prefrontal Cortex. *Curr Biol* 26(12): 1513-1521.
- Asamoah B, Khatoun A, Mc Laughlin M (2019) tACS motor system effects can be caused by transcutaneous stimulation of peripheral nerves. *Nat Commun* 10(1): 266.
- Bologna M, Guerra A, Paparella G, Colella D, Borrelli A, Suppa A, Di Lazzaro V, Brown P, Berardelli A (2019) Transcranial Alternating Current Stimulation Has Frequency-Dependent Effects on Motor Learning in Healthy Humans. *Neuroscience* 411: 130-139.
- Bönstrup M, Krawinkel L, Schulz R, Cheng B, Feldheim J, Thomalla G, Cohen LG, Gerloff C (2019) Low-Frequency Brain Oscillations Track Motor Recovery in Human Stroke. *Ann Neurol* 86(6): 853-865.
- Buzsáki G, Buhl DL, Harris KD, Csicsvari J, Czéh B, Morozov A (2003) Hippocampal network patterns of activity in the mouse. *Neuroscience* 116(1): 201-211.
- Canolty RT, Edwards E, Dalal SS, Soltani M, Nagarajan SS, Kirsch HE, Berger MS, Barbaro NM, Knight RT (2006) High Gamma Power Is Phase-Locked to Theta Oscillations in Human Neocortex. *Science* 313(5793): 1626-1628.
- Cheyne D, Bells S, Ferrari P, Gaetz W, Bostan AC (2008) Self-paced movements induce high-frequency gamma oscillations in primary motor cortex. *Neuroimage* 42(1): 332-342.
- Cheyne DO (2013) MEG studies of sensorimotor rhythms: a review. *Exp Neurol* 245: 27-39.
- Chrobak JJ, Buzsáki G (1998) Gamma Oscillations in the Entorhinal Cortex of the Freely Behaving Rat. *J Neurosci* 18(1): 388-398.
- Colgin LL (2015) Theta-gamma coupling in the entorhinal-hippocampal system. *Curr Opin Neurobiol* 31: 45-50.
- Crone NE, Miglioretti DL, Gordon B, Lesser RP (1998) Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. II. Event-related synchronization in the gamma band. *Brain* 121 (12): 2301-2315.
- Dayan E, Cohen LG (2011) Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron* 72(3): 443-454.
- Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation (2020) S3-Leitlinie „Rehabilitative Therapie bei Armparese nach Schlaganfall“ der DGNR - Langversion. Verfügbar unter: register.awmf.org/de/leitlinien/detail/080-001, Zugriff am 24.04.2025.
- Di Lazzaro V, Profice P, Pilato F, Capone F, Ranieri F, Pasqualetti P, Colosimo C, Pravata E, Cianfoni A, Dileone M (2010) Motor cortex plasticity predicts recovery in acute stroke. *Cereb Cortex* 20(7): 1523-1528.

