



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

TESI DI DOTTORATO DI RICERCA
NEUROSCIENZE SPERIMENTALI E CLINICHE

XXV CICLO

**INTERAZIONE TRA cTBS CEREBELLARE E MOVIMENTI
VOLONTARI SEMPLICI E COMPLESSI DELL'ARTO SUPERIORE:
NUOVE ACQUISIZIONI SUI PROCESSI DI PLASTICITÀ
OMEOSTATICA E DI FORMAZIONE DELLA MEMORIA MOTORIA**

Relatore:

prof. Alfredo Berardelli

Dottorando:

dott. Pietro Li Voti

ANNO ACCADEMICO 2011/2012

INDICE

- 1. Stimolazione Magnetica Transcranica** **pag. 3**
- 2. L'apprendimento motorio** **pag. 10**

Parte Sperimentale

- 3. Introduzione** **pag. 15**
- 4. Materiali e metodi** **pag. 17**
- a. Tecniche di Stimolazione Magnetica Transcranica** **pag. 18**
 - b. Tecniche di registrazione EMG** **pag. 19**
 - c. Task motorio e registrazione dei movimenti** **pag. 19**
 - d. Paradigma sperimentale** **pag. 21**
 - e. Analisi Statistica** **pag. 24**
- 5. Risultati** **pag.25**
- 6. Discussione** **pag.30**

- BIBLIOGRAFIA** **pag. 35**

1. STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA (TMS)

I primi studi di stimolazione della corteccia cerebrale nell'uomo risalgono a Bartholow che nel 1874 con stimoli faradici mediante elettrodi infissi direttamente nella corteccia cerebrale ottenne la contrazione della muscolatura dell'emisoma controlaterale all'emisfero stimolato. L'osservazione della possibilità di evocare risposte motorie con la stimolazione diretta cerebrale, fu riconfermata in seguito da molti neurochirurghi e nel 1967 Penfield descrisse la rappresentazione topografica delle aree motorie della corteccia cerebrale. Nel 1980 Merton e Morton progettaron il primo stimolatore elettrico transcranico a scarica capacitiva, mediante il quale era possibile ottenere, con elettrodi di superficie applicati sullo scalpo, l'attivazione del fascio corticospinale nell'uomo intatto. Cinque anni dopo Barker et al. (1985) misero a punto la tecnica della stimolazione magnetica transcranica (TMS) che permetteva di attivare le aree cerebrali in maniera non invasiva e pressoché indolore. Ad oggi la TMS rappresenta uno dei principali strumenti di ricerca in ambito neurofisiologico ed è pertanto utilizzata in maniera crescente anche in ambito clinico con finalità terapeutiche. La TMS si basa sul principio dell'induzione elettromagnetica di Faraday (1938). Secondo il suddetto principio, una corrente elettrica che attraversa un circuito spirale (coil) genera un campo magnetico perpendicolare ad esso che è in grado di superare senza subire significative attenuazioni lo scalpo e la teca cranica (Kobayashi e Pascual-Leone 2003) e raggiungere le aree cerebrali dove viene indotta una corrente elettrica secondaria in grado di depolarizzare i neuroni (Maccabee e coll. 1993; Abdeen e coll. 1994). La TMS viene applicata mediante l'utilizzo di una strumentazione relativamente semplice, costituita da un'unità principale e da un coil di stimolazione costituito da una spira di cavi di rame contenuti in un involucro di plastica modellato. L'unità principale è costituita da un sistema di carica rappresentato da uno o più condensatori, un interruttore di scarica, e circuiti per la modulazione degli impulsi, recupero d'energia e altri sistemi di controllo. Per effettuare la

TMS il coil viene posizionato a livello della teca cranica in corrispondenza dell'area target che si intende stimolare. La focalità del campo magnetico e quindi della corrente elettrica indotta dipende dalla geometria del coil utilizzato. I coil sono infatti disponibili in una varietà di forme e dimensioni: i coil a forma circolare inducono un campo elettrico secondario più ampio e con una capacità di penetrazione più elevata e servono pertanto a stimolare ampie aree cerebrali; i coil "a forma di otto" (o "a farfalla") generano correnti d'intensità massima all'intersezione delle due componenti circolari e pertanto campi magnetici di dimensioni inferiori che pertanto vengono utilizzati al fine di praticare una stimolazione più focale (un'area di 0,5 x 0,5 cm al livello degli strati più superficiali della corteccia cerebrale). Esistono varie modalità di erogazione degli stimoli magnetici transcranici. Nella TMS a singolo stimolo (single-pulse TMS) gli impulsi vengono somministrati ad un intervallo interstimolo non inferiore a 3 secondi. Somministrando singoli stimoli magnetici, è possibile attivare, per via indiretta, per mezzo di interneuroni eccitatori, i fasci piramidali ed evocare MEP nei muscoli dell'emisoma controlaterale la cui latenza rappresenta un importante parametro per stimare la conduttività dei fasci piramidali ovvero per la misurazione del tempo di conduzione motoria centrale (CMCT). Il CMCT viene calcolato sottraendo dalla latenza del MEP il tempo di conduzione periferica, ottenuto stimolando per via percutanea le radici nervose o in alternativa misurando la latenza dell'onda F secondo la seguente formula: $(\text{latenza onda F} + \text{latenza onda M} - 1)/2$. Erogando stimoli magnetici singoli è inoltre possibile misurare altri importanti parametri neurofisiologici per la stima dell'eccitabilità delle aree corticali motorie, rappresentati dalla soglia motoria a riposo (resting motor threshold - RMT) o in contrazione (active motor threshold - AMT) ovvero l'intensità di stimolazione mediante la quale è possibile ottenere potenziali di ampiezza predefinita (50 – 100 μV) in muscoli a riposo o in contrazione. L'eccitabilità corticale può essere accuratamente stimata mediante lo studio della curva di reclutamento dei MEP, ovvero la misurazione di MEP ottenuti ad ampiezze di stimolazione crescenti, generalmente comprese tra il 90% e il 150% della RMT (Chen et al. 1998; Boroojerdi et al., 2001).

Erogando singoli stimoli magnetici in corrispondenza dell'area corticale di rappresentazione di un determinato muscolo bersaglio, omo- o controlaterale all'emisfero stimolato, sottoposto a pre-contrazione volontaria, è possibile inoltre inibirne l'attività elettromiografica ed ottenere il cosiddetto periodo silente corticale (Cortical Silent Period - CSP) (Inghilleri e coll. 1993). Sebbene i primi 50 ms del CSP siano riconducibili a modificazioni dell'*inflow* propriocettivo indotte dalla contrazione muscolare evocata dalla stimolazione transcranica, la parte successiva dipende dall'attivazione della trasmissione GABAergica sostenuta da interneuroni corticali, probabilmente neuroni di Golgi di tipo II, e da recettori metabotropi GABA-B (Werhahn e coll. 1999).

La TMS a doppio stimolo (paired-pulse o ppTMS) prevede l'erogazione di un primo stimolo magnetico definito condizionante, generalmente ad intensità inferiori alla soglia motoria, seguito ad un intervallo temporale dell'ordine dei millisecondi (intervallo inter-stimolo o ISI) da un secondo stimolo magnetico, definito stimolo test, erogato ad intensità superiori alla soglia motoria. L'inibizione intracorticale mediata dai recettori GABA-A o GABA-B può essere valutata erogando rispettivamente stimoli magnetici accoppiati, secondo un paradigma condizionante-test, a brevi (2-5 ms, Short-Interval-Intracortical-Inhibition o SICI) o lunghi (20-100 ms, Long-Interval-Intracortical-Inhibition o LICI) intervalli interstimolo (ISI). ISI intermedi, compresi tra i 7 ms e i 20 ms, o pari a 1.5 ms, consentono al contrario di testare rispettivamente l'Intracortical-Facilitation (ICF) e la Short-Interval-Intracortical Facilitation (SICF) ovvero il livello di eccitabilità di circuiti interneuronali glutammatergici (Kujirai e coll. 1993; Ziemann e coll. 1996; Berardelli e coll. 1996; Ilic e coll. 2002; Di Lazzaro e coll. 2002).

Negli anni '90 sono state messe a punto una serie di metodiche finalizzate ad ottenere modificazioni durevoli dell'eccitabilità corticale, in senso eccitatorio o inibitorio, in distretti prossimi o remoti, ovvero cortico- o sottocorticali al sito di stimolazione. La stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) consiste in una successione regolare di impulsi

magnetici, erogati secondo intensità e frequenze variabili. Utilizzando una rTMS ad elevata frequenza (>5 Hz) ed intensità pari al 110-120% RMT e stimolando le aree corticali motorie primarie, in soggetti sani si ottiene un progressivo aumento d'ampiezza dei MEPs (Pascual-Leone e coll. 1994; Berardelli e coll. 1998; Maeda e coll. 2000). A frequenze ed intensità di stimolazione maggiori si osserva un andamento definito alternante, caratterizzato da una successione di MEPs di ampiezza aumentata e ridotta. Oltre il termine della rTMS si assiste ad un immediato aumento dell'eccitabilità corticale, quantificabile in termini di aumentata ampiezza dei MEPs (Berardelli e coll. 1998) di durata proporzionale al numero di stimoli erogati (Gilio e coll. 2007); effetti facilitatori persistenti, anche oltre 30' dal termine della rTMS, si osservano impiegando lunghi treni di stimolazione (1800 stimoli) seppur ad intensità inferiori (90%) alla RMT (Peinemann e coll. 2004). Si ritiene inoltre che gli effetti eccitatori della rTMS ad elevata frequenza, possano estendersi all'emisfero controlaterale al sito di stimolazione (Gorsler e coll. 2003, Gilio e coll. 2003), in assenza di modificazioni della soglia motoria (Quartarone e coll. 2005). Un altro effetto osservabile, sia in corso di rTMS ad elevata frequenza che oltre il termine della stimolazione, consiste nell'aumento della durata del CSP (Berardelli e coll. 1999; Gilio e coll. 2007). Riguardo gli effetti sui circuiti inibitori e facilitatori intracorticali i risultati appaiono contraddittori (Modugno e coll. 2001, 2003; Bagnato e coll. 2005).

Si ritiene che i fenomeni della facilitazione dell'ampiezza dei MEPs e dell'aumento della durata del CSP, indotti dalla rTMS ad elevata frequenza delle aree corticali motorie, dipendano dalla modulazione dell'attività di una serie di interneuroni corticali eccitatori e inibitori. Farmaci antiepilettici, tra cui carbamazepina, topiramato e gabapentin, riducono selettivamente la facilitazione dell'ampiezza dei MEPs senza indurre modificazioni della soglia motoria, né della durata del CSP (Inghilleri e coll. 2004); ciò suggerisce che nella genesi di questo fenomeno siano coinvolti meccanismi assimilabili alla cosiddetta Short-Term Synaptic Potentiation, in cui si ritiene svolgano un ruolo determinante i canali ionici voltaggio-dipendenti e i recettori ionotropi

glutammatergici (Castro-Alamancos e Connors 1996). Per quanto riguarda gli effetti a carico del CSP, l'ipotesi maggiormente accreditata è che questi dipendano dalla sommazione temporale di potenziali post-sinaptici inibitori e/o dall'aumentato rilascio del GABA dalle terminazioni presinaptiche (Gilio e coll. 2007).

Per quanto riguarda l'rTMS a bassa frequenza (≤ 1 Hz), stimolazioni di intensità superiore alla RMT (115%), in soggetti sani e a riposo, inducono una transitoria riduzione dell'ampiezza dei MEPs (Wassermann e coll. 1998; Gilio e coll. 2003; Plewnia e coll. 2003) proporzionale alla durata della stimolazione (Maeda e coll. 2000, Touge e coll. 2001, Gilio e coll. 2003); effetti inibitori, seppur meno pronunciati e incostanti, si ottengono anche mediante intensità di stimolazione inferiori (Maeda e coll. 2000, Gerschlagler e coll. 2001). Riguardo gli effetti sulla RMT e per quanto riguarda gli effetti della rTMS a bassa frequenza sull'inibizione/facilitazione intracorticale sono stati ottenuti risultati notevolmente disomogenei (Fitzgerald e coll. 2002, Modugno e coll. 2003; Bagnato e coll. 2005). Si sostiene inoltre che le modificazioni di eccitabilità evocate dalla rTMS a bassa frequenza nell'emisfero stimolato si accompagnino a modificazioni in senso facilitatorio (aumento dell'ampiezza dei MEPs e della SICF) nelle aree omonime dell'emisfero controlaterale (Werhahn e coll. 2002; Gilio e coll. 2003; Plewnia e coll. 2003; Schambra e coll. 2003).

I meccanismi fisiologici della modulazione intra- ed interemisferica dell'eccitabilità corticale indotti dalla rTMS a bassa frequenza non sono stati, ad oggi, definitivamente chiariti. Il fatto che sia possibile ottenere effetti inibitori mediante stimolazioni ad intensità inferiori alla soglia motoria, pertanto non adeguate ad evocare attività discendente, suggerisce che gli effetti osservati siano riconducibili esclusivamente ad adattamenti che avvengono a livello intracorticale. Tale ipotesi è ulteriormente avvalorata dall'evidenza che la suddetta tipologia di stimolazione non altera l'eccitabilità dei motoneuroni spinali (Touge e coll. 2001). Scarsamente accreditata appare inoltre l'ipotesi che l'rTMS modifichi l'eccitabilità di membrana dei neuroni corticospinali; l'assenza di significativi effetti della 1 Hz-rTMS sulla SICI rende inoltre poco

probabile un possibile coinvolgimento dei circuiti interneuronali gabaergici. In conclusione l'ipotesi più accreditata è che l'rTMS a bassa frequenza modifichi l'attività di circuiti interneuronali glutamatergici.

Negli ultimi anni, alla rTMS convenzionale, si sono affiancati innovativi paradigmi di stimolazione sviluppati nel tentativo di ottenere manipolazioni sempre più incisive e persistenti dell'eccitabilità corticale, tra cui la promettente tecnica della Theta-Burst Stimulation (TBS). La TBS è una promettente metodica neurofisiologica in cui vengono adoperati treni di stimolazione costituiti da burst di 3 stimoli magnetici, erogati a 50 Hz e ad intensità inferiori all'AMT, ad intervalli di 200 ms, secondo modalità temporali diverse. Nella intermittent-TBS (i-TBS) vengono impiegati, ogni 10", treni di stimolazione di 2", per una durata complessiva di stimolazione di 190"; nella continuous-TBS (c-TBS) si utilizza una stimolazione ininterrotta di 40" (Huang e Rothwell 2004; Huang e coll. 2005). La TBS condotta secondo la modalità intermittente o continua, facilita o inibisce, rispettivamente, l'eccitabilità corticale, per circa un'ora oltre il termine della stimolazione. Dal momento che la tecnica della TBS sfrutta intensità di stimolazione inferiori alla AMT è improbabile che possa evocare attività discendente nel tratto corticospinale ed influenzare l'eccitabilità degli α -motoneuroni spinali. In definitiva si ritiene che la TBS possa potenziare o ridurre, a livello intracorticale, l'efficacia sinaptica di una serie di circuiti interneuronali di tipo eccitatorio e inibitorio. Tale ipotesi si fonda non solo su evidenze acquisite in modelli sperimentali animali, con paradigmi di stimolazione analoghi, ma soprattutto sugli effetti condizionanti della TBS sull'inibizione/facilitazione intracorticale testata mediante la tecnica del doppio stimolo. Recenti evidenze sperimentali ottenute in studi farmacologici è stato inoltre dimostrato che gli antagonisti specifici del recettore NMDA (come la memantina o la D-cicloserina), riducono gli effetti sia della c-TBS che della i-TBS senza modificare la soglia motoria (RMT e AMT); ciò suggerisce che gli effetti della TBS possano dipendere da meccanismi simil-LTP/LTD, a livello intracorticale (Huang e coll. 2007; Teo e coll. 2007).

Di recente sono stati studiati anche gli effetti di fattori genetici per spiegare le differenti risposte interindividuali alle varie tecniche di stimolazione magnetica transcranica e nel tentativo di ottenere un parametro predittivo di risposta alla TMS per eventuali applicazioni della metodica in ambito terapeutico/riabilitativo. In particolare vari studi sono stati eseguiti sul Brain Derived Growth Factor (BDNF) e sulle sue varianti alleliche. Questo particolare fattore neurotrofico esiste in due varianti alleliche nell'essere umano: la Val66Val e la Val66Met, la prima più comune, la seconda più rara. Alcuni autori (Kleim e coll. 2006; Cheeran e coll. 2008) hanno messo in relazione la variante meno frequente (Val66Met) con una risposta meno evidente alle tecniche di stimolazione da parte dei soggetti sani, anche se i risultati non sono stati conclusivi. Il gruppo giapponese di Nakamura et al. 2011 non ha infatti trovato alcuna differenza tra i due gruppi di soggetti sani studiati con le differenti varianti alleliche. In linea con le conclusioni di Nakamura e coll. 2011, in uno studio eseguito presso il nostro laboratorio volto a definire se la variante allelica del BDNF fosse in grado di condizionare la suscettibilità individuale a sviluppare fenomeni di plasticità corticale STP-like ed LTP-like esogena (indotta rispettivamente da 5Hz-rTMS e dalla iTBS) ed endogena (indotta da un compito di apprendimento motorio), abbiamo osservato che non vi era differenza significativa nei parametri di plasticità corticale tra i portatori della variante allelica Val66Val e la Val66Met (Li Voti e coll. 2011). L'insieme dei dati in letteratura enfatizza pertanto la complessità delle interazioni tra fenomeni di plasticità corticale in M1, apprendimento motorio e genotipo BDNF.

Nonostante i limiti intrinseci della metodica nella sua applicazione nell'uomo, ad oggi le tecniche di stimolazione magnetica transcranica costituiscono senza dubbio promettenti strumenti da impiegare non solo in studi riguardanti la fisiologia e la fisiopatologia del sistema nervoso ma soprattutto, anche in un prossimo futuro, come potenziali agenti terapeutici da affiancare ai trattamenti tradizionali in svariati disordini neurologici ed in ambito riabilitativo per promuovere il recupero di funzioni neurologiche lese.

