

Aus dem Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische  
Psychologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Professor Dr. med. A. Schnitzler

Modulation motorkortikaler Oszillationen bei motorischem Lernen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

David Latz

2014

---

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Hohen  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referentin: PD Dr. phil. Bettina Pollok

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Jan Vesper

---

Meinen Eltern

---

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Pollok B, Latz D, Krause V, Butz M, Schnitzler A (2014): Changes of motor-cortical oscillations associated with motor learning. *Neuroscience* 275: 47-53.

## Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Modulation neuromagnetischer Oszillationen des primären sensomotorischen Kortex während einer einfachen motorischen Lernaufgabe untersucht. In einer *Serial Reaction Time Task* mussten 15 rechtshändige Probanden mit der rechten Hand auf einer Tastatur so schnell wie möglich die auf einer Graphik abgebildete Taste drücken (Fingertipp). Jede Testperson durchlief 3 Bedingungen mit je 200 Fingertipps: Eine Kontrollbedingung, in der die visuellen Stimuli randomisiert dargeboten wurden und zwei Lernbedingungen (*Wiederholung 1* und *Wiederholung 2*), in denen dieselbe achtstellige Sequenz wiederholt präsentiert wurde. Motorisches Lernen kann in zwei Phasen unterteilt werden: (I) die Akquisition, die den aktiven Erwerb einer motorischen Fertigkeit darstellt und (II) die Konsolidierung, die sich der Akquisition anschließt und die passive Festigung einer motorischen Fertigkeit in einer Lernpause darstellt. Bewegungen, die kontinuierlich durch afferente und refferente Informationen korrigiert werden, werden im sogenannten *Closed-Loop* Modus ausgeführt. Bewegungen, die unabhängig von der afferenten Rückmeldung erfolgen, werden im *Open-Loop* Modus ausgeführt. Zur Charakterisierung motorkortikaler Oszillationen wurde neuromagnetische Hirnaktivität mithilfe eines 306-Kanal Ganzkopf-Magnetenzephalografie-Systems aufgezeichnet. Oszillationen im Alpha- (8 – 12 Hz) und Beta-Band (13 – 30 Hz) zeigen eine räumliche und zeitliche Charakteristik während der Ausführung von Bewegungen in Form der ereigniskorrelierten Desynchronisation (ERD) und Synchronisation (ERS). Die ERD stellt das Korrelat aktivierter kortikaler Areale dar und beginnt zwischen 1 bis 2 Sekunden vor einer Bewegungsausführung. Die ERS stellt das Korrelat deaktivierter kortikaler Areale dar und tritt maximal 1 Sekunde nach einer Bewegungsausführung auf. Oszillationen im Alpha-Band sind primär mit der Verarbeitung sensorischer Reize assoziiert, während Oszillationen im Beta-Band mit der expliziten Steuerung von Bewegungen in Verbindung gebracht werden. In der vorliegenden Arbeit wurde der Effekt des motorischen Lernens auf die ERD und die ERS im Alpha- und Beta-Band untersucht. Die Analyse der Verhaltensdaten zeigte eine signifikante Abnahme der Reaktionszeiten (*Kontrolle* > *Wiederholung 1* > *Wiederholung 2*) als Indikator für motorisches Lernen. Die ERD zeigte in der Bedingung *Wiederholung 2* im Vergleich zur *Kontrolle* eine signifikante Abnahme der Amplitude im Alpha- und im Beta-Band. In beiden Lernbedingungen (*Wiederholung 1*, *Wiederholung 2*) konnte ein signifikant

späterer Beginn der ERD in der ipsilateralen gegenüber der kontralateralen Hemisphäre im Alpha- und im Beta-Band beobachtet werden. Zudem korrelierte der Beginn der ERD in der ipsilateralen Hemisphäre im Beta-Band in beiden Lernbedingungen signifikant mit den Reaktionszeiten. Die ERS Amplitude nahm in der kontralateralen Hemisphäre im Beta-Band in der Lernbedingung *Wiederholung 2* im Vergleich zur *Kontrolle* signifikant ab. Die Auswertung der ERD/ERS Amplitude in der Bedingung *Wiederholung 1* deutet darauf hin, dass die Akquisition, welche durch eine explizite Verarbeitung der dargebotenen Reize und explizite Bewegungskontrolle gekennzeichnet ist, nicht mit Veränderungen motorkortikaler Oszillationen einhergeht. Lediglich die Abnahme des ERD Beginns weist auf eine kürzere Präparationszeit hin, die mit einer effizienteren und somit schnelleren Bewegungsausführung ab der Akquisitionsphase assoziiert zu sein scheint. Die Abnahme der ERD Amplitude in der Bedingung *Wiederholung 2* im Alpha- und im Beta-Band liefert Evidenz für die Annahme, dass bereits nach einer 10- minütigen Pause, in der *frühen* Konsolidierung, auf einem effizienteren motorkortikalen Aktivitätsniveau weiter gelernt wird. Darüber hinaus deutet die Abnahme der ERS Amplitude in der kontralateralen Hemisphäre im Beta-Band in der Bedingung *Wiederholung 2* darauf hin, dass Bewegungen in der frühen Konsolidierung möglicherweise als eine zusammenhängende Bewegungssequenz mit einer verminderten sensorischen Bewegungsbeendigung nach jeder Einzelbewegung in einem *Open-Loop* Modus ausgeführt werden.