- Dürschmid S, Quandt F, Krämer UM, Hinrichs H, Heinze H-J, Schulz R, Pannek H, Chang EF, Knight RT (2014) Oscillatory dynamics track motor performance improvement in human cortex. *PLoS One* 9(2): e89576.
- Fiori V, Nitsche M, Iasevoli L, Cucuzza G, Caltagirone C, Marangolo P (2017) Differential effects of bihemispheric and unihemispheric transcranial direct current stimulation in young and elderly adults in verbal learning. *Behav Brain Res* 321: 170-175.
- Fonov VS, Evans AC, McKinsty RC, Almlí CR, Collins DL (2009) Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood. *Neuroimage* 47(Supplement 1): S102.
- Fries P (2009) Neuronal Gamma-Band Synchronization as a Fundamental Process in Cortical Computation. *Annu Rev Neurosci* 32(1): 209-224.
- Friese U, Köster M, Hassler U, Martens U, Trujillo-Barreto N, Gruber T (2013) Successful memory encoding is associated with increased cross-frequency coupling between frontal theta and posterior gamma oscillations in human scalp-recorded EEG. *Neuroimage* 66: 642-647.
- Grigutsch LS, Haverland B, Timmsen LS, Asmussen L, Braaß H, Wolf S, Luu TV, Stagg CJ, Schulz R, Quandt F, Schwab BC (2024) Differential effects of theta-gamma tACS on motor skill acquisition in young individuals and stroke survivors: A double-blind, randomized, sham-controlled study. *Brain Stimul* 17(5): 1076-1085.
- Guerra A, Bologna M, Paparella G, Suppa A, Colella D, Di Lazzaro V, Brown P, Berardelli A (2018) Effects of Transcranial Alternating Current Stimulation on Repetitive Finger Movements in Healthy Humans. *Neural Plast* 2018: 4593095.
- Guerra A, Asci F, Zampogna A, D'Onofrio V, Berardelli A, Suppa A (2021) The effect of gamma oscillations in boosting primary motor cortex plasticity is greater in young than older adults. *Clin Neurophysiol* 132(6): 1358-1366.
- Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Anderson CS (2002) Long-term disability after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study, 1989-1990. *Stroke* 33(4): 1034-1040.
- Haverland B, Timmsen LS, Wolf S, Stagg CJ, Frontzkowski L, Oostenveld R, Schön G, Feldheim J, Higgen FL, Gerloff C, Schulz R, Schneider TR, Schwab BC, Quandt F (2025) Human cortical high-gamma power scales with movement rate in healthy participants and stroke survivors. *J Physiol* 603(4): 873-893.
- Hazime M, Alasoadura M, Lamtahri R, Quilichini P, Leprince J, Vaudry D, Chuquet J (2021) Prolonged deficit of low gamma oscillations in the peri-infarct cortex of mice after stroke. *Exp Neurol* 341: 113696.
- Heise K-F, Niehoff M, Feldheim J-F, Liuzzi G, Gerloff C, Hummel FC (2014) Differential behavioral and physiological effects of anodal transcranial direct current stimulation in healthy adults of younger and older age. *Front Aging Neurosci* 6: 146.
- Joundi RA, Jenkinson N, Brittain JS, Aziz TZ, Brown P (2012) Driving oscillatory activity in the human cortex enhances motor performance. *Curr Biol* 22(5): 403-407.
- Krakauer JW (2006) Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation. *Curr Opin Neurol* 19(1): 84-90.
- Kwakkel G, Kollen B, Lindeman E (2004) Understanding the pattern of functional recovery after stroke: facts and theories. *Restor Neurol Neurosci* 22(3-5): 281-299.
- Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G (2011) Stroke rehabilitation. *Lancet* 377(9778): 1693-1702.