2. L'APPRENDIMENTO MOTORIO

Il sistema nervoso centrale ha una notevole capacità d'adattamento che può essere finalizzata, ad esempio, a migliorare l'esecuzione motoria con l'esercizio ripetuto. La pratica motoria, infatti, comporta l'acquisizione di abilità motorie semplici o complesse, genericamente definibili come apprendimento motorio e quantificabili in termini di modificazioni comportamentali.

Negli ultimi anni vi è stato un crescente interesse in ambito scientifico nello studio dei meccanismi neurofisiologici coinvolti nell'apprendimento motorio. I meccanismi alla base dell'apprendimento motorio sono molteplici e riguardano sia la fase di acquisizione di nuove abilità motorie che avviene in concomitanza della pratica motoria nonché della ritenzione e consolidamento delle suddette abilità, mediati da una ulteriore serie di meccanismi che fanno seguito alla fase di acquisizione connessa alla pratica motoria. Le fasi di ritenzione e consolidamento dell'apprendimento motorio sono particolarmente importanti dal momento che rendono le abilità motorie appena apprese resistenti a potenziali fattori ambientali interferenti che ne comporterebbero l'indebolimento o l'eliminazione (Brashers-Krug e coll. 1996; McGaugh, 2000; Dudai, 2004). La riattivazione di abilità motorie apprese e consolidate ne permette un ulteriore rafforzamento, definito riconsolidazione (Walker e coll. 2003; Dudai & Eisenberg, 2004; Stickgold & Walker, 2005; Nader & Hardt, 2009; Censor et al. 2010).

La tecnica della stimolazione magnetica transcranica (TMS), e in particolare le tecniche di stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) rappresentano un valido strumento per la stimolazione non invasiva di specifiche aree cerebrali e per la comprensione di numerosi meccanismi neurofisiologici. Negli ultimi due decenni le tecniche di rTMS sono state estesamente impiegate per identificare nell'uomo, *in vivo*, i substrati neuro-anatomici alla base dell'apprendimento motorio. I suddetti studi sono stati effettuati mediante approcci sperimentali volti a modificare, in senso sia facilitatorio che inibitorio l'attività di specifiche aree cerebrali e a

valutarne i conseguenti effetti comportamentali (Censor & Cohen 2010). Mediante l'impiego di tecniche di rTMS a bassa frequenza ($\leq 1\text{Hz}$) o della continuous Theta burst Stimulation (TBS) è infatti possibile inibire in maniera reversibile l'attività, e pertanto indurre delle cosiddette "lesioni virtuali", a livello di specifiche aree cerebrali. Ciò consente, in linea teorica, di riprodurre nell'uomo, *in vivo*, approcci sperimentali impiegati sugli animali dove l'inibizione di determinate funzioni cerebrali può essere indotta mediante le tecniche di "knockout" genetico. Mediante l'utilizzo di tecniche di rTMS ad alta frequenza ($\geq 5\text{ Hz}$) o della intermittent-TBS è inoltre possibile facilitare l'attività delle aree cerebrali oggetto della stimolazione (Pascual-Leone et al. 1994; Beradelli et al. 1998) e pertanto, in linea teorica, potenziare i meccanismi alla base dei fenomeni di apprendimento motorio e, conseguentemente, indurre concomitanti modificazioni comportamentali. A tal riguardo, appare evidente la potenziale utilità delle molteplici applicazioni delle tecniche di TMS allo studio dei meccanismi connessi al fenomeno dell'apprendimento motorio nell'uomo, non solo in condizioni fisiologiche ma soprattutto patologiche, con particolare riferimento alla possibilità di favorire il recupero di funzioni motorie deficitarie.

Le aree motorie primarie svolgono un ruolo centrale nell'ambito dei fenomeni connessi all'apprendimento motorio. Muellbacher e collaboratori (2002) hanno osservato che una sessione di rTMS erogata alla frequenza di 1 Hz per una durata complessiva di 15 min a livello delle aree motorie primarie, al termine di una sessione di apprendimento di un movimento rapido delle dita, interferiva con la ritenzione del compito motorio appreso. L'incremento dei parametri cinematici che si osservava nel corso degli ultimi blocchi della pratica motoria non veniva ulteriormente osservato in movimenti registrati dopo la 1 Hz-rTMS dell'area motoria primaria. I parametri cinematici dei movimenti registrati dopo la stimolazione inibitoria delle aree motorie primarie, infatti, risultavano sovrapponibili a quelli dei movimenti registrati nei primi blocchi della pratica motoria. Al contrario una rTMS ad 1 Hz, erogata secondo le stesse modalità precedentemente specificate ma a livello delle aree motorie non primarie, non produceva alcun effetto di

interferenza sui meccanismi di ritenzione motoria cosicché l'incremento dei parametri cinematici del movimento connessi alla pratica motoria persisteva oltre il termine della pratica motoria stessa e della successiva rTMS. Inoltre, l'rTMS ad 1Hz delle aree motorie primarie non produceva effetti di interferenza sui meccanismi di ritenzione dell'apprendimento se erogata a distanza di 6 ore dal termine della pratica motoria. Questi dati, nel complesso, supportano l'ipotesi di un significativo ruolo mediato dalle aree motorie primarie nelle fasi precoci di ritenzione e consolidamento dell'apprendimento motorio. Successive evidenze sperimentali (Baraduc et al., 2004) hanno tuttavia dimostrato come l'rTMS ad 1Hz delle aree motorie primarie non interferiva sui meccanismi di ritenzione di un compito motorio più complesso, che consisteva nell'adattamento da parte del soggetto ad un campo di forza dinamico. Nell'insieme questi dati sperimentali suggeriscono che il ruolo svolto dalle aree motorie primarie nell'ambito dei meccanismi precoci di ritenzione e consolidamento di un compito motorio vari a secondo della tipologia e della complessità del compito motorio stesso e che in alcuni casi tali meccanismi possano distribuirsi su circuiti più complessi e coinvolgere altre strutture, come le aree motorie non primarie. In un interessante studio effettuato da Robertson e coll. (2005) sugli effetti della rTMS ad 1 Hz delle aree motorie primarie sui meccanismi di ritenzione e consolidamento di un compito di apprendimento implicito di sequenze motorie seriali ha dimostrato un significativo effetto di interferenza mediato dalla 1Hz rTMS se applicata immediatamente dopo il compito motorio nelle ore diurne e durante la veglia, ma non nelle ore notturne, nel sonno. ciò a dimostrare che i meccanismi alla base di fenomeni di ritenzione e consolidamento dell'apprendimento motorio possono coinvolgere aree cerebrali diverse a seconda della fase giornaliera in cui avvengono.

Il contributo dalle aree motorie primarie ai meccanismi di ritenzione e consolidamento precoce dell'apprendimento motorio è stato ulteriormente confermato da studi che hanno testato gli effetti delle tecniche di rTMS inibitorie che precedevano il compito di apprendimento motorio di diverse tipologie di movimento, come i movimenti semplici delle dita o i movimenti

piú complessi di raggiungimento e prensione (Cothros e coll. 2006; Richardson e coll. 2006; Hotermans e coll. 2008). Piú recentemente Iezzi e coll. (2010) hanno osservato come la cTBS delle aree motorie primarie sia in grado di interferire con entrambe le fasi di acquisizione e ritenzione precoce dell'apprendimento motorio ma non con il suo consolidamento, se misurato a distanza di un giorno. Numerose differenze metodologiche tra i vari studi, tra cui in particolare le differenti tecniche di stimolazione o differenti tipologie di compito motorio in esame potrebbero spiegare risultati parzialmente discordanti tra i vari studi.

A fronte dei numerosi studi sugli effetti della rTMS delle aree motorie sui meccanismi di acquisizione, ritenzione e consolidamento dell'apprendimento motorio, i meccanismi relativi alla fase di riconsolidamento dell'apprendimento motorio sono stati indagati solo di recente nell'uomo. Censor e coll. 2010 hanno osservato che in concomitanza della riattivazione di un compito motorio appreso e consolidato una rTMS ad 1 Hz delle aree motorie primarie produceva un'interferenza con la fase di riconsolidamento del compito motorio precedentemente appreso. Questi risultati confermano, nell'uomo, dati ottenuti in modelli sperimentali animali a sostegno dell'ipotesi che compiti motori appresi sono suscettibili di essere ulteriormente modificati qualora si trovino ad essere nuovamente nel loro stato attivo (Lewis, 1979; Nader & Hardt, 2009).

In definitiva, la valutazione degli effetti connessi all'impiego delle tecniche di rTMS, inibitorie o facilitatorie, nelle diverse fasi che compongono l'apprendimento motorio, ovvero acquisizione, ritenzione e consolidamento precoci ed infine riconsolidamento consente di approfondire il ruolo specifico, esercitato in ciascuna delle suddette fasi, di diverse aree cerebrali. Gran parte degli studi di rTMS effettuati fino a questo momento hanno prevalentemente investigato e chiarito il ruolo svolto dalle aree motorie primarie nell'ambito dell'apprendimento motorio. Al contrario, il ruolo di altre strutture corticali e sottocorticali, come ad esempio il cervelletto, resta ancora da definire, nonostante una continua evoluzione dei protocolli di rTMS consenta ad oggi di modificare rapidamente l'attività delle suddette aree. Le

aree non motorie e motorie non primarie, cervelletto incluso, svolgono un importante ruolo nell'ambito dell'apprendimento motorio. L'1Hz-rTMS delle aree somatosensoriali primarie, ad esempio, determina una diminuzione dell'accuratezza della performance in compiti di apprendimento visuomotorio (Vidal e coll. 2010) e che richiedano, in particolare, l'esecuzione di movimenti di prensione (Schabrun et al. 2008). Per quanto concerne le aree motorie non primarie e il cervelletto è stato osservato che una "lesione virtuale" degli emisferi cerebellari e delle aree premotorie, prodotta mediante 1Hz-rTMS interferisce con la tempistica dei movimenti ritmici delle dita guidati esternamente mediante guida acustica (Del Olmo et al. 2007). Modulando l'attività della corteccia prefrontale dorso-laterale è inoltre possibile interferire con i meccanismi alla base dell'apprendimento motorio procedurale. Galea e coll. (2010) hanno osservato che la stimolazione iTBS della corteccia prefrontale dorso-laterale determinava una facilitazione dei meccanismi di ritenzione e consolidamento di un compito di apprendimento implicito di sequenze motorie seriali. Ad ulteriore sostegno di un significativo contributo delle aree motorie non primarie nell'ambito dell'apprendimento motorio esistono numerosi studi che hanno dimostrato, ad esempio, come l' rTMS dell'area supplementare motoria interferisca con in generale con i meccanismi di consolidamento dell'apprendimento motorio (Tanaka e coll., 2009) e in particolare con aspetti che concernono il trasferimento intermanuale dell'apprendimento procedurale (Perez e coll., 2008).

PARTE SPERIMENTALE

3. INTRODUZIONE

L'apprendimento di un compito motorio ("task"), volontario e ripetitivo, si divide in due fasi: una precoce ed una tardiva. La fase precoce consiste in un miglioramento delle performance motoria in seguito all'esecuzione di un compito motorio, che si conserva per un breve periodo di tempo (Ritenzione motoria o "Retention") e che viene consolidata dopo diverse ore (Consolidazione motoria o "Consolidation") (Brashers- Krug e coll., 1996; Richardson e coll., 2006). Invece la fase tardiva consiste in un miglioramento della performance motoria in seguito ad ulteriore pratica (Karni e coll., 1998; Rosenkranz e coll., 2007). Diversi studi sia sugli animali che sull'uomo hanno dimostrato il ruolo cruciale della corteccia motoria primaria nell'apprendimento motorio ed hanno cercato di mettere in luce l'interazione tra l'eccitabilità corticale e l'apprendimento stesso. Diversi studi hanno dimostrato come una rTMS, con effetti di tipo facilitatorio o inibitorio sull'eccitabilità corticale, non produca alcun effetto sull'apprendimento motorio (Kim e coll., 2004; Agostino e coll., 2007; Muellbacher e coll., 2002; Baraduc e coll., 2004; Richardson e coll., 2006). D'altra parte, altri studi hanno dimostrato che mentre iTBS non influenza l'apprendimento motorio, la cTBS interferisce con il miglioramento della performance motoria post-esercizio (Agostino e coll., 2008; Wilkinson e coll., 2009). Un altro studio ha dimostrato che applicare la cTBS a livello della corteccia motoria primaria interferisce con il miglioramento post-esercizio delle performance e con la ritenzione motoria, ma non con il consolidamento motorio (Iezzi e coll., 2010).

Il cervelletto prende parte in diverse funzioni motorie attraverso la sua influenza sulla corteccia motoria e sugli output corticospinali (Eccles e coll., 1967; Ito, 2001). Le cellule del Purkinje rappresentano le cellule effettrici delle corteccia cerebellare. Queste cellule hanno connessioni inibitorie con i nuclei profondi del cervelletto che determinano a loro volta un

effetto eccitatorio sulla corteccia motoria attraverso un circuito bisinaptico che ha come stazione intermedia il nucleo ventrale del talamo (Allen & Tsukahara, 1974; Kelly & Strick, 2003). L'attivazione delle cellule del Purkinje provoca un effetto inibitorio sui nuclei profondi del cervelletto diminuendo il loro effetto eccitatorio sulla corteccia motoria e modificando di conseguenza il controllo motorio. Studi recenti hanno dimostrato un coinvolgimento della via cerebello-talamo-corticale nelle fasi dell'apprendimento motorio, sia per quanto riguarda la fase di costruzione di un nuovo modello motorio (il cui schema è inizialmente immagazzinato nel cervelletto) sia nella fase di controllo del movimento stesso (Kawato e Wolpert, 1998; Liu e coll., 2002; Baraduc e coll., 2004). Diversi studi hanno sottolineato il differente contributo del cervelletto e del nucleo dentato nelle performance motorie (Popa e coll., 2012; Ebner e coll., 2011; Yamamoto e coll., 2007; Ebner e coll., 1998; Manto e coll., 2012). In particolare l'attivazione del nucleo dentato è limitata durante un compito motorio semplice ed aumenta con l'aumentare della complessità dei movimenti (Kuper e coll., 2011; Habas 2009). Durante le prime fasi dell'apprendimento motorio il cervelletto è in grado di effettuare aggiustamenti cinematici e dinamici per migliorare le performance motorie, specialmente nei movimenti complessi (Manto e coll., 2012).

Nell'uomo la via cerebello-talamo-corticale è stata studiata mediante tecniche non invasive quali la TES (Ugawa e coll., 1991; Ugawa e coll., 1994) e la TMS sul cervelletto (Ugawa e coll., 1995). La stimolazione della porzione laterale del cervelletto attraverso TMS a singolo stimolo, circa 5-7 ms prima della stimolazione della corteccia motoria primaria, provoca una riduzione dell'ampiezza dei MEP successivamente prodotti (inibizione cerebellare). Daskalakis e coll. (2004) hanno dimostrato che la stimolazione cerebellare è capace di influenzare l'attivazione dei circuiti inibitori ed eccitatori a livello della corteccia motoria attraverso la modificazione della SICI, della ICF (Kujirai e coll., 1993; Ridding e coll., 1995; Ziemann e coll., 1996; Rothwell, 1997; Chen e coll., 1998; Roshan e coll., 2003; Chen, 2004) e della LICI (Valls-Sole e coll., 1992; Wassermann e coll., 1996; Ziemann e coll., 1998; Hanajima

e coll., 2002) nella corteccia motoria primaria controlaterale. I potenziali evocati motori e l'ICF rimangono soppressi per più di 30 minuti in seguito all'applicazione di una stimolazione magnetica ripetitiva transcranica a livello cerebellare (Fierro e coll., 2007). Probabilmente lo stesso meccanismo sta anche alla base dell'alterazione dell'esecuzione dei task cognitivi, che però coinvolge altre aree corticali quali la corteccia prefrontale controlaterale e la corteccia parietale (Torriero e coll., 2004, 2007; Koch e coll., 2007). Un altro studio ha dimostrato che una stimolazione magnetica ripetitiva di tipo inibitorio (cTBS) applicata a livello della porzione laterale del cervelletto provoca una diminuzione dell'ampiezza dei MEP e della SICI, associata ad un aumento della LICI, nella corteccia motoria primaria controlaterale; mentre una stimolazione eccitatoria (iTBS) provoca un aumento dell'ampiezza dei MEP e una diminuzione della LICI (Koch e coll., 2008).

Prendendo in considerazione le conclusioni dei lavori appena citati, l'obiettivo del nostro studio è quello di valutare l'effetto di una stimolazione magnetica ripetitiva inibitoria a livello dell'emisfero cerebellare sull'apprendimento di un task motorio semplice e di un task motorio complesso, eseguiti con l'arto superiore ipsilaterale all'emisfero cerebellare stimolato. A tale scopo abbiamo stimolato la corteccia cerebellare con la cTBS immediatamente prima dell'esecuzione di movimenti semplici (abduzione del dito indice) e complessi (movimenti di raggiungimento di una mira). Per verificare se eventuali modifiche indotte sull'apprendimento motorio avessero luogo a livello cerebellare o a livello della corteccia motoria primaria abbiamo valutato l'eccitabilità corticale mediante la TMS a singolo stimolo su M1 per circa un'ora dopo la cTBS.

4. MATERIALI E METODI

Sono stati studiati 18 soggetti sani destrimani (10 F, 8 M), di età media 30.2 ± 5.78 . Il protocollo è stato approvato dal comitato etico dell'Università degli Studi "Sapienza" di Roma e condotto in accordo alle disposizioni della Dichiarazione di Helsinki. Tutti i partecipanti hanno fornito il proprio consenso informato allo studio.