---

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung .....	I
1. Einleitung.....	1
1.1 Theorien motorischen Lernens.....	2
1.2 Sensomotorischer Kortex und motorisches Lernen .....	6
1.3 Kortikale Oszillationen und sensomotorische Verarbeitung.....	9
1.4 Untersuchung motorischen Lernens.....	12
1.5 Herleitung der Fragestellung.....	12
2. Methoden .....	14
2.1 Probanden.....	14
2.2 Die Magnetenzephalographie.....	14
2.3 Aufbau und Durchführung .....	17
2.3.1 Paradigma .....	18
2.4 Datenauswertung.....	19
2.4.1 Verhaltensdaten .....	19
2.4.2 Oszillatorische Aktivität.....	20
2.4.3 Statistik .....	20
3. Ergebnisse.....	22
3.1 Verhaltensdaten.....	22
3.2 Oszillatorische Aktivität.....	24
3.2.1 Ereigniskorrelierte Desynchronisation .....	25
3.2.2 Ereigniskorrelierte Synchronisation .....	31

4. Diskussion.....	35
4.1 Verhaltensdaten.....	36
4.2 Oszillatorische Aktivität.....	37
4.2.1 Ereigniskorrelierte Desynchronisation .....	38
4.2.2 Ereigniskorrelierte Synchronisation .....	42
4.2.3 Zusammenhang zwischen ERD/ERS Befunden.....	44
4.3 Schlussfolgerung und Ausblick.....	44
5. Literaturverzeichnis .....	48

## 1. Einleitung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der neurophysiologischen Grundlagen motorischen Lernens mithilfe der Magnetenzephalographie (MEG). Der Begriff motorisches Lernen subsumiert alle Prozesse des Erwerbs und Erhalts von Bewegungen, welche durch wiederholte Übung exakter, schneller und automatisierter werden (Schmidt & Lee, 2005). Hierdurch kann aus einem Inventar an überlernten Bewegungsmustern möglichst schnell eine der Situation angepasste Bewegung ausgewählt und bei Bedarf abgerufen und modifiziert werden. Motorisches Lernen bedeutet somit, die vielen zeitlichen und räumlichen Freiheitsgrade einer Bewegung auf wenige zu reduzieren und diese möglichst exakt auszuführen (Bernstein, 1967). Dieses dynamische System bestehend aus Lernen, Modifizieren, Anwenden und Wiedererlernen läuft oft unbewusst ab. In der Vergangenheit führten psychologische Theorien, biochemische und neurophysiologische Messergebnisse zu einem tieferen Verständnis motorischer Lernprozesse und zur Unterteilung des motorischen Lernens in eine Akquisitions- und Konsolidierungsphase (Adams, 1971, Adams et al., 1977, Censor & Cohen, 2011, Luft & Buitrago, 2005, Robertson et al., 2005). In der Akquisition werden motorische Fertigkeiten aktiv erlernt. In der anschließenden Konsolidierung werden diese Fertigkeiten gefestigt, ohne dass weiteres motorisches Training erfolgt. Über neurophysiologische Veränderungen in der *frühen* Konsolidierung, welche wenige Minuten nach der Akquisition einsetzt, ist relativ wenig bekannt.

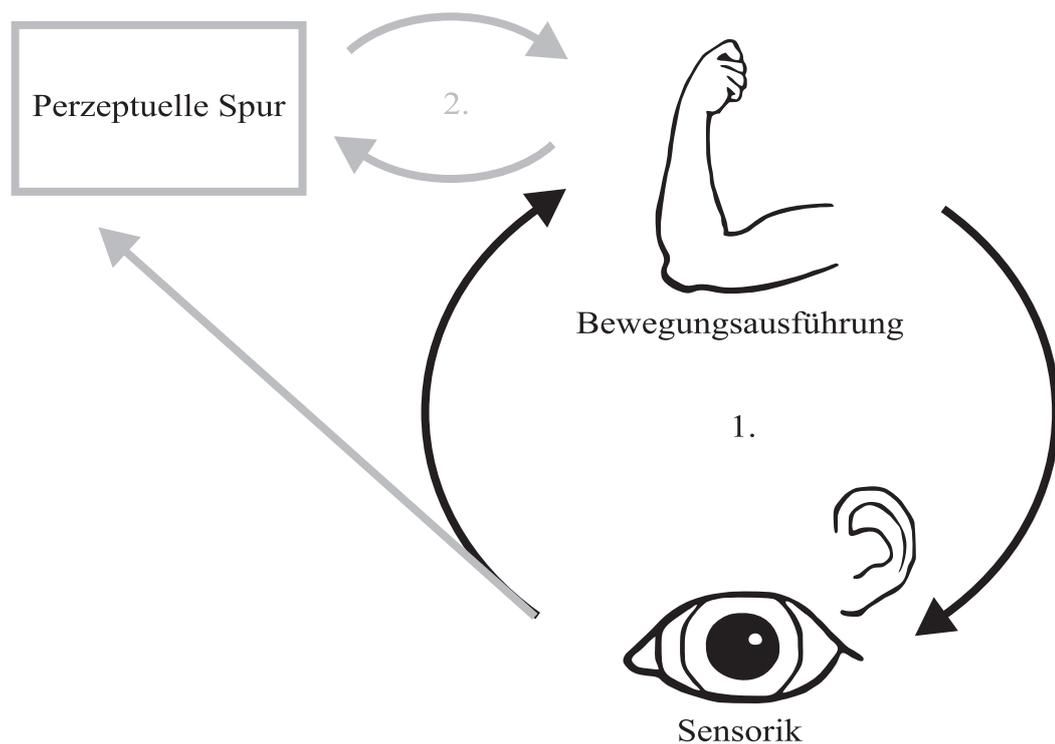
Der primäre sensomotorische Kortex (S1/M1) spielt eine zentrale Rolle beim motorischen Lernen (Gerloff et al., 1998, Muellbacher et al., 2001, Muellbacher et al., 2002, Vidoni et al., 2010). Mithilfe der MEG können informationsverarbeitende Prozesse im Gehirn im Bereich von Millisekunden gemessen werden, was einen entscheidenden Vorteil gegenüber der funktionellen Bildgebung darstellt. Die MEG ermöglicht die Detektion aktivierter Neuronenpopulationen in Form von synchronisierter oszillatorischer Aktivität, welche sich nach ihrer Frequenz charakterisieren lässt (Engel & Fries, 2010). In S1/M1 kommt es insbesondere im Alpha- (8 – 12 Hz) und Beta- (13 – 30 Hz) Frequenzband während der Ausführung einer Bewegung und während der Verarbeitung äußerer Reize zu einer Modulation der oszillatorischen Aktivität (Pfurtscheller, 1992, Pfurtscheller & Aranibar, 1977,

Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Vorausgehende MEG Studien weisen darauf hin, dass komplexe sensomotorische Aufgaben mit Beta-Band Oszillationen assoziiert sind. Einfache Aufgaben gehen möglicherweise eher mit oszillatorischer Aktivität im Alpha-Band einher (Pollok et al., 2009). Möglicherweise werden komplexe Aufgaben eher explizit kontrolliert, wohingegen einfache Aufgaben eher automatisiert gesteuert werden, da sie antizipiert werden können. Bei motorischem Lernen kommt es durch wiederholte Übung von anfänglich expliziter Kontrolle zur Automatisierung der Bewegung. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde daher die Modulation neuromagnetischer Oszillationen von S1/M1 im Alpha- und Beta-Band während der Akquisition und der frühen Konsolidierung einer einfachen motorischen Lernaufgabe untersucht.

## **1.1 Theorien motorischen Lernens**

Eine sehr einflussreiche Theorie wurde 1971 von Jack Adams formuliert (Adams, 1971). Motorisches Lernen stellt nach dieser Theorie ein geschlossenes System (Closed-Loop) dar. Dies bedeutet, dass eine Bewegung durch sensorische Reafferenzen kontinuierlich verändert und angepasst wird. Nach Adams gibt es eine sogenannte perzeptuelle Spur. Diese Spur stellt eine Gedächtnisaufzeichnung der sensorischen Rückmeldungen dar. Wenn eine Person eine neue Fertigkeit erlernt, ist die perzeptuelle Spur schwach. Die Person muss noch lernen wie es sich anfühlt, die richtige Bewegung durchzuführen. Zu dieser Zeit werden afferente sensorische Informationen von propriozeptiven Organen, wie Muskelspindeln, den Hautrezeptoren, sowie visuellen Stimuli mit den efferenten Bewegungsprogrammen wiederholt verrechnet (Closed-Loop), um die gewünschte Bewegung und die perzeptuelle Spur zu formen (Adams et al., 1977). Proteau und Kollegen beobachteten 1987, dass Personen, die während einer motorischen Zielaufgabe ihren eigenen Arm nicht sehen konnten, signifikant schlechtere Lernergebnisse erzielten als Personen, die ihre eigene Armbewegung während der Zielaufgabe verfolgen konnten. Diese Studie unterstützt Adams Theorie und die Relevanz afferenter und reafferenter Informationen insbesondere zu Beginn der Lernphase, da das entstandene Lerndefizit auch durch längere Übungszeiten nicht kompensiert werden konnte (Proteau et al., 1987). Motorisches Lernen erfolgt nach dieser Theorie in zwei Phasen. In der ersten Phase, die verbal-motorische Phase genannt wird, hängt die Verbesserung von der Rückmeldung ab. Sie wurde verbal genannt, weil

klassischerweise eine zweite Person dem Lernenden verbal positive oder negative Rückmeldung über die erfolgte Bewegung gibt. Diese Phase geht in die motorische Phase über. In der motorischen Phase geht man davon aus, dass die Person weniger auf äußere Rückmeldung achtet und nun die innere perzeptuelle Spur bedeutungsvoller für das motorische Lernen wird. Auf dieser Basis kann das Leistungsniveau auf der eigenen perzeptuellen Spur weiter gesteigert werden (Schmidt & White, 1972). Mithilfe der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) konnte gezeigt werden, dass es während des Lernens zu einer Abnahme des zerebralen Blutflusses in Arealen der visuellen Verarbeitung des temporalen und okzipitalen Kortex und zu einer Zunahme im prämotorischen (PM) und präfrontalen Kortex (PFC) kommt. Dies unterstützt die Hypothese, dass Bewegungen, die anfänglich noch über externe visuelle Rückmeldungen kontrolliert werden, mit zunehmender Übung über eine interne Rückmeldung kontrolliert und ausgeführt werden (Grafton et al., 1993). In Abbildung 1.1 sind die Phasen motorischen Lernens schematisch dargestellt.