- Lara GA de, Alekseichuk I, Turi Z, Lehr A, Antal A, Paulus W (2018) Perturbation of theta-gamma coupling at the temporal lobe hinders verbal declarative memory. *Brain Stimul* 11(3): 509-517.
- Lisman JE, Jensen O (2013) The θ - γ neural code. *Neuron* 77(6): 1002-1016.
- Liu A, Vöröslakos M, Kronberg G, Henin S, Krause MR, Huang Y, Opitz A, Mehta A, Pack CC, Krekelberg B, Berényi A, Parra LC, Melloni L, Devinsky O, Buzsáki G (2018) Immediate neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation. *Nat Commun* 9(1): 5092.
- Maris E, van Vugt M, Kahana M (2011) Spatially distributed patterns of oscillatory coupling between high-frequency amplitudes and low-frequency phases in human iEEG. *Neuroimage* 54(2): 836-850.
- Middag-van Spanje M, Nijboer TCW, Schepers J, van Heugten C, Sack AT, Schuhmann T (2024) Alpha transcranial alternating current stimulation as add-on to neglect training: a randomized trial. *Brain Commun* 6(5): fcae287.
- Moisa M, Polania R, Grueschow M, Ruff CC (2016) Brain Network Mechanisms Underlying Motor Enhancement by Transcranial Entrainment of Gamma Oscillations. *J Neurosci* 36(47): 12053-12065.
- Murty DVPS, Manikandan K, Kumar WS, Ramesh RG, Purokayastha S, Javali M, Rao NP, Ray S (2020) Gamma oscillations weaken with age in healthy elderly in human EEG. *Neuroimage* 215: 116826.
- Muthukumaraswamy SD (2010) Functional properties of human primary motor cortex gamma oscillations. *J Neurophysiol* 104(5): 2873-2885.
- Nowak M, Hinson E, van Ede F, Pogosyan A, Guerra A, Quinn A, Brown P, Stagg CJ (2017) Driving Human Motor Cortical Oscillations Leads to Behaviorally Relevant Changes in Local GABA(A) Inhibition: A tACS-TMS Study. *J Neurosci* 37(17): 4481-4492.
- Nowak M, Zich C, Stagg CJ (2018) Motor Cortical Gamma Oscillations: What Have We Learnt and Where Are We Headed? *Curr Behav Neurosci Rep* 5(2): 136-142.
- Puonti O, Van Leemput K, Saturnino GB, Siebner HR, Madsen KH, Thielscher A (2020) Accurate and robust whole-head segmentation from magnetic resonance images for individualized head modeling. *Neuroimage* 219: 117044.
- Quandt F, Bönstrup M, Schulz R, Timmermann JE, Zimerman M, Nolte G, Hummel FC (2016) Spectral Variability in the Aged Brain during Fine Motor Control. *Front Aging Neurosci* 8: 305.
- Rabiller G, He J-W, Nishijima Y, Wong A, Liu J (2015) Perturbation of Brain Oscillations after Ischemic Stroke: A Potential Biomarker for Post-Stroke Function and Therapy. *Int J Mol Sci* 16(10): 25605-25640.
- Reis J, Schambra HM, Cohen LG, Buch ER, Fritsch B, Zarahn E, Celnik PA, Krakauer JW (2009) Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(5): 1590-1595.
- Riddle J, McFerren A, Frohlich F (2021) Causal role of cross-frequency coupling in distinct components of cognitive control. *Prog Neurobiol* 202: 102033.
- Robert Koch-Institut (2015) *Gesundheit in Deutschland 2015*: 43-44. Verfügbar unter: www.rki.de/DE/Themen/Gesundheit-und-Gesellschaft/Gesundheitsberichterstattung/Gesundheit-in-Deutschland/Downloads-2015/gesundheit_in_deutschland_2015. Zugriff am 24.04.2025.
- Rossiter HE, Boudrias M-H, Ward NS (2014) Do movement-related beta oscillations change after stroke? *J Neurophysiol* 112(9): 2053-2058.

- Rustamov N, Humphries J, Carter A, Leuthardt EC (2022) Theta-gamma coupling as a cortical biomarker of brain-computer interface-mediated motor recovery in chronic stroke. *Brain Commun* 4(3): fcac136.
- Schuhmann T, Duecker F, Middag-van Spanje M, Gallotto S, van Heugten C, Schrijnemaekers A-C, van Oostenbrugge R, Sack AT (2022) Transcranial alternating brain stimulation at alpha frequency reduces hemispatial neglect symptoms in stroke patients. *Int J Clin Health Psychol* 22(3): 100326.
- Spooner RK, Wilson TW (2023) Spectral specificity of gamma-frequency transcranial alternating current stimulation over motor cortex during sequential movements. *Cereb Cortex* 33(9): 5347-5360.
- Straudi S, Ahmed I, Vallin E, Borsato S, Bozzolan M, Da Roit M, Lazzarini SG, Arienti C (2025) The Effectiveness of Noninvasive Brain Stimulation Techniques Combined With Motor Interventions in Adult Patients After Stroke: An Overview of Systematic Reviews. *Neuromodulation*. Online-Vorveröffentlichung, doi: 10.1016/j.neurom.2025.05.004.
- Sugata H, Yagi K, Yazawa S, Nagase Y, Tsuruta K, Ikeda T, Matsushita K, Hara M, Kawakami K (2018) Modulation of Motor Learning Capacity by Transcranial Alternating Current Stimulation. *Neuroscience* 391: 131-139.
- Thielscher A, Antunes A, Saturnino GB (2015) Field modeling for transcranial magnetic stimulation: A useful tool to understand the physiological effects of TMS? *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2015: 222-225.
- Turi Z, Mittner M, Lehr A, Bürger H, Antal A, Paulus W (2020) θ - γ Cross-Frequency Transcranial Alternating Current Stimulation over the Trough Impairs Cognitive Control. *eNeuro* 7(5): ENEURO.0126-20.2020.
- Van Hoorweder S, Vanderzande L, Bloemers E, Verstraelen S, Depestele S, Cuypers K, van Dun K, Strouwen C, Meesen R (2021) The effects of transcranial direct current stimulation on upper-limb function post-stroke: A meta-analysis of multiple-session studies. *Clin Neurophysiol* 132(8): 1897-1918.
- Wischnewski M, Alekseichuk I, Opitz A (2023) Neurocognitive, physiological, and biophysical effects of transcranial alternating current stimulation. *Trends Cogn Sci* 27(2): 189-205.
- Xie X, Hu P, Tian Y, Wang K, Bai T (2022) Transcranial alternating current stimulation enhances speech comprehension in chronic post-stroke aphasia patients: A single-blind sham-controlled study. *Brain Stimul* 15(6): 1538-1540.
- Zaehle T, Rach S, Herrmann CS (2010) Transcranial alternating current stimulation enhances individual alpha activity in human EEG. *PLoS One* 5(11): e13766.
- Zhang JJY, Ang J, Saffari SE, Tor PC, Lo YL, Wan KR (2025) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Motor Recovery After Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials With Low Risk of Bias. *Neuromodulation* 28(1): 16-42.