Tecniche di Stimolazione Magnetica Transcranica

I partecipanti allo studio sedevano comodamente su una poltrona ed il loro braccio destro era mantenuto rilassato e nella stessa posizione per tutta la durata dello studio dell'eccitabilità corticale e per la stimolazione cerebellare. La TMS a singolo stimolo è stata somministrata mediante uno stimolatore magnetico monofasico Magstim 200 (Magstim Company, Whitland, Dyfed, UK) collegato ad una bobina a forma di otto posizionata tangenzialmente sullo scalpo, in corrispondenza della corteccia motoria primaria, nel punto in cui si evocava un potenziale motorio evocato nel muscolo I interosseo dorsale di destra (FDI). Il punto di stimolazione è stato contrassegnato sullo scalpo con una penna a punta morbida. È stata calcolata la soglia motoria a riposo (RMT) come l'intensità minima in grado di evocare 5 MEP di ampiezza minima pari a 50 μ V in dieci prove consecutive. Una volta identificata l'area e l'intensità per la RMT è stata individuata l'intensità di stimolazione in grado di evocare un MEP medio di circa 1 mV. Sono stati quindi acquisiti 20 MEP. La stessa intensità è stata poi usata per testare l'ampiezza del MEP durante l'esperimento.

La TBS è stata somministrata mediante uno stimolatore magnetico bifasico (Magstim SuperRapid – The Magstim Company Ltd, Withland, South West Wales, UK) connesso ad una bobina a forma di 8. Per determinare l'intensità della stimolazione cerebellare il coil è stato posizionato sull'area motoria primaria di destra: l'intensità di stimolazione cerebellare era pari all'80% della soglia motoria attiva (active motor threshold o AMT), determinata come la minore intensità in grado di evocare 5 MEP di ampiezza pari a 200 μ V in dieci prove consecutive durante una leggera contrazione tonica del muscolo FDI di sinistra (20% della contrazione volontaria massima - MCV) (Rossini e coll. 1994). Nella sessione di condizionamento inibitorio dell'emisfero cerebellare, la rTMS è stata erogata utilizzando il protocollo cTBS (Huang e coll. 2005) costituito da tre stimoli magnetici all'80% dell'AMT, a 50 Hz di frequenza, ripetuti ad intervalli di 200 ms, erogati per 40 secondi consecutivi per un totale di 600 stimoli. Il coil è stato posizionato usando i riferimenti craniometrici dell'inion, tangenzialmente allo scalpo, con il

manico rivolto verso l'alto (Koch e coll., 2008). Al fine di valutare gli effetti della cTBS cerebellare sull'eccitabilità di M1, sono stati collezionati 20 MEP al tempo 0 (T0 = prima della cTBS) e 15 minuti (T1), 30 minuti (T2) e 60 minuti (T3) dopo la cTBS. I MEP sono stati misurati da picco a picco e ne è stata calcolata la media.

Tecniche di registrazione EMG

L'attività elettromiografica (EMG) è stata registrata mediante elettrodi di superficie a coppetta (Ag/AgCl) di 9 mm di diametro. Gli elettrodi registranti venivano posti sul ventre muscolare del I interosseo dorsale (FDI) con l'elettrodo di riferimento posto al livello dell'articolazione metacarpofalangea dell'indice. Il segnale EMG è stato amplificato e filtrato (banda di ampiezza dai 20 Hz ad 2 KHz), mediante un amplificatore Digitimer D 360 (Digitimer Ltd, Welwyn Garden City, Herts, UK) e digitalizzato ad un frequenza di campionamento di 5 KHz mediante un interfaccia di laboratorio AD 1401 plus (Cambridge Electronic Design, UK) infine registrato su un computer per una visualizzazione on-line e successive analisi off-line utilizzando un apposito software (Signal software; Cambridge Electronic Devices, Cambridge, UK).

Task motorio e registrazione dei movimenti

Nel nostro esperimento per registrare i movimenti semplici e quelli complessi abbiamo usato il sistema di movimento SMART Analyzer (Ingegneria BTS, Milano, Italia) che è composto da tre telecamere a infrarossi.

Per i movimenti semplici un marcatore ottico veniva fissato a livello della falange distale dell'indice di destra. Gli spostamenti del marcatore ottico e quindi dell'indice venivano ricostruiti mediante un apposito software lungo tre direzioni principali e cioè verticale, antero-posteriore e medio-laterale. Inoltre abbiamo usato un programma di derivate per calcolare la massima velocità, accelerazione e ampiezza del movimento. Durante il task motorio i soggetti

venivano fatti accomodare in maniera confortevole su una sedia a lato di un tavolo. Il braccio veniva tenuto in una posizione per cui l'avambraccio formava un angolo di 90 gradi con il braccio, il polso era in una posizione neutra, il pollice era abdotto e le altre dita erano addotte con un angolo a livello dell'articolazioni metacarpali di circa 70-80 gradi e con estensione delle articolazioni interfalangee. Il braccio destro veniva tenuto fermo e nella stessa posizione per tutta durata dell'esperimento. Dopo il segnale verbale "pronto" il soggetto veniva invitato ad estendere l'indice, poi dopo il segnale verbale "via" il soggetto abduceva l'indice e subito dopo il segnale verbale "stop" ritornava alla posizione di partenza. Dopo tre o quattro movimenti di prova si cominciava a registrare i movimenti veri dividendoli in 10 blocchi da 20 movimenti ciascuno. I movimenti venivano compiuti con intervalli di 3 s tra un movimento e l'altro ed almeno 15 s tra un blocco e l'altro per escludere eventuali fattori confondenti relativi alla fatica. Al termine della prova, dopo circa un'ora dall'ultimo movimento, veniva eseguito un altro blocco di 20 movimenti per testare la "retention". I soggetti venivano continuamente incoraggiati durante l'esperimento a compiere i movimenti il più velocemente e più ampiamente possibile. Come parametri di riferimento della cinematica abbiamo utilizzato l'ampiezza del movimento per valutare l'estensione dell'escursione del dito, il picco di velocità per valutare la massima velocità del movimento e il picco d'accelerazione per valutare la massima accelerazione del movimento. Queste tre variabili sono state calcolate per ciascun movimento.

Per i movimenti complessi il marker veniva posizionato sull'apofisi stiloide del radio. I soggetti erano seduti su una sedia, in posizione confortevole, con il braccio in posizione di riposo su un tavolo posto di fronte a loro. Durante il *task* motorio dovevano raggiungere una mira composta da un cilindro posto a 15 centimetri di altezza dal tavolo, all'altezza dello sterno del soggetto, ad una distanza pari ai 2/3 della lunghezza del braccio del soggetto stesso. Dopo tre o quattro movimenti di prova si cominciava a registrare i movimenti veri dividendoli in 10 blocchi costituiti da 20 movimenti ciascuno. I movimenti venivano compiuti con intervalli di circa 3 s tra un movimento e l'altro e di circa 15 s tra un blocco e l'altro. Al termine della prova, dopo circa

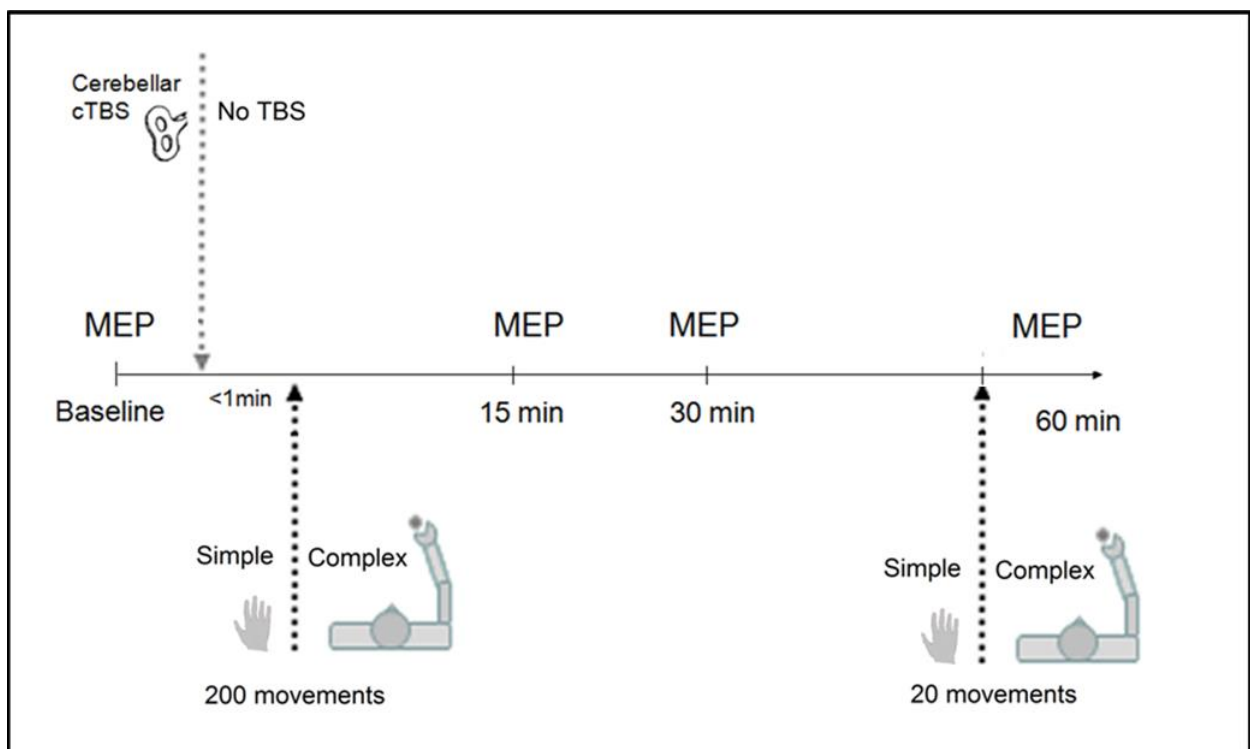
un'ora dall'ultimo movimento, veniva eseguito un altro blocco da 20 movimenti per testare la "retention". Anche in questa occasione i soggetti venivano continuamente incoraggiati durante l'esperimento a compiere i movimenti il più velocemente e più precisamente possibile. Come parametri di riferimento della cinematica abbiamo utilizzato parametri quantitativi (ampiezza del movimento, picco di velocità e picco d'accelerazione) e qualitativi (traiettoria, indice di curvatura globale).

Paradigma sperimentale

Ogni soggetto ha partecipato a cinque distinte sessioni sperimentali, eseguite a distanza di almeno una settimana una dall'altra, randomizzate e bilanciate tra i soggetti per ordine con cui venivano eseguite: cTBS cerebellare, esecuzione dei movimenti semplici, esecuzione dei movimenti complessi, cTBS cerebellare seguita da movimenti semplici e cTBS cerebellare seguita da movimenti complessi (figura 1).

Figura 1

Il Paradigma sperimentale.



Sessione 1: effetto della cTBS cerebellare sulla eccitabilità della corteccia motoria primaria controlaterale

È stata calcolata in tutti i soggetti la soglia di stimolazione magnetica a riposo (RMT) e sono stati acquisiti una media di 20 potenziali evocati motori di base con la stimolazione magnetica a singolo stimolo (baseline, T0). Successivamente tutti i soggetti sono stati sottoposti ad una stimolazione cTBS a livello cerebellare in seguito alla quale sono stati registrati i potenziali evocati motori della corteccia motoria controlaterale dopo 15 minuti (T1), 30 minuti (T2) e 60 minuti (T3).

Sessione 2: effetto del task motorio semplice sulla eccitabilità della corteccia motoria primaria controlaterale

È stata calcolata in tutti i soggetti la soglia di stimolazione magnetica a riposo (RMT) e sono stati acquisiti una media di 20 potenziali evocati motori di base con la stimolazione magnetica a singolo stimolo (baseline, T0). Successivamente tutti i soggetti hanno eseguito il task motorio composto da 200 movimenti del dito indice della mano destra suddiviso in venti blocchi da dieci movimenti. Successivamente sono stati registrati i potenziali evocati motori della corteccia motoria controlaterale dopo 15 minuti (T1), 30 minuti (T2) e 60 minuti (T3). Sono stati calcolati i valori dei parametri cinematica di ampiezza massima del movimento, picco di velocità e picco di accelerazione. Un'ora dopo la fine dell'ultimo movimento è stato eseguito un unico blocco da venti movimenti per testare la "retention" dell'apprendimento motorio.

Sessione 3: effetto del task motorio complesso sulla eccitabilità della corteccia motoria primaria controlaterale

È stata calcolata in tutti i soggetti la soglia di stimolazione magnetica a riposo (RMT) e sono stati acquisiti una media di 20 potenziali evocati motori di base con la stimolazione magnetica a singolo stimolo (baseline, T0). Successivamente tutti i soggetti hanno eseguito il

task motorio complesso, composto da 200 movimenti del braccio destro per raggiungere la mira posta davanti a loro, suddiviso in venti blocchi da dieci movimenti. Successivamente sono stati registrati i potenziali evocati motori della corteccia motoria controlaterale dopo 15 minuti (T1), 30 minuti (T2) e 60 minuti (T3). Sono stati calcolati i valori dei parametri cinematica di ampiezza massima del movimento, picco di velocità e picco di accelerazione ed inoltre i parametri qualitativi della traiettoria e dell'indice di curvatura globale. Un'ora dopo la fine dell'ultimo movimento è stato eseguito un unico blocco da venti movimenti per testare la retention dell'apprendimento motorio.

Sessione 4: esecuzione del “task” motorio semplice preceduto dalla cTBS

Nella quarta sessione sperimentale abbiamo studiato l'effetto della cTBS cerebellare sul task motorio. È stata calcolata in tutti i soggetti la soglia di stimolazione magnetica a riposo (RMT) e sono stati acquisiti una media di 20 potenziali evocati motori di base con la stimolazione magnetica a singolo stimolo (baseline, T0). Successivamente tutti i soggetti sono stati sottoposti ad una stimolazione cTBS a livello cerebellare ed immediatamente dopo hanno eseguito il task motorio, composto da 200 movimenti del dito indice della mano destra, suddiviso in venti blocchi da dieci movimenti. Successivamente sono stati registrati i potenziali evocati motori della corteccia motoria controlaterale dopo 15 minuti (T1), 30 minuti (T2) e 60 minuti (T3). Sono stati calcolati i valori dei parametri cinematica di ampiezza massima del movimento, picco di velocità e picco di accelerazione. Un'ora dopo la fine dell'ultimo movimento è stato eseguito un unico blocco da venti movimenti per testare la retention del motor learnign.

Sessione 5: esecuzione del “task” motorio complessi preceduto dalla cTBS

Nella quinta sessione sperimentale abbiamo studiato l'effetto della cTBS cerebellare sul task motorio complesso. È stata calcolata in tutti i soggetti la soglia di stimolazione magnetica a riposo (RMT) e sono stati acquisiti una media di 20 potenziali evocati motori di base con la

stimolazione magnetica a singolo stimolo (baseline, T0). Successivamente tutti i soggetti sono stati sottoposti ad una stimolazione cTBS a livello cerebellare ed immediatamente dopo hanno eseguito il task motorio, composto da 200 movimenti del braccio destro, suddiviso in venti blocchi da dieci movimenti. Successivamente sono stati registrati i potenziali evocati motori della corteccia motoria controlaterale dopo 15 minuti (T1), 30 minuti (T2) e 60 minuti (T3). Sono stati calcolati i valori dei parametri cinematica di ampiezza massima del movimento, picco di velocità e picco di accelerazione ed inoltre i parametri qualitativi della traiettoria e dell'indice di curvatura globale. Un'ora dopo la fine dell'ultimo movimento è stato eseguito un unico blocco da venti movimenti per testare la retention dell'apprendimento motorio.

Analisi Statistica

Per analizzare le variazioni dei parametri cinematici del movimento è stata effettuata una ANOVA per misure ripetute con il fattore "movimento" (2 livelli: movimento semplice vs. movimento complesso), "condizione" (2 livelli: movimento da solo vs. movimenti preceduti da cTBS cerebellare) e "blocco" (11 livelli: 10 blocchi relativi alla fase di acquisizione del movimento ed 1 blocco di "ritenzione"). Una ANOVA a due vie per misure ripetute con il fattore "condizione" (2 livelli: movimento da solo vs. movimenti preceduti da cTBS cerebellare) e fattore "blocco" (11 livelli: 10 blocchi relativi alla fase di acquisizione del movimento ed 1 blocco di "ritenzione"), è stata utilizzata per analizzare i parametri qualitativi della traiettoria del movimento complesso (smoothness e indice di curvatura globale). Il test di Tukey è stato applicato per la analisi post hoc.

Per analizzare le variazioni di ampiezza del MEP durante le cinque sessioni sperimentali è stata effettuata una analisi della varianza per misure ripetute (ANOVA) a due vie con principali fattori di analisi "sessione sperimentale" (5 livelli: cTBS da sola, cTBS seguita dai movimenti volontari semplici, cTBS seguita dai movimenti volontari complessi, task motorio semplice, task motorio complesso) e "tempo" (4 livelli: T0, T1, T2, T3).

Il coefficiente di correlazione di Pearson è stato utilizzato per valutare eventuali correlazioni tra le variabili cinematiche del movimento e le modificazioni dell'eccitabilità corticale di M1. I valori sono stati espressi come $media \pm deviazione\ standard$. Abbiamo considerato valori di $p < 0.05$ per definire la significatività statistica.