**Abbildung 1.1:** Schematische Darstellung des *Closed-Loop* Modus (1.), in dem die Bewegung anhand der afferenten und reafferenten Informationen korrigiert wird. Nach der Formung einer perzeptuellen Spur wird die Bewegung größtenteils unabhängig von der Sensorik in einem *Open-Loop* Modus (2.) ausgeführt.

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass bei einer eingeschränkten Sensorik durch eine schwere Polyneuropathie, Bewegungen auch ohne nennenswerte Afferenzen ausgeführt werden können (Rothwell et al., 1982). In Einklang dazu steht die Tatsache, dass bereits gelernte Bewegungsabläufe als Bewegungsprogramm teilweise schneller ausgeführt werden, als für die Verarbeitung visueller Stimuli und Bewegungskorrekturen eigentlich nötig wäre (Keele, 1968). Neben dem zuvor beschriebenen *Closed-Loop* Modus beim Erlernen einer Bewegung, scheinen demnach überlernte Bewegungen möglicherweise ohne afferente Rückmeldung in einem sogenannten *Open-Loop* Modus ausführbar zu sein (Schmidt & Lee, 2005). Im *Open-Loop* Modus werden Bewegungen möglicherweise als ein vorprogrammiertes Bewegungsprogramm und nicht als Reaktion auf einen jeweiligen Reiz ausgeführt.

Während Adams Theorie sich auf das aktive motorische Lernen beschränkt, gehen Censor und Cohen auf die Konsolidierung gelernter Bewegungen ein (Censor & Cohen, 2011). Ähnlich wie in der Theorie nach Adams wird der Lernprozess in verschiedene Stadien eingeteilt, die als Akquisitions- und Konsolidierungsphase bezeichnet werden. Die Akquisitionsphase stellt die erste Phase dar. Sie ist durch hohe Konzentration, die explizite Verarbeitung der dargebotenen Reize und die explizite motorische Kontrolle gekennzeichnet. Innerhalb der Akquisitionsphase findet meist ein schneller Lernzuwachs statt. An die Akquisition schließt sich die Konsolidierungsphase an (Censor & Cohen, 2011, Luft & Buitrago, 2005). Im Unterschied zu Adams Theorie soll es nach Censor und Cohen in dieser Phase zu einem weiteren Lernzuwachs kommen, obwohl hier keine weitere aktive Handlung stattfindet (Censor & Cohen, 2011). Das Gehirn scheint in dieser scheinbar passiven Phase nicht inaktiv zu sein (Miall & Robertson, 2006). Speziell nach einer einfachen visuell motorischen Lernaufgabe konnten Veränderungen sogenannter *Resting State Networks* (RSN) nachgewiesen werden (Albert et al., 2009), die das neurophysiologische Korrelat motorischer Lernprozesse und möglicherweise der Konsolidierung repräsentieren könnten.

Die Konsolidierungshypothese wurde durch eine Studie, die die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) verwendet, untermauert (Robertson et al., 2005). Nach Ausführung und Akquisition einer einfachen motorischen Lernaufgabe wurde den Probanden eine rTMS mit einer Frequenz von 1 Hz über den primären motorischen Kortex (M1) appliziert. rTMS in diesem Frequenzbereich führt zu einer temporären Abnahme der Exzitabilität des stimulierten Areals. Ein Phänomen, das in der Literatur als virtuelle Läsion beschrieben wird (Pascual-Leone et al., 1999). Es zeigte sich ein

signifikant schlechterer Lernzuwachs (Robertson et al., 2005). Diese Studie unterstützt zum einen die Annahme einer Konsolidierungsphase zum anderen weist sie darauf hin, dass M1 in die Konsolidierung einer Bewegung involviert ist. Die Konsolidierung ist allerdings nicht nur gegen virtuelle Läsionen in M1, sondern auch gegen äußere Störeinflüsse sehr labil. Korman und Kollegen konnten zeigen, dass, wenn unmittelbar nach der Akquisitionsphase keine Pause, sondern andere Bewegungen durchgeführt werden, es zu einer signifikant schlechteren Lernleistung kommt (Korman et al., 2007). Neben psychologischen Theorien motorischen Lernens gibt es auch auf molekularer Ebene Evidenz für die Annahme, dass Akquisitions- und Konsolidierungsphase unterschiedliche Prozesse repräsentieren. In tierexperimentellen Studien konnte man unter Verwendung eines Proteinsynthesehemmers bei Ratten zeigen, dass der Lerneffekt der Konsolidierungsphase, nicht jedoch der Lerneffekt der Akquisitionsphase von einer de novo Proteinsynthese in M1 abhängig ist (Buitrago et al., 2004, Luft et al., 2004).