5. Abkürzungsverzeichnis

EEG	Elektroenzephalographie
MEG	Magnetenzephalographie
MNI 152	Montreal Neurological Institute 152 brain template (“Gehirnvorlage”): Mittelung struktureller kranialer MRT-Aufnahmen von 152 Personen
MRT	Magnetresonanztomographie
M1	primär motorischer Kortex
PAK	Phasen-Amplituden-Kopplung
tACS	transkranielle Wechselstromstimulation (transcranial alternating current stimulation)
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation (transcranial direct current stimulation)
TGP	Theta-Gamma-tACS mit Kopplung des Gamma-Rhythmus an die Spitze der Theta-Welle (theta-gamma peak-coupled)
TGT	Theta-Gamma-tACS mit Kopplung des Gamma-Rhythmus ans Tal der Theta-Welle (theta-gamma trough-coupled)
TMS	transkranielle Magnetstimulation

6. Erklärung des Eigenanteils

Die Idee zur Studie wurde von Dr. Fanny Quandt (Klinik und Poliklinik für Neurologie) und Dr. Bettina Schwab (Institut für Neurophysiologie und Pathophysiologie) in Kooperation mit Prof. Dr. Charlotte Stagg entwickelt. Dr. Quandt und Dr. Schwab stellten die Fördermittel- und Ethikanträge. Ich konzipierte das Studiendesign in enger Zusammenarbeit mit Hakan Ceylan, Dr. Quandt und Dr. Schwab und führte Pilotexperimente durch. Software für das Experiment konnte in Teilen aus einer Vorgänger-Studie von Benjamin Haverland und Lena Timmsen übernommen werden und wurde durch mich für die aktuelle Studie angepasst. Die Experimente wurden in etwa in gleichen Teilen von mir und Hakan Ceylan durchgeführt. Ich führte die Datenanalyse und statistische Auswertung unter regelmäßiger Supervision durch Dr. Quandt und Dr. Schwab durch. Die Publikation wurde überwiegend von mir in Zusammenarbeit mit Dr. Quandt und Dr. Schwab erstellt, wobei Vorschläge der anderen Ko-Autor:innen miteinfließen. Die Graphiken aus der Publikation wurden hauptsächlich durch mich unter Mitarbeit von Liv Asmussen (Abb. 1) und The Vinh Luu (Abb. 2) erstellt.

7. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum

Unterschrift

8. Danksagung

Ich bedanke mich bei Bettina Schwab und Fanny Quandt, die mir die Möglichkeit gegeben haben, an diesem Projekt zu arbeiten und mich auf dem gesamten Weg ausgezeichnet betreut haben.

Ich danke den Mitgliedern und Ehemaligen des xeni-Labors und des SFB 936 für wertvolle Ratschläge, gute Gespräche, und praktische Hilfe. Insbesondere bedanke ich mich bei Hakan Ceylan, der die Experimente mit mir durchgeführt hat.

Allen Versuchspersonen danke ich dafür, dass sie unsere Forschung unterstützt und diese Studien möglich gemacht haben.

Zu guter Letzt danke ich allen, die abseits des Labors meine Zeit in Hamburg zu einer unvergesslichen gemacht haben und zu guten Freunden geworden sind.