4. RISULTATI

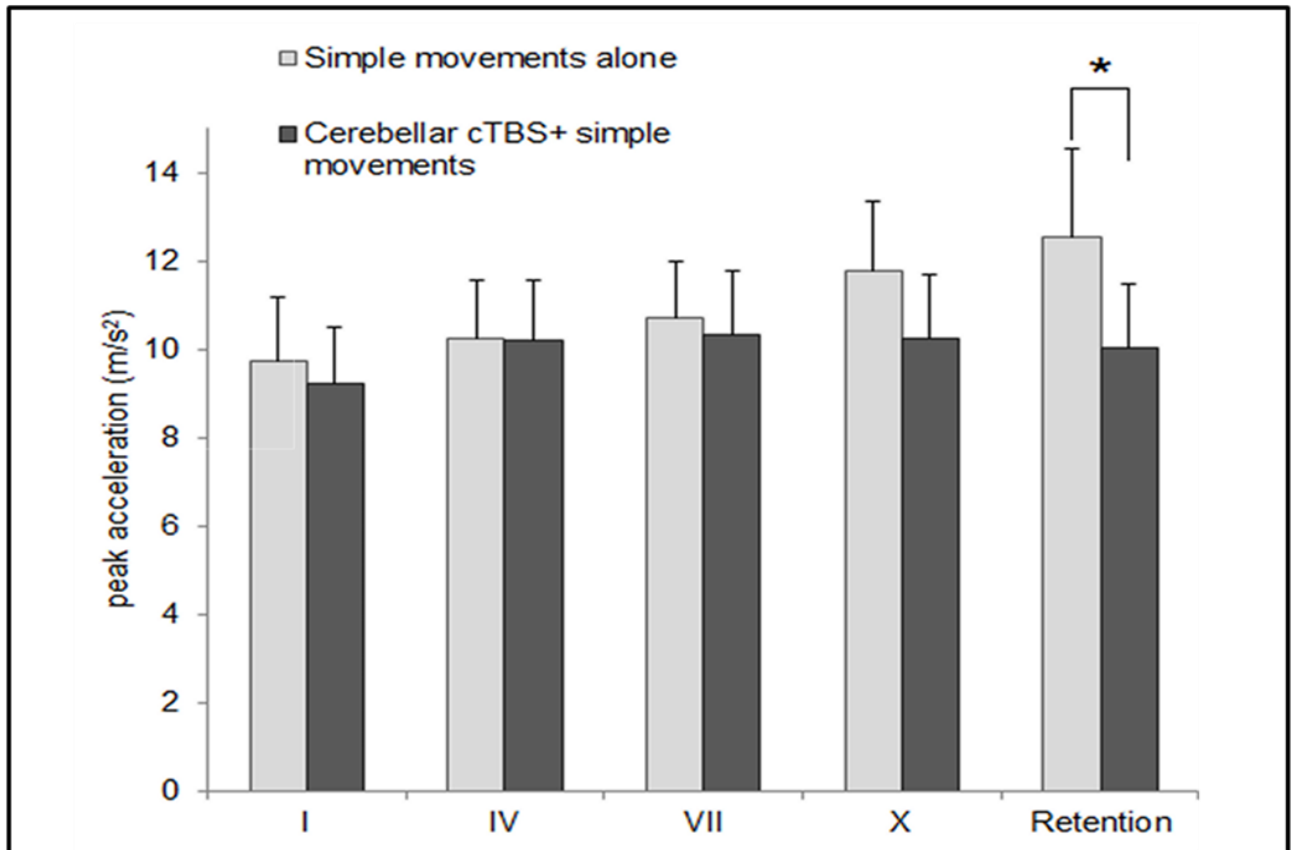
Apprendimento motorio di compiti semplici e complessi: effetti indotti dalla cTBS cerebellare sulle variabili cinematiche del movimento

L'ANOVA per misure ripetute per il picco di accelerazione del movimento semplice e complesso ha evidenziato un effetto significativo del fattore "blocco" ($F_{(10,170)}=2.97$; $p=0.001$) ed una interazione significativa del fattore "blocco" e "condizione" ($F_{(10,170)}=6.61$; $p < 0.0001$).

L'analisi post hoc per le modificazioni del picco di accelerazione durante movimento semplice ha evidenziato una interazione significativa del fattore "blocco" e "condizione" ($F_{(10,170)}=5.37$; $p < 0.00006$): il picco di accelerazione incrementava durante il compito motorio semplice, e l'incremento era significativo all'VIII ($p=0.002$), IX ($p=0.0005$) e X blocco ($p=0.00007$) e alla valutazione della "motor retention" ($p=0.03$). La cTBS cerebellare ha determinato una inibizione dell'incremento del picco di accelerazione che non era più significativo alla valutazione della "motor retention" ($p=0.24$) mentre lasciava sostanzialmente immutate gli incrementi del picco di accelerazione durante l'acquisizione del movimento (VIII blocco: $p=0.003$; IX blocco: $p=0.008$; X blocco: $p=0.001$) (Figura 2).

Figura 2

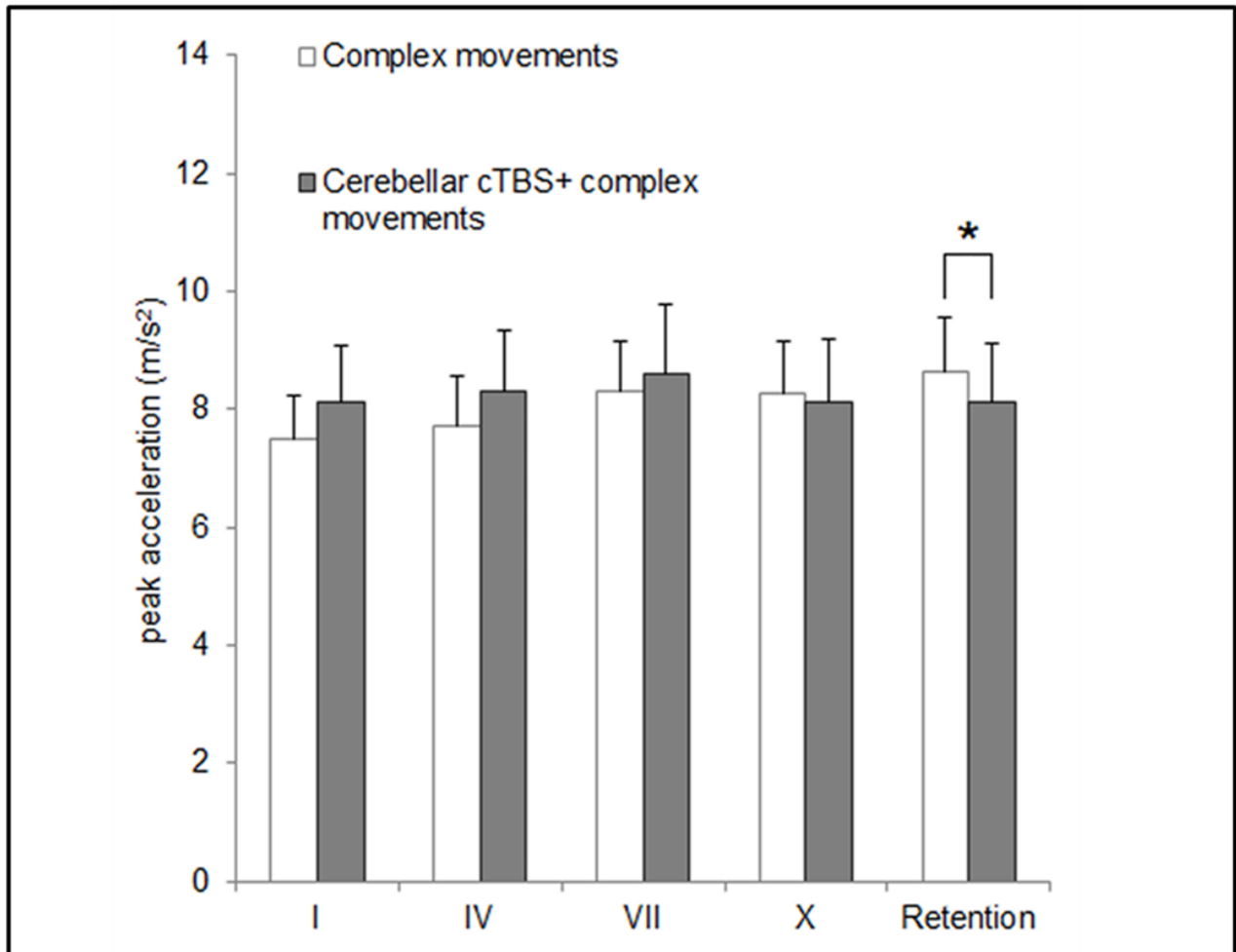
Modificazioni del picco di accelerazione durante apprendimento motorio di un compito motorio semplice di abduzione del dito indice



Simili risultati sono stati ottenuti con il compito motorio complesso. L'analisi post hoc per il compito motorio complesso ha evidenziato una interazione significativa del fattore "blocco" e "condizione" ($F_{(10,170)}=3.0$; $p=0.001$): il picco di accelerazione incrementava durante il compito complesso e l'incremento era significativo alla valutazione della "retention" ($p=0.02$), ma non lo era più nella sessione in cui la cTBS cerebellare precedeva il compito motorio ($p=0.32$) (Figura 3). L'ANOVA per le modificazioni delle variabili qualitative del movimento complesso non ha evidenziato modificazioni significative (Smoothness: $F_{(10,170)}=1.13$, $p=0.34$ and IC global: $F_{(10,170)}=1.94$, $p=0.11$).

Figura 3

Modificazioni del picco di accelerazione durante apprendimento motorio di un compito motorio complesso di raggiungimento e prensione di una mira.



Eccitabilità corticale di M1: effetti indotti dalla cTBS cerebellare sull'ampiezza dei MEP

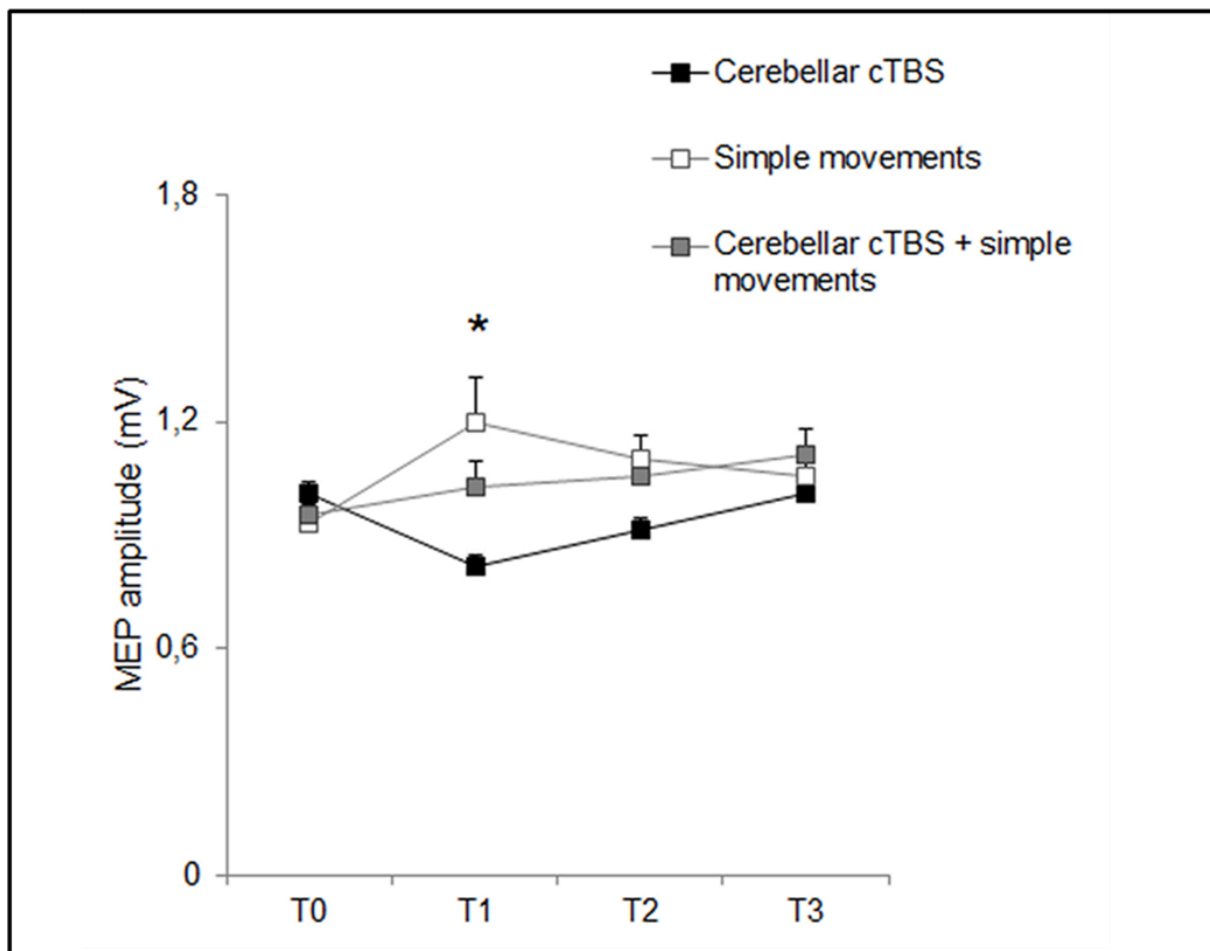
L'ANOVA per misure ripetute per la valutazione delle modificazioni dell'ampiezza del MEP ha mostrato una significatività del fattore "sessione sperimentale" ($F_{(4,68)}= 4.49$; $p=0.002$) ed una interazione significativa dei fattori "sessione sperimentale" e "tempo" ($F_{(12,204)}=5.01$; $p<0.00001$).

L'analisi post hoc ha mostrato che l'ampiezza del MEP si riduceva dopo la sola cTBS cerebellare ($F_{(3,51)}= 24.66$; $p=0.0001$) con decremento significativo a T1 ($p=0.00002$) e T2 ($p=0.0072$). Il MEP incrementava in ampiezza dopo l'esecuzione del solo compito motorio

semplice con incremento significativo a T1 ($p=0.005$), T2 ($p=0.0003$) e T3 ($p=0.002$) mentre l'incremento si riduceva quando i movimenti erano preceduti dalla cTBS (T1: $p=0.21$, T2: $p=0.003$, T3: $p=0.04$) (Figure 4).

Figura 4

Modificazioni di ampiezza del MEP nelle sessioni sperimentali relative al compito motorio semplice



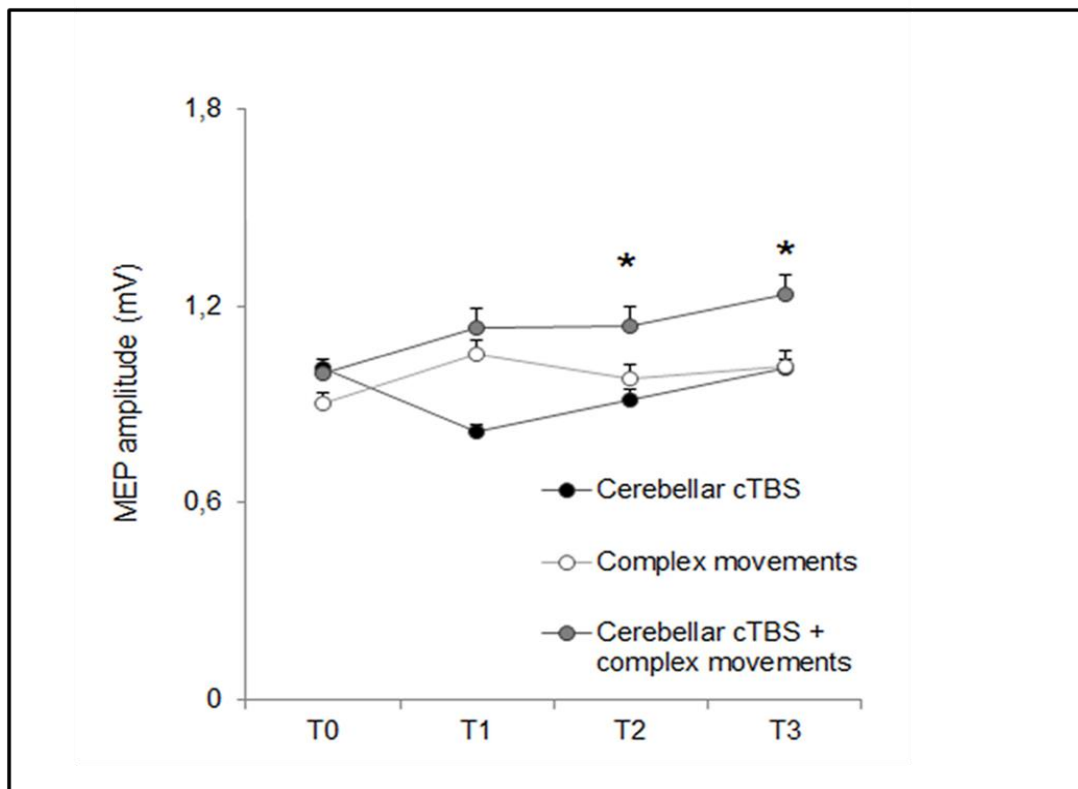
L'analisi post hoc per le variazioni di ampiezza del MEP nelle sessioni sperimentali relative al compito motorio complesso ha mostrato che l'ampiezza del MEP incrementava dopo il solo compito motorio e l'incremento era significativo a T1 ($p=0.000002$), T2 ($p=0.04$) e T3 ($p=0.004$); l'incremento di ampiezza del MEP era significativo anche quando la cTBS cerebellare

precedeva il compito motorio complesso (T1: $p=0.02$; T2: $p=0.01$) e T3 ($p=0.0002$) (Figura 5).

Le variazioni di ampiezza del MEP differivano in relazione al task motorio: quando il soggetto eseguiva il solo compito semplice l'incremento in ampiezza era maggiore rispetto a quanto osservato con il compito motorio complesso. Non sono state osservate diversità significative nella ampiezza del MEP a T0 ($p=0.11$).

Figura 5

Modificazioni di ampiezza del MEP nelle sessioni sperimentali relative al compito motorio complesso



Correlazioni tra modificazioni di eccitabilità di M1 e delle variabili cinematiche del movimento

Il coefficiente di correlazione di Pearson non ha evidenziato correlazioni significative tra le modificazioni delle variabili cinematiche del movimento semplice e complesso e le modificazioni dell'eccitabilità corticale di M1 alla valutazione della "motor retention" ($p=0.29$ e $p=0.78$, rispettivamente).