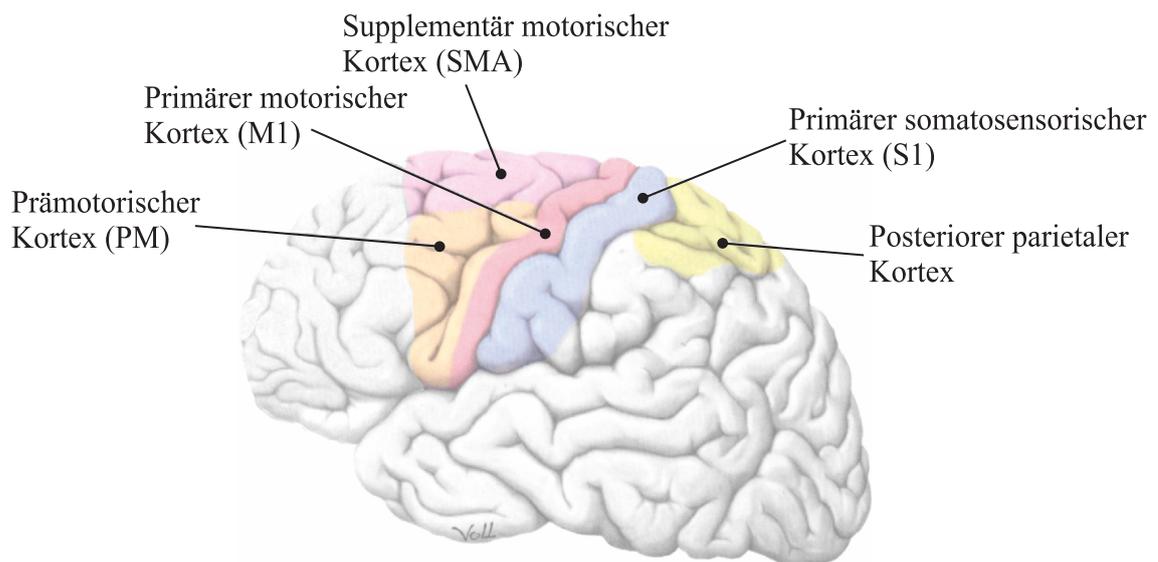
Die praktische Umsetzung dieser Daten zeigt, dass es wichtig ist, nach einer Akquisitionsphase genügend Pause für eine Konsolidierungsphase zu schaffen. Dies steht in Einklang mit Verhaltensstudien, die zeigen konnten, dass motorisches Lernen besonders effizient ist, wenn zwischen einer Übung Pausen eingebaut werden (Donovan & Radosovich, 1999). Eine kontinuierliche Übung praktischer Fertigkeiten zeigt einen geringeren Lernzuwachs im Vergleich zu einer Übung, in die Pausen eingebaut werden (Mackay et al., 2002). Ein weiterer interessanter Aspekt ist die Gestaltung der Konsolidierungsphase. Fischer und Kollegen beobachteten, dass eine nächtliche Schlafpause zwischen zwei Übungsphasen zu einem signifikanten Lernzuwachs führt (Fischer et al., 2002, Maquet, 2001). Allerdings profitierten die Versuchsteilnehmer in weiterführenden Studien bereits durch einen kürzeren Schlaf am Tage und verzeichneten ebenfalls signifikante Lernerfolge (Korman et al., 2007). In einer Studie wurden die Faktoren, die beim Erlernen einer motorischen Sequenz notwendig sind, am Beispiel eines Klavierstücks erklärt. Einerseits ist es notwendig sogenannte Zielfaktoren, wie die Noten, die Vorstellung des Klangs und das Stück an sich zu erfassen, andererseits muss auch die motorische Umsetzung mit den Fingern erlernt werden. Sowohl verbesserte Kenntnis der Zielfaktoren, als auch der motorischen Umsetzung, führt zu einer Zunahme der Fertigkeiten und somit zum Erlernen des Stücks. Cohen und Kollegen konnten zeigen, dass sich die Kenntnis der Zielfaktoren signifikant in einer nächtlichen Schlafpause verbessert. Eine Verbesserung der

motorischen Umsetzung erfolgte bereits am Tag (Cohen et al., 2005). Die Studie von Cohen und Kollegen steht in Einklang mit den Ergebnissen von Robertson und Kollegen (Robertson et al., 2004).

## 1.2 Sensomotorischer Kortex und motorisches Lernen

Lernen basiert auf zentralnervösen Anpassungsmechanismen. Anhand von Messungen des regionalen Glukose-Metabolismus ist bekannt, dass es nach Erlernen einer Aufgabe zu geringerem Glukose Verbrauch in den an der Aufgabe beteiligten Gehirnarealen und somit zu einer effizienteren Gehirnaktivität kommt (Haier et al., 1992).

Motorisches Lernen basiert auf Anpassungsmechanismen der sensomotorischen Verarbeitung. Kortexareale, die eine wichtige motorische Funktion haben und in den motorischen Lernprozess involviert sind, sind in Abbildung 1.2 dargestellt.



**Abbildung 1.2: Kortexareale, die relevant für motorisches Lernen sind** (modifiziert nach Schünke et al., 2009).

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist S1/M1, da dieses Kortexareal eine zentrale Bedeutung für motorisches Lernen hat (Kawashima et al., 1994, Muellbacher et al., 2001, Muellbacher et al., 2002, Vidoni et al., 2010). Er setzt sich aus dem primären somatosensorischen Kortex (S1) und M1 zusammen. In S1 enden Reize der Haut, Sehnen- und Gelenkrezeptoren sowie propriozeptive Information der Muskelspindeln, welche für eine präzise und koordinierte Motorik unentbehrlich sind.

In der Vergangenheit konnte mithilfe verschiedener Verfahren der funktionellen Bildgebung gezeigt werden, dass S1/M1 eine hohe neuronale Plastizität bei motorischem Lernen aufweist. In einer TMS Studie löste man Kontraktionen des Daumens durch eine Stimulation über M1 aus. Übt die Probanden daraufhin die Bewegung des Daumens in die entgegengesetzte Richtung, kam es bei erneuter Stimulation von M1 für einige Minuten zu einer Kontraktion in die geübte Richtung, bevor die ursprüngliche Kontraktionsrichtung wieder ausgelöst wurde. Classen und Kollegen schlussfolgerten, dass nach wiederholter Ausführung einer einfachen Bewegung bereits nach wenigen Minuten eine Reorganisation intrakortikaler Netzwerke in M1 beobachtet werden kann (Classen et al., 1998). Mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) konnte man an Probanden, die eine Sequenz auf einer Tastatur lernen sollten, zeigen, dass es innerhalb der Akquisitionsphase initial zu einer Verkleinerung und im Anschluss daran zu einer Vergrößerung des aktivierten Areals von M1 kam. Übt die Probanden die Sequenz über 4 Wochen weiter, konnte die Vergrößerung des aktivierten Areals noch Monate danach gemessen werden und wurde als langfristige Reorganisation von M1 im Zuge motorischer Lernprozesse angesehen (Karni et al., 1995). In einer TMS Studie kam es während des aktiven Lernprozesses zu einer Amplitudenzunahme der motorisch evozierten Potentiale (MEP) im ausführenden Muskel und beim Abrufen der überlernten Bewegung fiel die Amplitude wieder auf das Basisniveau zurück (Muellbacher et al., 2001). Robertson und Kollegen beobachteten, dass M1 nicht nur in die Akquisition sondern auch in die Konsolidierung involviert ist, da sie durch eine virtuelle Läsionen über S1/M1 mithilfe von rTMS, den Konsolidierungsprozess abschwächen konnten (Robertson et al., 2005). Somit geht sowohl die Akquisition als auch die Konsolidierung mit Veränderungen in S1/M1 einher. Interessanterweise scheint S1/M1 eine größere Bedeutung für die Konsolidierung repetitiver als für die Konsolidierung dynamischer Bewegungsabläufe zu haben (Baraduc et al., 2004). Eine zentrale Rolle motorischer Lernprozesse scheint die Modulierbarkeit horizontaler, intrakortikaler Synapsen in M1 einzunehmen (Sanes & Donoghue, 2000). Demnach bilden sich durch motorisches Lernen horizontale Neuronen-Netzwerke aus, welche an der Verarbeitung und Ausführung motorischer Programme beteiligt zu sein scheinen (Donoghue, 1995). Grundlage für neuroplastische Veränderung ist die synaptische Verstärkung durch *Long-Term-Potentiation* (LTP) und Abschwächung durch *Long-Term-Depression* (LTD). Die wiederholte Erregung einer bestimmten Nervenbahn führt zu deren Fazitätierung und Erhöhung der Exzitabilität. Da

LTP/LTD auch in Neuronen von M1 nachgewiesen wurden (Hess & Donoghue, 1996), könnte dies ein grundlegender Mechanismus langfristiger Modulation von M1 bei motorischem Lernen darstellen (Rioult-Pedotti et al., 1998). Interessanterweise führt eine wiederholte Stimulation von S1 zur LTP von Neuronen in M1 (Iriki et al., 1989). In einer TMS Studie konnte man zeigen, dass eine virtuelle Läsion über S1 in der Akquisitionsphase zu signifikant schlechteren Lernergebnissen führt (Vidoni et al., 2010). Somit scheint die kortiko-kortikale Verbindung zwischen S1 und M1 grundlegend für die Modulation der M1-Exzitabilität und somit für die Akquisition motorischer Fertigkeiten zu sein. In einer tierexperimentellen Studie beobachtete man, dass die Unterbindung der kortiko-kortikalen Verbindung von S1 zu M1 während des Lernens zu einer signifikant schlechteren Lernleistung führt. Eine Unterbrechung dieser Verbindung *nach* dem Lernen führt jedoch nicht zu einer Verschlechterung überlernter Bewegungen (Sakamoto et al., 1989). Die Ergebnisse zeigen, dass in der Akquisition die funktionelle S1/M1-Konnektivität relevant für das Lernergebnis ist. Nach der Akquisition scheint diese Konnektivität nicht relevant für die Bewegungsausführung zu sein.