5. DISCUSSIONE

In questo studio abbiamo dimostrato che la cTBS cerebellare riesce a modificare i parametri cinematici dei movimenti semplici e complessi, ma soltanto nella fase della "retention", mentre non modifica i parametri cinematici durante le prime fasi dell'apprendimento. La "smoothness" e la traiettoria dei movimenti non sono invece influenzati in alcun modo dalla cTBS cerebellare. Il nostro studio ha inoltre mostrato come la ripetizione dei movimenti produce un aumento dell'eccitabilità corticale: l'aumento dell'eccitabilità è però maggiore dopo i movimenti semplici dell'indice, piuttosto che dopo quelli complessi del braccio. La cTBS cerebellare produce una diminuzione della facilitazione prodotta dai movimenti semplici, mentre aumenta la facilitazione prodotta dai movimenti complessi. I cambiamenti nei parametri cinematici e quelli dei parametri di eccitabilità corticale non correlano: ciò suggerisce che i meccanismi sottostanti all'eccitabilità ed all'apprendimento motorio prodotto dalla cTBS siano differenti.

Per evitare errori dovuti al campionamento o all'esecuzione degli esperimenti l'esecuzione delle varie sessioni sperimentali è stata randomizzata e bilanciata. Inoltre le varie sessioni sono state distanziate di almeno una settimana una dall'altra ed i MEP basali sono rimasti invariati nelle varie sessioni. La cTBS cerebellare ha prodotto un cambiamento nell'eccitabilità corticale, per cui la mancanza di effetto sui parametri cinematici non dipende dall'inefficacia della stimolazione.

Nel nostro studio eseguito in soggetti sani abbiamo innanzitutto confermato alcuni dati precedentemente pubblicati in letteratura. I nostri dati mostrano infatti come la cTBS applicata al livello della corteccia laterale del cervelletto provoca una diminuzione nell'ampiezza dei MEP sulla corteccia motoria primaria controlaterale. Questo dato è in linea con gli esperimenti eseguiti da Koch e collaboratori nel 2008 e dimostra la capacità modulatoria della stimolazione magnetica ripetitiva sui circuiti intracorticali della corteccia motoria attraverso l'attivazione della via cerebello-talamo-corticale. Abbiamo anche osservato un significativo aumento nell'ampiezza dei MEP registrati dopo l'esecuzione del task motorio, sia semplice che complesso. Ciò significa

che il task motorio aumenta l'eccitabilità corticale attraverso un effetto facilitatorio al livello della corteccia primaria e indica che vi è processo di rimodellamento della plasticità sinaptica al livello della corteccia motoria primaria. Questo risultato conferma il coinvolgimento della corteccia motoria primaria nell'apprendimento di un task motorio semplice già dimostrato da altri studi (Muellbacher e coll. 2001).

Una volta esclusi i fattori confondenti, l'assenza di modificazioni delle variabili cinematiche nella prima fase di acquisizione del compito motorio semplice e complesso malgrado i movimenti fossero preceduti dalla cTBS cerebellare, potrebbe riflettere il ruolo prominente svolto da M1 nelle fasi precoci dell'apprendimento motorio (Muellbacher e coll., 2002; Baraduc, 2004). A supporto di questa ipotesi è stato osservato che l'apprendimento di un nuovo compito motorio comporta modifiche dei circuiti di M1, specifiche per i gruppi muscolari necessari per l'esecuzione del compito motorio (Adkins e coll., 2006). Al contrario, la riduzione del picco di accelerazione relativo al blocco di movimenti della "motor retention" suggerisce che la cTBS cerebellare altera l'apprendimento motorio interferendo con i processi di formazione della memoria motoria, successivi all'incremento delle performance relativo alla fase di acquisizione del movimento. Studi condotti su animali hanno mostrato che l'apprendimento motorio ed il consolidamento della memoria motoria richiedono l'attivazione di un complesso circuito che modifica le plasticità delle cellule granulari e delle cellule di Purkinje. La plasticità delle cellule dei granuli incrementa la diversità di codifica, mentre la plasticità delle cellule di Purkinje potrebbe facilitare la selezione dei processi di codifica appropriati ed il trasferimento dell'informazione al dominio che controlla il movimento. Altri studi su animali hanno dimostrato che il cervelletto svolge un ruolo fondamentale nella fase successiva all'acquisizione del movimento, volta alla formazione della memoria motoria (Okamoto e coll., 2011; Kassardjian e coll., 2005; Kellett e coll., 2010; Shutoh e coll., 2006; Gao e coll., 2012). In accordo con quanto osservato nell'animale abbiamo pertanto ipotizzato che il condizionamento inibitorio a livello del cervelletto abbia determinato modificazioni dei processi di formazione della memoria motoria. I

nostri risultati sono in contrasto con i risultati ottenuti dal gruppo di Galea (2011) che ha osservato come un condizionamento facilitatorio con la tDCS induceva un miglioramento della fase di acquisizione in assenza di modificazioni della fase di "motor retention". Le differenze potrebbero derivare però da numerosi fattori: nello studio di Galea è stato infatti studiato un compito di apprendimento motorio adattativo, mentre il nostro compito motorio non includeva meccanismi di apprendimento adattativo; e, dato ancor più significativo, i due studi differiscono per la metodica e la polarità del condizionamento. La mancanza di effetto sulla traiettoria dei movimenti complessi suggerisce che i parametri di velocità ed accelerazione e quelli di traiettoria dipendano da canali funzionali separati del cervelletto (Milak e coll., 1997, Martin e coll., 2000; Cooper e coll., 2000). A supporto di questa ipotesi alcuni studi sui gatti hanno mostrato come l'inattivazione dei nuclei interposito anteriore e posteriore provochino un effetto di under-shoot ed over-shoot rispettivamente dei movimenti di raggiungimento, mentre l'inattivazione del nucleo dentato produce un rallentamento dei movimenti ma non modifica le performance delle traiettorie (Martin e coll., 2000). L'inattivazione del dentato provoca effetti ancora maggiori nelle scimmie (Beaubaton e Trocuhe 1982) forse a causa dei compiti motori più complessi eseguiti da questi animali.

La cTBS cerebellare potrebbe avere interferito con la "motor retention" tramite l'inibizione dell'attività di M1. Sebbene tale spiegazione concordi con studi precedenti che sottolineano il ruolo di M1 nell'apprendimento e nel mantenimento di nuove memorie motorie (Muellbacher e coll., 2002; Richardson e coll., 2006; Hadipour-Niktarash e coll., 2007; Galea & Celnik 2009; Hunter e coll., 2009; Reis e coll., 2009) la mancanza di correlazione tra le modifiche dell'eccitabilità corticale e quelle delle variabili cinematiche durante la "retention", sia per i movimenti semplici che per i movimenti complessi, lasciano presupporre la presenza di più complessi meccanismi sottostanti l'effetto prodotto dalla cTBS cerebellare.

Infatti, la cTBS cerebellare provoca effetti differenti sull'eccitabilità corticale a seconda del tipo di movimenti, semplice o complesso, che seguono al protocollo di stimolazione. Una

possibile spiegazione del perché la cTBS cerebellare abbia provocato una riduzione dell'aumento di ampiezza del MEP dopo la ripetizione di movimenti semplici è da ricercare nella "occlusione" dei neuroni corticali da parte della stimolazione ripetitiva e perciò alla conseguente minor suscettibilità al reclutamento dei neuroni di M1 nei processi di apprendimento motorio. Tale ipotesi non è però adatta a spiegare perché, nel caso in cui la cTBS cerebellare preceda l'esecuzione di movimenti complessi, si verifichi invece un aumento di ampiezza del MEP, maggiore di quello prodotto dalla sola esecuzione dei movimenti complessi. Diversi studi (Iyer e coll., 2003; Lang e coll., 2004; Siebner e coll., 2004) hanno dimostrato che dopo un "priming" di M1, eseguito tramite un protocollo di LTD, una susseguente stimolazione sulla stessa area corticale può produrre un effetto opposto a quello ottenuto senza precedente "priming". Infatti, la plasticità indotta dai protocolli LTD- o LTP-simili dipende dall'attività sinaptica precedente. La soglia per l'induzione di LTD o LTP dopo un protocollo di stimolazione dipende specificatamente dall'attività post-sinaptica integrata (Abbott & Nelson, 2000; Abraham & Tate, 1997; Davis, 2006). E recentemente Popa (2013) ha dimostrato che la cTBS cerebellare modifica la risposta della corteccia motoria a vari protocolli di plasticità corticale a seconda della presenza o dell'assenza delle componenti sensoriali afferenti, attraverso meccanismi di plasticità omeostatica. Dato che i movimenti complessi di raggiungimento che abbiamo studiato richiedono una quantità di informazioni propriocettive maggiori ed un maggior contributo del cervelletto rispetto ai movimenti semplici di abduzione del dito (Manto e coll., 2012), l'aumento della facilitazione dei MEP, seguita all'esecuzione dei movimenti complessi dopo la cTBS cerebellare, potrebbe essere dovuta a meccanismi di plasticità omeostatica. Pertanto la spiegazione dell'inversione dell'effetto della cTBS cerebellare sulla corteccia motoria da inibitorio ad eccitatorio è verosimilmente dovuto alla maggiore quota di informazioni propriocettive, al maggior coinvolgimento cerebellare prodotto dall'esecuzione dei movimenti complessi e pertanto all'effetto di "priming" sulla corteccia prodotto da tale protocollo di stimolazione. Le interazioni omeostatiche tra i processi LTD-simili indotti dalla cTBS e

l'attivazione della corteccia cerebellare prodotta dai movimenti complessi intervengono perciò primariamente a livello cerebellare e secondariamente determinano dei cambiamenti a distanza dell'eccitabilità di M1.

In conclusione, la cTBS cerebellare interferisce con i meccanismi di formazione della memoria motoria indipendentemente dalla complessità del compito motorio eseguito. La cTBS cerebellare determina primariamente modificazioni dell'attività cerebellare e secondariamente della eccitabilità di M1. E produce queste modificazioni mediante meccanismi di tipo "occlusivo" per l'attività corticale relativa all'esecuzione dei movimenti semplici e mediante meccanismi di plasticità omeostatica per l'attività corticale relativa all'esecuzione dei movimenti complessi.

BIBLIOGRAFIA

- Abbott, L. F. & Nelson, S. B. (2000) Synaptic plasticity: taming the beast. *Nat. Neurosci.*, 3 Suppl, 1178–1183.
- Abdeen MA, Stuchly MA. (1994) Modeling of magnetic field stimulation of bent neurons. *IEEE Trans Biomed Eng.* Nov;41(11):1092-5.
- Abraham, W. C. & Tate, W. P. (1997) Metaplasticity: a new vista across the field of synaptic plasticity. *Prog. Neurobiol.*, 52, 303–323.
- Adkins, D. L., Boychuk, J., Remple, M. S. & Kleim, J. A. (2006) Motor training induces experience-specific patterns of plasticity across motor cortex and spinal cord. *J. Appl. Physiol.*, 101, 1776–1782.
- Afra, J., Mascia, A., Gerard, P., Maertens de Noordhout, A., and Schoenen, J. (1998). Interictal cortical excitability in migraine: a study using transcranial magnetic stimulation of motor and visual cortices. *Ann. Neurol.* 44, 209–215.
- Agostino R, Iezzi E, Dinapoli L, Gilio F, Conte A, Mari F & Berardelli A (2007). Effects of 5 Hz subthreshold magnetic stimulation of primary motor cortex on fast finger movements in normal subjects. *Exp Brain Res* 180, 105–111.
- Agostino R, Iezzi E, Dinapoli L, Suppa A, Conte A & Berardelli A (2008). Effects of intermittent theta-burst stimulation on practice-related changes in fast finger movements in healthy subjects. *Eur J Neurosci* 28, 822–828.
- Albouy G, Sterpenich V, Balteau E, Vandewalle G, Desseilles M, Dang-Vu T, Darsaud A, Ruby P, Luppi PH, Degueldre C, Peigneux P, Luxen A & Maquet P (2008). Both the hippocampus and striatum are involved in consolidation of motor sequence memory. *Neuron* 58, 261–272.
- Allen GI, Tsukahara N. (1974) Cerebrocerebellar communication systems. *Physiol Rev.* 1974 Oct;54(4):957-1006.

- Amassian, V.E., Cracco, R.Q., Maccabee, P.J., Cracco, J.B., Rudell, A., and Eberle, L. (1989).
Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex.
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 74, 458–462.
- Aurora, S.K., Ahmad, B.K., Welch, K.M., Bhardhwaj, P., and Ramadan, N.M. (1998).
Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine.
Neurology 50, 1111–1114.
- Bagnato S, Currà A, Modugno N, Gilio F, Quartarone A, Rizzo V, Girlanda P, Inghillieri M,
Berardelli A. One-hertz subthreshold TMS increases the threshold for evoking inhibition in
the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2005; 160:368–374.
- Baraduc, P., Lang, N., Rothwell, J.C., and Wolpert, D.M. (2004). Consolidation of dynamic
motor learning is not disrupted by rTMS of primary motor cortex. *Curr. Biol.* 14, 252–256.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex.
Lancet 1985; 1:1106-1107.
- Belardinelli, M., Rossini, P.M., and Birbaumer, N. (2006). The role of prefrontal cortex in visuo-
spatial planning: A repetitive TMS study. *Exp. Brain Res.* 171, 411–415.
- Beaubaton, D. & Trouche, E. (1982) Participation of the cerebellar dentate nucleus in the control
of a goal-directed movement in monkeys. Effects of reversible or permanent dentate lesion
on the duration and accuracy of a pointing response. *Exp. Brain Res.*, **46**, 127–138.
- Beckers, G., and Zeki, S. (1995). The consequences of inactivating areas V1 and V5 on visual
motion perception. *Brain* 118, 49–60.
- Berardelli A, Inghillieri M, Priori A, Marchetti P, Curra A, Rona S, Manfredi M. Inhibitory
cortical phenomena studied with the technique of transcranial stimulation.
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1996; 46:343-349.
- Berardelli A, Inghillieri M, Rothwell JC, Romeo S, Currà A, Gilio F, Modugno N & Manfredi M
(1998a). Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man.
Exp Brain Res 122, 79–84.

- Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, Romeo S, Curra A, Gilio F, Modugno N, Manfredi M. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp Brain Res* (1998b); 122:79-84.
- Berardelli A, Inghilleri M, Gilio F, Romeo S, Pedace F, Curra A, Manfredi M. Effects of repetitive cortical stimulation on the silent period evoked by magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 1999; 125:82-86.
- Bliss TV, Lømo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973; 232: 331-356.
- Bologna, M., Caronni, A., Berardelli, A., & Rothwell, J.C. (2012) Practice-related reduction of electromyographic mirroring activity depends on basal levels of interhemispheric inhibition. *Eur. J. Neurosci.*, 36, 3749-3757. Bolognini N, Pascual-Leone A & Fregni F (2009). Using non-invasive brain stimulation to augment motor training-induced plasticity. *J Neuroeng Rehabil* 6, 8.
- Borojerdi B, Battaglia F, Muellbacher W, Cohen LG. (2001). Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system. *Clin Neurophysiol.* 2001 May;112(5):931-7.
- Boyd LA & Linsdell MA (2009). Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation to left dorsal premotor cortex enhances motor consolidation of new skills. *BMC Neurosci* 10, 72.
- Brashers-Krug T, Shadmehr R & Bizzi E (1996). Consolidation in human motor memory. *Nature* 382, 252–255. Brown LE, Wilson ET & Gribble PL (2009). Repetitive transcranial magnetic stimulation to the primary motor cortex interferes with motor learning by observing. *J Cogn Neurosci* 21, 1013–1022.
- Brown RM & Robertson EM (2007a). Inducing motor skill improvements with a declarative task. *Nat Neurosci* 10, 148–149.
- Brown RM & Robertson EM (2007b). Off-line processing: reciprocal interactions between

- declarative and procedural memories. *J Neurosci* 27, 10468–10475.
- Bütefisch CM, Davis BC, Wise SP, Sawaki L, Kopylev L, Classen J & Cohen LG (2000). Mechanisms of use-dependent plasticity in the human motor cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 3661–3665.
- Bütefisch CM, Khurana V, Kopylev L & Cohen LG (2004). Enhancing encoding of a motor memory in the primary motor cortex by cortical stimulation. *J Neurophysiol* 91, 2110–2116.
- Cantello, R., Civardi, C., Cavalli, A., Varrasi, C., Tarletti, R., Monaco, F., and Migliaretti, G. (2000). Cortical excitability in cryptogenic localization-related epilepsy: interictal transcranial magnetic stimulation studies. *Epilepsia* 41, 694–704.
- Cantello, R. (2002). Applications of transcranial magnetic stimulation in movement disorders. *J. Clin. Neurophysiol.* 19, 272–293.
- Cantello, R., Rossi, S., Varrasi, C., Ulivelli, M., Civardi, C., Bartalini, S., Vatti, G., Cincotta, M., Borgheresi, A., Zaccara, G., et al. (2007a). Slow repetitive TMS for drug-resistant epilepsy: clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial. *Epilepsia* 48, 366–374.
- Cantello R, Rossi S, Varrasi C, Ulivelli M, Civardi C, Bartalini S, Vatti G, Cincotta M, Borgheresi A, Zaccara G, Quartarone A, Crupi D, Lagana A, Inghilleri M, Giallonardo AT, Berardelli A, Pacifici L, Ferreri F, Tombini M, Gilio F, Quarato P, Conte A, Manganotti P, Bongiovanni LG, Monaco F, Ferrante D, Rossini PM. Slow repetitive TMS for drug-resistant epilepsy: clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial. *Epilepsia* (2007b); 48:366-374.
- Castro-Alamancos MA, Connors BW. Short-term synaptic enhancement and long-term potentiation in neocortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:1335–1339.
- Censor, N. & Cohen, L.G. (2011). Using repetitive transcranial magnetic stimulation to study the underlying neural mechanisms of human motor learning and memory. *J. Physiol.*, 589, 21-8.
- Censor N, Karni A & Sagi D (2006). A link between perceptual learning, adaptation and sleep. *Vision Res* 46, 4071–4074.