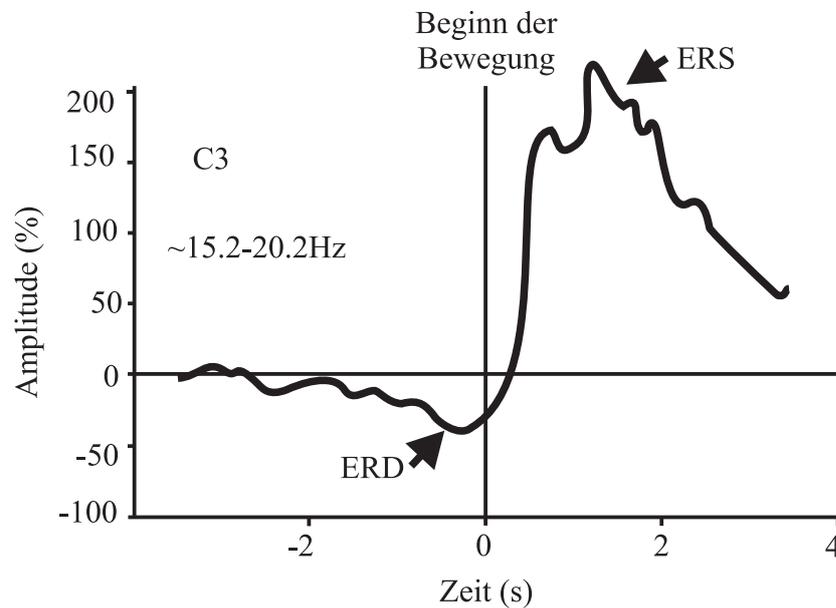
Die lokale Modulation in M1 bei motorischem Lernen könnte in Zusammenhang mit der Modulation eines globalen zerebralen Netzwerkes stehen. In einer Studie von Sakai und Kollegen wurde sequenzielles motorisches Lernen mithilfe der fMRT untersucht. Die Probanden mussten eine zehnstellige Sequenz auf einer Tastatur mit zwei Tasten erlernen. In der fMRT Auswertung wurde die Gehirnaktivität während der Akquisition mit der Gehirnaktivität beim Abrufen der überlernten Sequenz verglichen. Es zeigten sich unterschiedliche Aktivitätsmuster. Frontale Areale, wie der prä-supplementär motorische Kortex (prä-SMA) und der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) waren besonders während der Akquisition aktiv. Parietale Areale, wie der Precuneus und der intraparietale Sulcus (IPS) zeigten demgegenüber eine erhöhte Aktivität beim Abrufen der überlernten Sequenz. Frontale Areale sind somit eher mit dem Erwerb einer Sequenz assoziiert, während parietale Areale am Abruf einer Sequenz beteiligt zu sein scheinen. Diese Veränderung neuronaler Aktivität könnte den Übergang expliziter zu automatischer motorischer Kontrolle repräsentieren (Hikosaka et al., 1995, Sakai et al., 1998). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Shadmehr und Holcomb, bei denen es innerhalb einer sechsstündigen Konsolidierungspause zu einer Veränderung der Gehirnaktivitätsmuster von den präfrontalen Arealen zu prämotorischen und parietalen Arealen kam (Shadmehr & Holcomb, 1997).

### 1.3 Kortikale Oszillationen und sensomotorische Verarbeitung

Die Steuerung von Bewegungen, kognitive Funktionen und Wahrnehmungsprozesse basieren auf der räumlich und zeitlich koordinierten Aktivität verschiedener Neuronenpopulationen. Diese Aktivität kann man in Form von ereigniskorrelierten Potentialen (EKPs) und synchronisierter oszillatorischer Aktivität beschreiben. Unter synchronisierter oszillatorischer Aktivität versteht man wiederkehrende Schwingungen gleicher Phase oder Frequenz. Sie treten spontan oder als Reaktion auf äußere Reize auf. Die oszillatorische Aktivität des Gehirns lässt sich nach ihrer Frequenz charakterisieren. Man unterscheidet das Delta- (0,5 - 3,5 Hz), das Theta- (4 - 17 Hz), das Alpha- (8 - 12 Hz), das Beta- (13 - 30 Hz) und das Gamma-Frequenzband (>30 Hz, Engel & Fries, 2010). Die verschiedenen Frequenzen scheinen je nach Lokalisation mit unterschiedlichen Funktionen assoziiert zu sein. Insbesondere Oszillationen im Alpha- und Beta-Band sind im motorischen System von zentraler Bedeutung (Schnitzler & Gross, 2005).

Spontane Oszillationen werden als Ruherhythmus des Gehirns interpretiert (Mulholland, 1995). Besonders prominent ist der Rolandische Alpha- und Beta-Rhythmus des sensomotorischen Systems (Salenius et al., 1997). Während der Ausführung von Bewegungen und während der Verarbeitung äußerer Reize kommt es zu einer Modulation dieser oszillatorischen Aktivität (Pfurtscheller, 1992, Pfurtscheller & Aranibar, 1977, Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Die Abnahme der Synchronisation wird als ereigniskorrelierte Desynchronisation (ERD) bezeichnet und als neurophysiologisches Korrelat aktivierter kortikaler Areale interpretiert. Die ERD beginnt im Alpha-Band etwa 2 s und im Beta-Band 1 s vor der Ausführung einer willkürlichen Bewegung. Unter ereigniskorrelierter Synchronisation (ERS) versteht man die Zunahme der Synchronisation (Pfurtscheller, 2001). Die ERS repräsentiert die Inhibition kortikaler Areale. Sie folgt der ERD und tritt maximal 1 s nach Beendigung der willkürlichen Bewegung auf (Pfurtscheller, 1992). Die Amplitude der ERD und ERS ist proportional zu der Anzahl synchron aktivierter Neuronen. Da langsam oszillierende Neuronenverbände mehr Neuronen beinhalten als schnell oszillierende, korreliert die Amplitude zur Frequenz in negativer Weise (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). ERD und ERS sind in der Hemisphäre kontralateral zur dominanten Hand stärker ausgeprägt (Stancak & Pfurtscheller, 1996). Ein beispielhafter Verlauf der ERD

und ERS im Beta-Band im kontralateralen S1/M1 während der Ausführung einer willkürlichen Bewegung des rechten Zeigefingers ist in Abbildung 1.3 dargestellt.