- Censor N, Dimyan MA & Cohen LG (2010). Primary cortical processing during memory reactivation enables modification of existing human motor memories. *Curr Biol* 20, 1545–1549.
- Chan, K.M., Nasathurai, S., Chavin, J.M., and Brown, W.F. (1998). The usefulness of central motor conduction studies in the localization of cord involvement in cervical spondylitic myelopathy. *Muscle Nerve* 21, 1220–1223.
- Charlton CS, Ridding MC, Thompson PD, Miles TS. Prolonged peripheral nerve stimulation induces persistent changes in excitability of human motor cortex. *Journal of the Neurological Sciences* 2003; 208:79– 85.
- Cheeran, B., Talelli, P., Mori, F., Koch, G., Suppa, A., Edwards, M., Houlden, H., Bhatia, K., Greenwood, R. & Rothwell J.C. (2008) A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *J. Physiol.*, **586**, 5717-5725.
- Chen R., Classen J., Gerloff C., Celnik P., Wassermann E.M., Hallett M., and Cohen L.G. (1997). Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 48, 1398–1403.
- Chen R, Tam A, Bütefisch C, Corwell B, Ziemann U, Rothwell JC, Cohen LG. (1998) Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the human motor cortex. *J Neurophysiol.* Dec;80(6):2870-81.
- Chiang TC, Vaithianathan T, Leung T, Lavidor M, Walsh V & Delpy DT (2007). Elevated haemoglobin levels in the motor cortex following 1 Hz transcranial magnetic stimulation: a preliminary study. *Exp Brain Res* 181, 555–560.
- Civardi, C., Cantello, R., Asselman, P., and Rothwell, J.C. (2001). Transcranial magnetic stimulation can be used to test connections to primary motor areas from frontal and medial cortex in humans. *Neuroimage* 14, 1444–1453.
- Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M & Cohen LG (1998). Rapid plasticity of human cortical

- movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 79, 1117–1123.
- Classen, J. (2006). Modular organization of finger movements by the human central nervous system. *Neuron* 52, 731–742.
- Cohen, L.G., Roth, B.J., Nilsson, J., Dang, N., Panizza, M., Bandinelli, S., Friauf, W., and Hallett, M. (1990). Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 75, 350–357.
- Cohen, L.G., Celnik, P., Pascual-Leone, A., Corwell, B., Falz, L., Dambrosia, J., Honda, M., Sadato, N., Gerloff, C., Catala, M.D., and Hallett, M. (1997). Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature* 389, 180–183.
- Conchou F, Loubinoux I, Castel-Lacanal E, Le Tinnier A, Gerdelat-Mas A, Faure-Marie N, Gros H, Thalamas C, Calvas F, Berry I, Chollet F & Simonetta Moreau M (2009). Neural substrates of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation during movement in healthy subjects and acute stroke patients. A PET study. *Hum Brain Mapp* 30, 2542–2557.
- Conte, A., Belvisi, D., Bologna, M., Ottaviani, D., Fabbrini, G., Colosimo, C., Williams, D.R. & Berardelli, A. (2012a) Abnormal cortical synaptic plasticity in primary motor area in progressive supranuclear palsy. *Cereb. Cortex.*, **22**, 693-700.
- Conte, A., Rocchi, L., Nardella, A., Dispenza, S., Scontrini, A., Khan, N. & Berardelli, A. (2012b) Theta-burst stimulation-induced plasticity over primary somatosensory cortex changes somatosensory temporal discrimination in healthy humans. *PLoS One*, **7**, e32979.
- Cooke SF, Bliss TVP. Plasticity in the human central nervous system. *Brain* 2006; 129: 1659–1673.
- Cooper, S. E., Martin, J. H. & Ghez, C. (2000) Effects of inactivation of the anterior interpositus nucleus on the kinematic and dynamic control of multijoint movement. *J. Neurophysiol.*, **84**, 1988–2000.
- Corthout, E., Uttl, B., Walsh, V., Hallett, M., and Cowey, A. (1999a). Timing of activity in early visual cortex as revealed by transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport* 10, 2631–2634.

- Corthout, E., Uttl, B., Ziemann, U., Cowey, A., and Hallett, M. (1999b). Two periods of processing in the (circum)striate visual cortex as revealed by transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia* 37, 137–145.
- Cothros N, Köhler S, Dickie EW, Mirsattari SM & Gribble PL (2006). Proactive interference as a result of persisting neural representations of previously learned motor skills in primary motor cortex. *J CognNeurosci* 18, 2167–2176.
- Couturier, J.L. (2005). Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatry Neurosci.* 30, 83–90.
- Currà A, Modugno N, Inghilleri M, Manfredi M, Hallett M, Berardelli A. Transcranial magnetic stimulation techniques in clinical investigation. *Neurology* 2002; 59:1851-1859.
- Daskalakis ZJ, Paradiso GO, Christensen BK, Fitzgerald PB, Gunraj C, Chen R. (2004). Exploring the connectivity between the cerebellum and motor cortex in humans. *J Physiol.* 2004 Jun 1;557(Pt 2):689-700.
- Davis, G. W. (2006) Homeostatic control of neural activity: from phenomenology to molecular design. *Annu. Rev. Neurosci.*, **29**, 307–323.
- Debas K, Carrier J, Orban P, Barakat M, Lungu O, Vandewalle G, Tahar AH, Bellec P, Karni A, Ungerleider LG, Benali H & Doyon J (2010). Brain plasticity related to the consolidation of motor sequence learning and motor adaptation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 17839–17844.
- De Ridder, D., Verstraeten, E., Van der Kelen, K., De Mulder, G., Sunaert, S., Verlooy, J., Van de Heyning, P., and Moller, A. (2005). Transcranial magnetic stimulation for tinnitus: influence of tinnitus duration on stimulation parameter choice and maximal tinnitus suppression. *Otol. Neurotol.* 26, 616–619.
- Del Olmo MF, Cheeran B, Koch G & Rothwell JC (2007). Role of the cerebellum in externally paced rhythmic finger movements. *J Neurophysiol* 98, 145–152.

- Delvaux, V., Alagona, G., Gerard, P., De Pasqua, V., Pennisi, G., and de Noordhout, A.M. (2003). Post-stroke reorganization of hand motor area: a 1-year prospective follow-up with focal transcranial magnetic stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 114, 1217–1225.
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Profice, P., Saturno, E., Pilato, F., Insola, A., Mazzone, P., Tonali, P., and Rothwell, J.C. (1998). Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 109, 397–401.
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Meglio, M., Cioni, B., Tamburrini, G., Tonali, P., and Rothwell, J.C. (2000a). Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clin. Neurophysiol.* 111, 794–799.
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Profice, P., Pennisi, M.A., Di Giovanni, S., Zito, G., Tonali, P., and Rothwell, J.C. (2000b). Muscarinic receptor blockade has differential effects on the excitability of intracortical circuits in the human motor cortex. *Exp. Brain Res.* 135, 455–461.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Mazzone P, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Insola A, Tonali PA, Rothwell JC. Short-term reduction of intracortical inhibition in the human motor cortex induced by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 2002; 147:108-113.
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., Marra, C., Daniele, A., Ghirlanda, S., Gainotti, G., and Tonali, P.A. (2004). Motor cortex hyperexcitability to transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75, 555–559.
- Di Lazzaro, V., Pilato, F., Saturno, E., Oliviero, A., Dileone, M., Mazzone, P., Insola, A., Tonali, P.A., Ranieri, F., Huang, Y.Z., and Rothwell, J.C. (2005). Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation suppresses specific excitatory circuits in the human motor cortex. *J. Physiol.* 565, 945–950.
- Doyon J, Song AW, Karni A, Lalonde F, Adams MM & Ungerleider LG (2002). Experience-

- dependent changes in cerebellar contributions to motor sequence learning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 1017–1022.
- Doyon, J., Bellec, P., Amsel, R., Penhune, V., Monchi, O., Carrier, J., Lehericy, S. & Benali, H. (2009) Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behav. Brain Res.*, 199, 61–75.
- Doyon, J., Penhune, V. & Ungerleider, L. G. (2003) Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia*, 41, 252–262.
- Dudai Y (2004). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu Rev Psychol* 55, 51–86.
- Dudai Y & Eisenberg M (2004). Rites of passage of the engram: reconsolidation and the lingering consolidation hypothesis. *Neuron* 44, 93–100.
- Ebner, T. J. (1998) A role for the cerebellum in the control of limb movement velocity. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **8**, 762–769.
- Ebner, T. J., Hewitt, A. L. & Popa, L. S. (2011) What features of limb movements are encoded in the discharge of cerebellar neurons? *Cerebellum*, **10**, 683–693.
- Eisenecker C, Treyer V, Fehr E & Knoch D (2008). Time-course of “off-line” prefrontal rTMS effects – a PET study. *Neuroimage* 42, 379–384.
- Emara TH, Moustafa RR, Elnahas NM, Elganzoury AM, Abdo TA, Mohamed SA & Eletribi MA (2010). Repetitive transcranial magnetic stimulation at 1Hz and 5Hz produces sustained improvement in motor function and disability after ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 17, 1203–1209.
- Epstein, C.M., and Davey, K.R. (2002). Iron-core coils for transcranial magnetic stimulation. *J. Clin. Neurophysiol.* 19, 376–381.
- Esser, S.K., Huber, R., Massimini, M., Peterson, M.J., Ferrarelli, F., and Tononi, G. (2006). A direct demonstration of cortical LTP in humans: A combined TMS/EEG study. *Brain Res. Bull.* 69, 86–94.

- Fahle M (2004). Perceptual learning: A case for early selection. *J Vis* 4, 879–890.
- Fierro B, Palermo A, Puma A, Francolini M, Panetta ML, Daniele O, Brighina F. (2007). Role of the cerebellum in time perception: a TMS study in normal subjects. *J Neurol Sci*. 2007 Dec 15;263(1-2):107-12. Epub 2007 Jul 25.
- Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ, Chen R, Kulkarni J. Intensity-dependent effects of 1 Hz rTMS on human corticospinal excitability. *Clin Neurophysiol* 2002; 113:1136-1141.
- Floel A, Hummel F, Duque J, Knecht S & Cohen LG (2008). Influence of somatosensory input on interhemispheric interactions in patients with chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 22, 477–485.
- Ferbert, A., Priori, A., Rothwell, J.C., Day, B.L., Colebatch, J.G., and Marsden, C.D. (1992). Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J. Physiol.* 453, 525–546.
- Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ, Chen R, Kulkarni J. Intensity-dependent effects of 1 Hz rTMS on human corticospinal excitability. *Clin Neurophysiol* 2002; 113:1136-1141.
- Fregni, F., Simon, D.K., Wu, A., and Pascual-Leone, A. (2005). Noninvasive brain stimulation for Parkinson’s disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 76, 1614–1623.
- Fregni F, Boggio PS, Valle AC, Rocha RR, Duarte J, Ferreira MJ, Wagner T, Fecteau S, Rigonatti SP, Riberto M, Freedman SD & Pascual-Leone A (2006a). A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke* 37, 2115–2122.
- Fregni, F., Marcolin, M.A., Myczkowski, M., Amiaz, R., Hasey, G., Rumi, D.O., Rosa, M., Rigonatti, S.P., Camprodon, J., Walpoth, M., et al. (2006b). Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 9, 641–654.
- Fregni, F., Otachi, P.T., Do Valle, A., Boggio, P.S., Thut, G., Rigonatti, S.P., Pascual-Leone, A., and Valente, K.D. (2006c). A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic

- stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann. Neurol.* 60, 447–455.
- Fuhr, P., Borggrefe-Chappuis, A., Schindler, C., and Kappos, L. (2001). Visual and motor evoked potentials in the course of multiple sclerosis. *Brain* 124, 2162–2168.
- Gentner, R., and Galea JM, Albert NB, Ditye T & Miall RC (2010). Disruption of the dorsolateral prefrontal cortex facilitates the consolidation of procedural skills. *J CognNeurosci* 22, 1158–1164.
- Galea JM. & Celnik, P. (2009) Brain polarization enhances the formation and retention of motor memories. *J. Neurophysiol.*, 102, 294–301.
- Galea JM., Vazquez, A., Pasricha, N., De Xivry, J.J.O. & Celnik, P. (2011) Dissociating the roles of the cerebellum and motor cortex during adaptive learning: the motor cortex retains what the cerebellum learns. *Cereb. Cortex*, 21, 1761–1770.
- Gao, Z., Van Beugen, B. J. & De Zeeuw, C. I. (2012) Distributed synergistic plasticity and cerebellar learning. *Nat. Rev. Neurosci.*, 13, 619–635.
- George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, Hallett M, Post RM. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 1995;6:1853-1856.
- Gerloff, C., Corwell, B., Chen, R., Hallett, M., and Cohen, L.G. (1997). Stimulation over the human supplementary motor area interferes with the organization of future elements in complex motor sequences. *Brain* 120, 1587–1602.
- Gerloff, C., Bushara, K., Sailer, A., Wassermann, E.M., Chen, R., Matsuoka, T., Waldvogel, D., Wittenberg, G.F., Ishii, K., Cohen, L.G., and Hallett, M. (2006). Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain* 129, 791–808.
- Gerschlagler W, Siebner HR, Rothwell JC. Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* 2001; 57:449-455.
- Gilio F, Rizzo V, Siebner HR, Rothwell JC. Effects on the right motor hand-area excitability produced by low-frequency rTMS over human contralateral homologous cortex. *J Physiol*

2003; 551:563-573.

Gilio F, Conte A, Vanacore N, Frasca V, Inghilleri M, Berardelli A. Excitatory and inhibitory after-effects after repetitive magnetic transcranial stimulation (rTMS) in normal subjects.

Exp Brain Res 2007; 176:588-593.

Gorsler A, Baumer T, Weiller C, Munchau A, Liepert J. Interhemispheric effects of high and low frequency rTMS in healthy humans. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 1800-1807.

Gregori, B., Currà, A., Dinapoli, L., Bologna, M., Accornero, N. & Berardelli, A. (2005) The timing and intensity of transcranial magnetic stimulation, and the scalp site stimulated, as variables influencing motor sequence performance in healthy subjects. *Exp. Brain Res.*, **166**, 43–55.

Grunhaus L, Polak D, Amiaz R, Dannon PN. Motor-evoked potential amplitudes elicited by transcranial magnetic stimulation do not differentiate between patients and normal controls.

Int J Neuropsychopharmacol 2003; 6: 371-378.

Habas, C. (2010) Functional imaging of the deep cerebellar nuclei: a review. *Cerebellum*, **9**, 22–28.

Hadipour-Niktarash A, Lee CK, Desmond JE & Shadmehr R (2007). Impairment of retention but not acquisition of a visuomotor skill through time-dependent disruption of primary motor cortex. *J Neurosci* 27, 13413–13419.

Hallett, M. (1998). The neurophysiology of dystonia. *Arch. Neurol.* 55, 601–603.

Hallett, M. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 406, 147–150.

Hallett M (2005). Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron* 55, 187–199.

Hamidi M, Slagter HA, Tononi G & Postle BR (2010). Brain responses evoked by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: an event-related potential study.

Brain Stimul 3, 2–14.

Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, Enomoto H, Shiio Y, Mochizuki H, Furubayashi T, Uesugi H,

- Iwata NK, Kanazawa I. (2002). Mechanisms of intracortical I-wave facilitation elicited with paired-pulse magnetic stimulation in humans. *J Physiol.* 2002 Jan 1;538(Pt 1):253-61.
- Haraldsson, H.M., Ferrarelli, F., Kalin, N.H., and Tononi, G. (2004). Transcranial magnetic stimulation in the investigation and treatment of schizophrenia: a review. *Schizophr. Res.* 71, 1–16.
- Herrmann, L.L., and Ebmeier, K.P. (2006). Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review. *J. Clin. Psychiatry* 67, 1870–1876.
- Hoffland, B.S., Bologna, M., Kassavetis, P., Teo, J.T., Rothwell, J.C., Yeo, C.H., van de Warrenburg, B.P. & Edwards, M.J. (2012) Cerebellar theta burst stimulation impairs eyeblink classical conditioning. *J. Physiol.*, **590**, 887–897.
- Hotermans C, Peigneux P, de Noordhout AM, Moonen G & Maquet P (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary motor cortex disrupts early boost but not delayed gains in performance in motor sequence learning. *Eur J Neurosci* 28, 1216–1221.
- Huang YZ, Rothwell JC. The effect of short-duration bursts of high-frequency, lowintensity transcranial magnetic stimulation on the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* (2004a); 115:1069-1075.
- Huang, Y.Z., Edwards, M.J., Bhatia, K.P., and Rothwell, J.C. (2004b). One-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the premotor cortex alters reciprocal inhibition in DYT1 dystonia. *Mov. Disord.* 19, 54–59.
- Huang, Y.Z., Edwards, M.J., Rounis, E., Bhatia, K.P., and Rothwell, J.C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 45, 201–206.
- Huang YZ, Chen RS, Rothwell JC, Wen HY. The after-effects of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clin Neurophysiol* 2007; Epub ahead of print.
- Huber R, Ghilardi MF, Massimini M & Tononi G (2004). Local sleep and learning. *Nature* 430, 78–81.

- Hunter, T., Sacco, P., Nitsche, M. A. & Turner, D. L. (2009) Modulation of internal model formation during force field-induced motor learning by anodal transcranial direct current stimulation of primary motor cortex. *J. Physiol.*, 587, 2949–2961.
- Iezzi E, Suppa A, Conte A, Agostino R, Nardella A & Berardelli A (2010). Theta-burst stimulation over primary motor cortex degrades early motor learning. *Eur J Neurosci* 31, 585–592.
- Iezzi, E., Conte, A., Suppa, A., Agostino, R., Dinapoli, L., Scontrini, A. & Berardelli, A. (2008) Phasic voluntary movements reverse the aftereffects of subsequent theta-burst stimulation in humans. *J. Neurophysiol.*, **100**, 2070-2076.
- Iles JF. Evidence for cutaneous and corticospinal modulation of presynaptic inhibition of Ia afferents from the human lower limb. *J Physiol* 1996; 491:197-207.
- Ilic TV, Meintzschel F, Cleff U, Ruge D, Kessler KR, Ziemann U. Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. *J Physiol* 2002; 545:153-167.
- Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M. Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol* 1993; 466:521-534.
- Inghilleri M, Conte A, Frasca V, Currà A, Gilio F, Manfredi M, Berardelli A. Antiepileptic drugs and cortical excitability: a study with repetitive transcranial stimulation. *Exp Brain Res* 2004; 154: 488–493.
- Iyer MB, Schleper N, Wassermann EM. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 2003; 23:10867-10872.
- Janssen, B.A., Theiler, R., Grob, D., and Dvorak, J. (1995). The role of motor evoked potentials in psychogenic paralysis. *Spine* 20, 608–611.
- Kansaku, K., Carver, B., Johnson, A., Matsuda, K., Sadato, N., and Hallett, M. (2007). The role

- of the human ventral premotor cortex in counting successive stimuli. *Exp. Brain Res.* 178, 339–350.
- Kantak SS, Sullivan KJ, Fisher BE, Knowlton BJ & Winstein CJ (2010). Neural substrates of motor memory consolidation depend on practice structure. *Nat Neurosci* 13, 923–925.
- Karni A, Meyer G, Jezzard P, Adams MM, Turner R & Ungerleider LG (1995). Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 377, 155–158.
- Karni A & Sagi D (1993). The time course of learning a visual skill. *Nature* 365, 250–252.
- Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezzard, P., Adams, M.M., Turner, R. & Ungerleider, LG. (1998) The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* , **95**, 861–868.
- Kassardjian, C.D., Tan, Y.F., Chung, J.Y., Heskin, R., Peterson, M.J. & Broussard, D.M. (2005) The site of a motor memory shifts with consolidation. *J. Neurosci.*, 25, 7979–7985.
- Kawato M, Wolpert D. (1998) Internal models for motor control. *Novartis Found Symp.*;218:291-304; discussion 304-7.
- Kellett, D. O., Fukunaga, I., Chen-Kubota, E., Dean, P. & Yeo, C. H. (2010) Memory consolidation in the cerebellar cortex. *PLoS ONE*, 5, e11737.
- Kelly RM, Strick PL. (2003) Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J Neuroscience* Sep 10;23(23):8432-44
- Khedr, E.M., Farweez, H.M., and Islam, H. (2003). Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in Parkinson’s disease patients. *Eur. J. Neurol.* 10, 567–572.
- Khedr, E.M., Ahmed, M.A., Fathy, N., and Rothwell, J.C. (2005a). Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology* 65, 466–468.
- Khedr, E.M., Kotb, H., Kamel, N.F., Ahmed, M.A., Sadek, R., and Rothwell, J.C. (2005b). Long-lasting analgesic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 76, 833–838.

- Kim YH, Park JW, Ko MH, Jang SH & Lee PK (2004). Facilitative effect of high frequency subthreshold repetitive transcranial magnetic stimulation on complex sequential motor learning in humans. *Neurosci Lett* 367, 181–185.
- Kim, Y.H., You, S.H., Ko, M.H., Park, J.W., Lee, K.H., Jang, S.H., Yoo, W.K., and Hallett, M. (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke* 37, 1471–1476.
- Kleim, J. A., Chan, S., Pringle, E., Schallert, K., Procaccio, V., Jimenez, R. & Cramer, S. C. (2006) BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex. *Nat. Neurosci.*, **9**, 735-737.
- Kleim, J. A., Eichhammer, P., Langguth, B., Jacob, P., Marienhagen, J., Hajak, G., Wolf, S.R., and Strutz, J. (2005). Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with chronic tinnitus. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 132, 566–569.
- Knoch, D., Pascual-Leone, A., Meyer, K., Treyer, V., and Fehr, E. (2006). Diminishing reciprocal fairness by disrupting the right prefrontal cortex. *Science* 314, 829–832.
- Kobayashi M, Pascual-Leone A. (2003). Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurology* Mar;2(3):145-56.
- Kobayashi M, Theoret H & Pascual-Leone A (2009). Suppression of ipsilateral motor cortex facilitates motor skill learning. *Eur J Neurosci* 29, 833–836.
- Koch G, Oliveri M, Torriero S, Salerno S, Lo Gerfo E, Caltagirone C. Repetitive TMS of cerebellum interferes with millisecond time processing. *Exp Brain Res.* 2007 May;179(2):291-9. Epub 2006 Dec 5.
- Koch G, Mori F, Marconi B, Codecà C, Pecchioli C, et al. (2008) Changes in intracortical circuits of the human motor cortex following theta burst stimulation of the lateral cerebellum. *Clin Neurophysiol* 119: 2559-2569.
- Korman M, Raz N, Flash T & Karni A (2003). Multiple shifts in the representation of a motor sequence during acquisition of skilled performance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100,

12492–12497.

- Korman M, Doyon J, Doljansky J, Carrier J, Dagan Y & Karni A (2007). Daytime sleep condenses the time course of motor memory consolidation. *Nat Neurosci* 10, 1206–1213.
- Küper, M., Dimitrova, A., Thürling, M., Maderwald, S., Roths, J., Elles, H.G., Gizewski, E.R., Ladd, M.E., Diedrichsen, J. & Timmann, D. (2011) Evidence for a motor and a non-motor domain in the human dentate nucleus--an fMRI study. *Neuroimage*, **54**, 2612–2622.
- Kujirai, T., Caramia, M.D., Rothwell, J.C., Day, B.L., Thompson, P.D., Ferbert, A., Wroe, S., Asselman, P., and Marsden, C.D. (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J. Physiol.* 471, 501–519.
- Lang, N., Siebner, H.R., Ernst, D., Nitsche, M.A., Paulus, W., Lemon, R.N. & Rothwell, J.C. (2004) Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects. *Biol. Psychiatry*, 56, 634–639.
- Lee M, Hinder MR, Gandevia SC & Carroll TJ (2010). The ipsilateral motor cortex contributes to cross-limb transfer of performance gains after ballistic motor practice. *J Physiol* 588, 201–212.
- Lefaucher, J.P., Drouot, X., Keravel, Y., and Nguyen, J.P. (2001a). Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport* 12, 2963–2965.
- Lefaucher, J.P., Drouot, X., and Nguyen, J.P. (2001b). Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol. Clin.* 31, 247–252.
- Lefaucher, J.P., Drouot, X., Von Raison, F., Menard-Lefaucher, I., Cesaro, P., and Nguyen, J.P. (2004). Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease. *Clin. Neurophysiol.* 115, 2530–2541.
- Leocani, L., Cohen, L.G., Wassermann, E.M., Ikoma, K., and Hallett, M. (2000a). Human

- corticospinal excitability evaluated with transcranial magnetic stimulation during different reaction time paradigms. *Brain* 123, 1161–1173.
- Leocani, L., Toro, C., Zhuang, P., Gerloff, C., and Hallett, M. (2000b). Event-related desynchronization in reaction time paradigms: a comparison with event-related potentials and corticospinal excitability. *Clin. Neurophysiol.* 112, 923–930.
- Lewis DJ (1979). Psychobiology of active and inactive memory. *Psychol Bull* 86, 1054–1083.
- McGaugh JL (2000). Memory – a century of consolidation. *Science* 287, 248–251.
- Liepert, J., Tegenthoff, M., and Malin, J.P. (1995). Changes of cortical motor area size during immobilization. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 97, 382–386.
- Li Voti P, Conte A, Suppa A, Iezzi E, Bologna M, Aniello MS, Defazio G, Rothwell JC, Berardelli A. (2011) Correlation between cortical plasticity, motor learning and BDNF genotype in healthy subjects. *Exp. Brain Res.*, 212, 91-99.
- Lomarev, M.P., Kanchana, S., Bara-Jimenez, W., Iyer, M., Wassermann, E.M., and Hallett, M. (2006). Placebo-controlled study of rTMS for the treatment of Parkinson’s disease. *Mov. Disord.* 21, 325–331.
- Lorenzano C, Gilio F, Inghilleri M, Conte A, Fofi L, Manfredi M, Berardelli A. Spread of electrical activity at cortical level after repetitive magnetic stimulation in normal subjects. *Exp Brain Res* 2002; 147:186-192.
- Lotze, M., Markert, J., Sauseng, P., Hoppe, J., Plewnia, C., and Gerloff, C. (2006). The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion. *J. Neurosci.* 26, 6096–6102.
- Lynch GS, Dunwiddie T, Gribkoff T. Heterosynaptic depression: a postsynaptic correlate of long-term potentiation. *Nature* 266, 737 – 739.
- Maccabee PJ, Amassian VE, Eberle LP, Cracco RQ. (1993) Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerve in vitro: locus of excitation. *J Physiol.* 1993 Jan;460:201-19.

- Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2000; 111:800-805.
- Maertens de Noordhout, A., Remacle, J.M., Pepin, J.L., Born, J.D., and Delwaide, P.J. (1991). Magnetic stimulation of the motor cortex in cervical spondylosis. *Neurology* 41, 75–80.
- Mano, Y., Nakamuro, T., Tamura, R., Takayanagi, T., Kawanishi, K., Tamai, S., and Mayer, R.F. (1995). Central motor reorganization after anastomosis of the musculocutaneous and intercostal nerves in patients with traumatic cervical root avulsion. *Ann. Neurol.* 38, 15–20.
- Mansur, C.G., Fregni, F., Boggio, P.S., Riberto, M., Gallucci-Neto, J., Santos, C.M., Wagner, T., Rigonatti, S.P., Marcolin, M.A., and Pascual- Leone, A. (2005). A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology* 64, 1802–1804.
- Manto, M., Bower, J.M., Conforto, A.B., Delgado-García, J.M., da Guarda, S.N., Gerwig, M., Habas, C., Hagura, N., Ivry, R.B., Mariën, P., Molinari, M., Naito, E., Nowak, D.A., Oulad Ben Taib, N., Pelisson, D., Tesche, C.D., Tilikete, C. & Timmann, D. (2012) Consensus paper: roles of the cerebellum in motor control--the diversity of ideas on cerebellar involvement in movement. *Cerebellum*, 11, 457–487.
- Martin, J.H., Cooper, S.E., Hacking, A. & Ghez, C. (2000) Differential effects of deep cerebellar nuclei inactivation on reaching and adaptive control. *J. Neurophysiol.*, 83, 1886-1899.
- Massimini, M., Ferrarelli, F., Huber, R., Esser, S.K., Singh, H., and Tononi, G. (2005). Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science* 309, 2228–2232.
- Matsunaga K, Maruyama A, Fujiwara T, Nakanishi R, Tsuji S, Rothwell JC. Increased corticospinal excitability after 5 Hz rTMS over the human supplementary motor area. *J Physiol* 2005; 562:295-306.
- McDonnell, M.N., Orekhov, Y., and Ziemann, U. (2007). Suppression of LTP-like plasticity in human motor cortex by the GABA(B) receptor agonist baclofen. *Exp. Brain Res.* 180, 181–

186.

- Merton, P.A., and Morton, H.B. (1980). Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 285, 227.
- Miall, R. C. & Christensen, L.O. D. (2004) The effect of rTMS over the cerebellum in normal human volunteers on peg-board movement performance. *Neurosci. Lett.*, **371**, 185–189.
- Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;31(2–3):236–50.
- Milak, M. S., Shimansky, Y., Bracha, V. & Bloedel, J. R. (1997) Effects of inactivating individual cerebellar nuclei on the performance and retention of an operantly conditioned forelimb movement. *J. Neurophysiol.*, **78**, 939–959.
- Mima T, Sadato N, Yazawa S, Hanakawa T, Fukuyama H, Yonekura Y & Shibasaki H (1999). Brain structures related to active and passive finger movements in man. *Brain* 122, 1989–1997.
- Mochizuki, H., Huang, Y.Z., and Rothwell, J.C. (2004). Interhemispheric interaction between human dorsal premotor and contralateral primary motor cortex. *J. Physiol.* 561, 331–338.
- Modugno, N., Curra, A., Giovannelli, M., Priori, A., Squitieri, F., Ruggieri, S., Manfredi, M., and Berardelli, A. (2001a). The prolonged cortical silent period in patients with Huntington's disease. *Clin. Neurophysiol.* 112, 1470–1474.
- Modugno N, Nakamura Y, MacKinnon CD, Filipovic SR, Bestmann S, Berardelli A, Rothwell JC. Motor cortex excitability following short trains of repetitive magnetic stimuli. *Exp Brain Res* (2001b); 140:453-459.
- Modugno N, Curra A, Conte A, Inghilleri M, Fofi L, Agostino R, Manfredi M, Berardelli A. Depressed intracortical inhibition after long trains of subthreshold repetitive magnetic stimuli at low frequency. *Clin Neurophysiol* 2003; 114:2416-2422.
- Mottaghy, F.M., Sparing, R., and Topper, R. (2006). Enhancing picture naming with transcranial magnetic stimulation. *Behav. Neurol.* 17, 177–186.

- Muellbacher, W., Ziemann, U., Wissel, J., Dang, N., Kofler, M., Facchini, S., Boroojerdi, B., Poewe, W., and Hallett, M. (2002). Early consolidation in human primary motor cortex. *Nature* 415, 640–644.
- Mull, B.R., and Seyal, M. (2001). Transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex impairs working memory. *Clin. Neurophysiol.* 112, 1672–1675.
- Mulleners, W.M., Chronicle, E.P., Palmer, J.E., Koehler, P.J., and Vredeveld, J.W. (2001). Suppression of perception in migraine: evidence for reduced inhibition in the visual cortex. *Neurology* 56, 178–183.
- Murase, N., Rothwell, J.C., Kaji, R., Urushihara, R., Nakamura, K., Murayama, N., Igasaki, T., Sakata-Igasaki, M., Mima, T., Ikeda, A., and Shibasaki, H. (2005). Subthreshold low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writer's cramp. *Brain* 128, 104–115.
- Nader K & Hardt O (2009). A single standard for memory: the case for reconsolidation. *Nat Rev Neurosci* 10, 224–234.
- Nakamura K, Enomoto H, Hanajima R, Hamada M, Shimizu E, Kawamura Y, Sasaki T, Matsuzawa D, Sutoh C, Shirota Y, Terao Y, Ugawa Y. (2011). Quadri-pulse stimulation (QPS) induced LTP/LTD was not affected by Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Neurosci Lett.* Jan 10;487(3):264-7.
- Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J. Physiol* 2000; 527: 633–639.
- Okamoto, T., Shirao, T., Shutoh, F., Suzuki, T. & Nagao, S. (2011) Post-training cerebellar cortical activity plays an important role for consolidation of memory of cerebellum-dependent motor learning. *Neurosci. Lett.*, **504**, 53–56.
- O'Shea, J., Muggleton, N.G., Cowey, A., and Walsh, V. (2004). Timing of target discrimination in human frontal eye fields. *J. Cogn. Neurosci.* 16, 1060–1067.
- O'Shea J, Johansen-Berg H, Trief D, Gobel S & Rushworth MF (2007). Functionally specific

- reorganization in human premotor cortex. *Neuron* 54, 479–490.
- Osaka, N., Otsuka, Y., Hirose, N., Ikeda, T., Mima, T., Fukuyama, H., and Osaka, M. (2007). Transcranial magnetic stimulation (TMS) applied to left dorsolateral prefrontal cortex disrupts verbal working memory performance in humans. *Neurosci. Lett.* 418, 232–235.
- Panouillères, M., Neggers, S.F., Gutteling, T.P., Salemme, R., van der Stigchel, S., van der Geest, J.N., Frens, M.A. & Pélisson D. (2012) Transcranial magnetic stimulation and motor plasticity in human lateral cerebellum: dual effect on saccadic adaptation. *Hum. Brain Mapp.*, 33, 1512–1525.
- Pascual-Leone, A., Cammarota, A., Wassermann, E.M., Brasil-Neto, J.P., Cohen, L.G., and Hallett, M. (1993). Modulation of motor cortical outputs to the reading hand of Braille readers. *Ann. Neurol.* 34, 33–37.
- Pascual-Leone, A., Valls-Sole´, J., Wassermann, E.M., and Hallett, M. (1994). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 117, 847–858.
- Pascual-Leone, A., Dang, N., Cohen, L.G., Brasil-Neto, J.P., Cammarota, A., and Hallett, M. (1995). Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J. Neurophysiol.* 74, 1037–1045.
- Pascual-Leone, A., and Walsh, V. (2001). Fast backprojections from the motion to the primary visual area necessary for visual awareness. *Science* 292, 510–512.
- Peinemann A, Reimer B, Loer C, Quartarone A, Munchau A, Conrad B, Siebner HR. Long lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2004; 115:1519-1526.
- Perez MA, Tanaka S, Wise SP, Sadato N, Tanabe HC, Willingham DT & Cohen LG (2007a). Neural substrates of intermanual transfer of a newly acquired motor skill. *Curr Biol* 17, 1896–1902.
- Perez MA, Wise SP, Willingham DT & Cohen LG (2007b). Neurophysiological mechanisms involved in transfer of procedural knowledge. *J Neurosci* 27, 1045–1053.

- Perez MA, Tanaka S, Wise SP, Willingham DT & Cohen LG (2008). Time-specific contribution of the supplementary motor area to intermanual transfer of procedural knowledge. *J Neurosci* 28, 9664–9669.
- Pierantozzi, M., Panella, M., Palmieri, M.G., Koch, G., Giordano, A., Marciani, M.G., Bernardi, G., Stanzione, P., and Stefani, A. (2004). Different TMS patterns of intracortical inhibition in early onset Alzheimer dementia and frontotemporal dementia. *Clin. Neurophysiol.* 115, 2410–2418.
- Plewnia C, Lotze M, Gerloff C. Disinhibition of the contralateral motor cortex by low frequency rTMS. *Neuroreport* 2003; 14:609-612.
- Popa, T., Velayudhan, B., Hubsch, C., Pradeep, S., Roze, E., Vidailhet, M., Meunier, S. & Kishore A. (2013) Cerebellar processing of sensory inputs primes motor cortex plasticity. *Cereb. Cortex*, 23, 305–314.
- Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M. Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport* 1998; 13:2257-2260.
- Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, Morgante F, Sant'angelo A, Battaglia F, Messina C, Siebner HR, Ghirlanda P. Distinct changes in cortical and spinal excitability following high frequency repetitive TMS to the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2005; 161:114-124.
- Quartarone A, Rizzo V, Bagnato S, Morgante F, Sant'Angelo A, Ghirlanda P, Siebner HR. Rapid-rate paired associative stimulation of the median nerve and motor cortex can produce long-lasting changes in motor cortical excitability in humans. *J Physiol* 2006; 575:657-670
- Reis J, Robertson E, Krakauer JW, Rothwell J, Marshall L, Gerloff C, Wassermann E, Pascual-Leone A, Hummel F, Celnik PA, Classen J, Floel A, Ziemann U, Paulus W, Siebner HR, Born J & Cohen LG (2008). Consensus: “Can tDCS and TMS enhance motor learning and memory formation?” *Brain Stimul* 1, 363–369.
- Reis, J., Schambra, H.M., Cohen, L.G., Buch, E.R., Fritsch, B., Zarahn, E., Celnik, P.A. & Krakauer, J.W. (2009) Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition

- over multiple days through an effect on consolidation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 106, 1590–1595.
- Reutens, D.C., Berkovic, S.F., Macdonell, R.A., and Bladin, P.F. (1993). Magnetic stimulation of the brain in generalized epilepsy: reversal of cortical hyperexcitability by anticonvulsants. *Ann. Neurol.* 34, 351– 355.
- Richardson, A.G., Overduin, S.A., Valero-Cabre, A., Padoa-Schioppa, C., Pascual-Leone, A., Bizzi, E., and Press, D.Z. (2006). Disruption of primary motor cortex before learning impairs memory of movement dynamics. *J. Neurosci.* 26, 12466–12470.
- Ridding, M.C., Sheean, G., Rothwell, J.C., Inzelberg, R., and Kujirai, T. (1995). Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 59, 493–498.
- Ridding MC, McKay DR, Thompson PD, Miles TS. Changes in corticomotor representations induced by prolonged peripheral nerve stimulation in humans. *Clin Neurophysiol* 2001; 112:1461–1469
- Rizzo V, Siebner HR, Modugno N, Pesenti A, Munchau A, gerschlager W, Webb RM, Rothwell JC. Shaping the excitability of human motor cortex with premotor rTMS. *J Physiol* 2004; 554: 483-495.
- Robertson EM, Pascual-Leone A & Press DZ (2004). Awareness modifies the skill-learning benefits of sleep. *Curr Biol* 14, 208–212.
- Robertson EM, Press DZ & Pascual-Leone A (2005). Off-line learning and the primary motor cortex. *J Neurosci* 25, 6372–6378.
- Rollnik JD, Huber TJ, Mogk H, Siggelkow S, Kropp S, Dengler R, Emrich HM, Schneider U. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *Neuroreport* 2000; 11: 4013-4015.
- Romeo S, Gilio F, Pedace F, Ozkaynak S, Inghilleri M, Manfredi M, Berardelli A. Changes in the cortical silent period after repetitive magnetic stimulation of cortical motor areas. *Exp*

- Brain Res 2000; 135:504-510.
- Rosenkranz, K., Kacar, A. & Rothwell, J. C. (2007) Differential modulation of motor cortical plasticity and excitability in early and late phases of human motor learning. *J. Neurosci.*, **27**, 12058–12066.
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 120, 2008–2039.
- Rossini, P.M., and Dal Forno, G. (2004). Integrated technology for evaluation of brain function and neural plasticity. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 15, 263–306.
- Roshan L, Paradiso GO, Chen R. (2003). Two phases of short-interval intracortical inhibition. *Exp Brain Res.* 2003 Aug;151(3):330-7. Epub 2003 Jun 12.
- Rothwell JC. (1997). Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods.* 1997 Jun 27;74(2):113-22.
- Rothwell, J.C. (2004). Transcranial electrical and magnetic stimulation of the brain: basic physiological mechanisms. In *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology*, M. Hallett and S. Chokroverty, eds. (Philadelphia: Elsevier, Butterworth Heinemann), pp. 43–60.
- Sack, A.T., Kohler, A., Bestmann, S., Linden, D.E., Dechent, P., Goebel, R., and Baudewig, J. (2007). Imaging the brain activity changes underlying impaired visuospatial judgments: simultaneous fMRI, TMS, and behavioral studies. *Cereb. Cortex* Dec; 17(12):2841-52.
- Sadato, N., Pascual-Leone, A., Grafman, J., Ibanez, V., Deiber, M.P., Dold, G., and Hallett, M. (1996). Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature* 380, 526–528.
- Sakuma, K., Murakami, T., and Nakashima, K. (2007). Short latency afferent inhibition is not impaired in mild cognitive impairment. *Clin. Neurophysiol.* 118, 1460–1463.
- Sale MV, Ridding MC, Nordstrom MA. Factors influencing the magnitude and reproducibility of corticomotor excitability changes induced by paired associative stimulation. *Exp Brain Res*

2007; Epub ahead of print.

Sanger, T.D., Garg, R.R., and Chen, R. (2001). Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *J. Physiol.* 530, 307–317.

Schabrun SM, Ridding MC & Miles TS (2008). Role of the primary motor and sensory cortex in precision grasping: a transcranial magnetic stimulation study. *Eur J Neurosci* 27, 750–756.

Schambra HM, Sawaki L & Cohen LG (2003). Modulation of excitability of human motor cortex (M1) by 1 Hz transcranial magnetic stimulation of the contralateral M1. *Clin Neurophysiol* 114, 130–133.

Sczesny-Kaiser M, Tegenthoff M & Schwenkreis P (2009). Influence of 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor learning. *Neurosci Lett* 457, 71–74.

Shadmehr R & Holcomb HH (1997). Neural correlates of motor memory consolidation. *Science* 277, 821–825.

Shutoh, F., Ohki, M., Kitazawa, H., Itohara, S. & Nagao, S. (2006) Memory trace of motor learning shifts transsynaptically from cerebellar cortex to nuclei for consolidation. *Neuroscience*, **139**, 767–777.

Siebner, H.R., Lang, N., Rizzo, V., Nitsche, M.A., Paulus, W., Lemon, R.N. & Rothwell, J.C. (2004). Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J. Neurosci.*, 24, 3379–3385.

Siebner, H.R., Mentschel, C., Auer, C., and Conrad, B. (1999a). Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson's disease. *Neuroreport* 10, 589–594.

Siebner, H.R., Rossmeier, C., Mentschel, C., Peinemann, A., and Conrad, B. (2000). Short-term motor improvement after sub-threshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 178, 91–94.

Siebner, H.R., Tormos, J.M., Ceballos-Baumann, A.O., Auer, C., Catala, M.D., Conrad, B., and

- Pascual-Leone, A. (1999b). Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology* 52, 529–537.
- Silvanto, J., Lavie, N., and Walsh, V. (2006). Stimulation of the human frontal eye fields modulates sensitivity of extrastriate visual cortex. *J. Neurophysiol.* 96, 941–945.
- Skrdlantova, L., Horacek, J., Dockery, C., Lukavsky, J., Kopecek, M., Preiss, M., Novak, T., and Hoschl, C. (2005). The influence of lowfrequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on memory for words but not for faces. *Physiol. Res.* 54, 123–128.
- Sohn, Y.H., Wiltz, K., and Hallett, M. (2002). Effect of volitional inhibition on cortical inhibitory mechanisms. *J. Neurophysiol.* 88, 333–338.
- Sohn, Y.H., Voller, B., Dimyan, M., St Clair Gibson, A., Hanakawa, T., Leon-Sarmiento, F.E., Jung, H.Y., and Hallett, M. (2004). Cortical control of voluntary blinking: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin. Neurophysiol.* 115, 341–347.
- Stefan, K., Kunesch, E., Cohen, L.G., Benecke, R., and Classen, J. (2000). Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 123, 572–584.
- Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol* 2002; 543:699-708.
- Stefan K, Wycislo M, Classen J. Modulation of associative human motor cortical plasticity by attention. *J Neurophysiol* 2004. 92:66–72.
- Stefan K, Cohen LG, Duque J, Mazzocchio R, Celnik P, Sawaki L, Ungerleider L & Classen J (2005). Formation of a motor memory by action observation. *J Neurosci* 25, 9339–9346.
- Stefan K, Wycislo M, Gentner R, Schramm A, Naumann M, Reiners K, et al. Temporary occlusion of associative motor cortical plasticity by prior dynamic motor training. *Cereb Cortex* 2006; 16: 376-385.
- Stickgold R, James L & Hobson JA (2000). Visual discrimination learning requires sleep after training. *Nat Neurosci* 3, 1237–1238.

- Stickgold R & Walker MP (2005). Memory consolidation and reconsolidation: what is the role of sleep? *Trends Neurosci* 28, 408–415.
- Strafella, A.P., Paus, T., Fraraccio, M., and Dagher, A. (2003). Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 126, 2609–2615.
- Strens LH, Fogelson N, Shanahan P, Rothwell JC & Brown P (2003). The ipsilateral human motor cortex can functionally compensate for acute contralateral motor cortex dysfunction. *Curr Biol* 13, 1201–1205.
- Takeuchi, N., Chuma, T., Matsuo, Y., Watanabe, I., and Ikoma, K. (2005). Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke* 36, 2681–2686.
- Takeuchi N, Tada T, Toshima M, Chuma T, Matsuo Y & Ikoma K (2008). Inhibition of the unaffected motor cortex by 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation enhances motor performance and training effect of the paretic hand in patients with chronic stroke. *J RehabilMed* 40, 298–303.
- Talelli P & Rothwell J (2006). Does brain stimulation after stroke have a future? *Curr Opin Neurol* 19, 543–550.
- Talelli P, Greenwood RJ & Rothwell JC (2007). Exploring Theta Burst Stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke. *Clin Neurophysiol* 118, 333–342.
- Tanaka S, Honda M, Hanakawa T & Cohen LG (2009). Differential contribution of the supplementary motor area to stabilization of a procedural motor skill acquired through different practice schedules. *Cereb Cortex* 20, 2114–2121.
- Tegenthoff M, Ragert P, Pleger B, Schwenkreis P, Forster AF, Nicolas V & Dinse HR (2005). Improvement of tactile discrimination performance and enlargement of cortical somatosensory maps after 5 Hz rTMS. *PLoS Biol* 3, e362.
- Thickbroom GW, Byrnes ML, Edwards DJ, Mastaglia FL. Repetitive paired-pulse TMS at I-

- wave periodicity markedly increases corticospinal excitability: a new technique for modulating synaptic plasticity. *Clin Neurophysiol* 2006; 117:61-66.
- Teo JTH, Swayne OB, Rothwell JC. Further evidence for NMDA-dependence of the after-effects of human theta burst stimulation. *Clinical Neurophysiology* 2007; Epub ahead of print.
- Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff BJ. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet* 1999; 353: 2209.
- Tononi G & Cirelli C (2003). Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Res Bull* 62, 143–150. Torriero S, Oliveri M, Koch G, Caltagirone C & Petrosini L (2007). The what and how of observational learning. *J Cogn Neurosci* 19, 1656–1663.
- Torriero, S., Oliveri, M., Koch, G., Lo Gerfo, E., Salerno, S., Ferlazzo, F., Caltagirone, C. & Petrosini, L. (2011) Changes in cerebello-motor connectivity during procedural learning by actual execution and observation. *J. Cogn. Neurosci.*, **23**, 338-348.
- Torriero S, Oliveri M, Koch G, Lo Gerfo E, Salerno S, Petrosini L, Caltagirone C. Cortical networks of procedural learning: evidence from cerebellar damage. *Neuropsychologia*. 2007 Mar 25;45(6):1208-14. Epub 2006 Dec 12.
- Torriero S, Oliveri M, Koch G, Caltagirone C, Petrosini L. Interference of left and right cerebellar rTMS with procedural learning. *J Cogn Neurosci*. 2004 Nov;16(9):1605-11.
- Touge T, Gerschlag W, Brown P, Rothwell JC. Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses? *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 2138-45.
- Trompetto, C., Assini, A., Buccolieri, A., Marchese, R., and Abbruzzese, G. (2000). Motor recovery following stroke: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin. Neurophysiol*. 111, 1860–1867.
- Tseng YW, Diedrichsen J, Krakauer JW, Shadmehr R & Bastian AJ (2007). Sensory prediction errors drive cerebellumdependent adaptation of reaching. *J Neurophysiol* 98, 54–62.
- Ugawa, Y., Terao, Y., Hanajima, R., Sakai, K., Furubayashi, T., Machii, K., and Kanazawa, I.

- (1997). Magnetic stimulation over the cerebellum in patients with ataxia. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 104, 453–458.
- Ugawa Y, Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, Merton PA, Marsden CD. (1991). Modulation of motor cortical excitability by electrical stimulation over the cerebellum in man. *J Physiol.* Sep;441:57-72.
- Ugawa Y, Genba-Shimizu K, Rothwell JC, Iwata M, Kanazawa I. (1994). Suppression of motor cortical excitability by electrical stimulation over the cerebellum in ataxia. *Ann Neurol.* Jul;36(1):90-6.
- Ugawa Y, Uesaka Y, Terao Y, Hanajima R, Kanazawa I. (1995). Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. *Ann Neurol.* Jun;37(6):703-13.
- Valero-Cabre, A., Payne, B.R., and Pascual-Leone, A. (2007). Opposite impact on (14)C-2-deoxyglucose brain metabolism following patterns of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in the posterior parietal cortex. *Exp. BrainRes.* 176, 603–615.
- Valls-Sole J, Alvarez R, Tolosa ES. Vibration-induced presynaptic inhibition of the soleus H reflex is temporarily reduced by cortical magnetic stimulation in human subjects. *Neurosci Lett* 1994; 170:149-52.
- Valzania, F., Strafella, A.P., Tropeani, A., Rubboli, G., Nasseti, S.A., and Tassinari, C.A. (1999). Facilitation of rhythmic events in progressive myoclonus epilepsy: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin. Neurophysiol.* 110, 152–157.
- Vidoni ED, Acerra NE, Dao E, Meehan SK & Boyd LA (2010). Role of the primary somatosensory cortex in motor learning: An rTMS study. *Neurobiol Learn Mem* 93, 532–539.
- Waldvogel, D., van Gelderen, P., Muellbacher, W., Ziemann, U., Immisch, I., and Hallett, M. (2000). The relative metabolic demand of inhibition and excitation. *Nature* 406, 995–998.
- Walker MP, Brakefield T, Morgan A, Hobson JA & Stickgold R (2002). Practice with sleep

- makes perfect: Sleep-dependent motor skill learning. *Neuron* 35, 205–211.
- Walker MP, Brakefield T, Hobson JA & Stickgold R (2003). Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature* 425, 616–620.
- Walsh, V., Ellison, A., Battelli, L., and Cowey, A. (1998). Task-specific impairments and enhancements induced by magnetic stimulation of human visual area V5. *Proc. Biol. Sci.* 265, 537–543.
- Ward NS & Cohen LG (2004). Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Arch Neurol* 61, 1844–1848.
- Wassermann, E.M., McShane, L.M., Hallett, M., and Cohen, L.G. (1992). Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 85, 1–8.
- Wassermann, E.M. (1998). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 108, 1–16.
- Wassermann EM, Wedegaertner FR, Ziemann U, George MS, Chen R. Crossed reduction of human motor cortex excitability by 1-Hz transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 1998; 250:141-144.
- Werhahn, K.J., Kunesch, E., Noachtar, S., Benecke, R., and Classen, J. (1999). Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J. Physiol.* 517, 591–597.
- Werhahn KJ, Mortensen J, Kaelin-Lang A, Boroojerdi B, Cohen LG. Cortical excitability changes induced by deafferentation of the contralateral hemisphere. *Brain* 2002; 125:1402–1413.
- Werhahn, K.J., Conforto, A.B., Kadom, N., Hallett, M., and Cohen, L.G. (2003). Contribution of the ipsilateral motor cortex to recovery after chronic stroke. *Ann. Neurol.* 54, 464–472.

- Wig, G.S., Grafton, S.T., Demos, K.E., and Kelley, W.M. (2005). Reductions in neural activity underlie behavioral components of repetition priming. *Nat. Neurosci.* 8, 1228–1233.
- Wolters, A., Sandbrink, F., Schlottmann, A., Kunesch, E., Stefan, K., Cohen, L.G., Benecke, R., and Classen, J. (2003). A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. *J. Neurophysiol.* 89, 2339–2345.
- Yamamoto, K., Kawato, M., Kotosaka, S. & Kitazawa, S. (2007) Encoding of movement dynamics by Purkinje cell simple spike activity during fast arm movements under resistive and assistive force fields. *J. Neurophysiol.*, **97**, 1588–1599.
- Zangen, A., Roth, Y., Voller, B., and Hallett, M. (2005). Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin. Neurophysiol.* 116, 775–779.
- Ziemann, U., Rothwell, J.C., and Ridding, M.C. (1996). Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J. Physiol.* 496, 873–881.
- Ziemann, U., Paulus, W., and Rothenberger, A. (1997). Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am. J. Psychiatry* 154, 1277–1284.
- Ziemann, U., Hallett, M., and Cohen, L.G. (1998). Mechanisms of deafferentation- induced plasticity in human motor cortex. *J. Neurosci.* 18, 7000–7007.
- Ziemann, U. (2004). TMS and drugs. *Clin. Neurophysiol.* 115, 1717–1729.
- Ziemann, U., Ilic, T.V., Pauli, C., Meintzschel, F., and Ruge, D. (2004). Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *J. Neurosci.* 24, 1666–1672.