**Abbildung 1.3:** Beispielhafte Darstellung der Aktivität im Beta-Band in einem Frequenzbereich von 15 - 20 Hz während der Ausführung einer willkürlichen Fingerbewegung der rechten Hand. Gemessen wurde der EEG-Kanal C3, der über dem kontralateralen S1/M1 liegt (modifiziert nach Neuper & Pfurtscheller, 2001).

Vergleicht man oszillatorische Aktivitäten im Alpha- und Beta-Band, so findet man interessanterweise eine stärkere ERD des Alpha-Bandes in S1 als in M1, was für eine vorrangig sensorische Verarbeitungsfunktion spricht. Die ERD im Beta-Band hat eine größere Amplitude über M1 und wird vor allem durch Bewegungen moduliert, was für die Bedeutung für motorische Verarbeitungsprozesse spricht (Salmelin et al., 1995). In einer Studie von Cooper und Kollegen wurden kognitive und sensorische Prozesse miteinander verglichen. Im Rahmen der Studie wurde den Probanden eine Sequenz mit 6 visuellen und akustischen Stimuli dargeboten. Für die Untersuchung kognitiver Prozesse mussten sich die Probanden die Sequenz einprägen und danach vorstellen. Für die Analyse sensorischer Prozesse musste die Sequenz lediglich beobachtet werden. Es zeigte sich eine signifikant stärkere ERS im Alpha-Band über parieto-okzipitalen Arealen bei den Probanden, die sich die Sequenz einprägen und vorstellen mussten. Dies wurde als eine selektive Inhibition von Hirnarealen, die für die Aufgabe weniger relevant sind, interpretiert (Cooper et al., 2003). Diese Interpretation steht in Einklang mit früheren Studien (Jensen et al., 2002, Klimesch et al., 1993). Die aktive Inhibition weniger relevanter Areale könnte beim motorischen Lernen besonders für überlernte

Bewegungen eine wichtige Rolle spielen und sich somit durch eine Verstärkung des Alpha-Bandes darstellen.

Neben lokalen Oszillationen ist die Synchronisation oszillatorischer Aktivität zwischen räumlich getrennten Arealen relevant für die motorische Steuerung. In S1 kann man Beta-Band Oszillationen beobachten, die mit den Oszillationen in M1 synchronisiert sind. Diese Synchronisation könnte eine Verrechnung sensorischer Reafferenzen mit der erfolgten Bewegungen repräsentieren (Baker, 2007). Unterstützt wird diese These durch Engel und Fries, die zu der Hypothese kamen, dass Beta-Band Oszillationen möglicherweise in die Aufrechthaltung eines reafferenten sensomotorischen Status quo involviert sind (Engel & Fries, 2010). In Übereinstimmung mit den Lerntheorien (Adams, 1971, Censor & Cohen, 2011) und den zuvor genannten Studien zur funktionellen Organisation des Gehirns (Iriki et al., 1989, Sakamoto et al., 1989, Vidoni et al., 2010), bei denen besonders in der Akquisitionsphase eine wiederholte Verrechnung sensorischer Informationen mit der Bewegung erfolgt, könnten Beta-Band Oszillationen somit mit der expliziten motorischen Kontrolle in der Akquisitionsphase assoziiert sein. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese beobachteten Andres und Kollegen, dass es beim motorischen Lernen in einer frühen Phase zu einer Kohärenzzunahme im Beta-Band zwischen den sensomotorischen Arealen beider Hemisphären kam, welche im Verlauf des Lernens wieder abnahmen (Andres & Gerloff, 1999). In einer Studie, in der Probanden auf einen auditiven und visuellen Reiz reagieren mussten, wurde eine Zunahme der funktionellen Interaktion zwischen dem dorsalen prämotorischen Kortex (PMd) und dem superioren temporalen Gyrus im Alpha-Band während einer einfachen auditiven Reaktionsaufgabe festgestellt. Die, im Vergleich zur auditiven Aufgabe, schwierigere visuelle Aufgabe ging mit einer Zunahme der funktionellen Interaktion zwischen Thalamus und dem ventralen prämotorischen Kortex (PMv) im Beta-Band einher (Pollok et al., 2009). Zusammenfassend weisen die zitierten Arbeiten daraufhin, dass die Ausführung komplexer Bewegungen möglicherweise mit synchronisierter oszillatorischer Aktivität im Beta-Band assoziiert ist, wohingegen einfache oder überlernte und automatisierte Bewegungen eher mit Alpha-Band Oszillationen einhergehen könnten.

## 1.4 Untersuchung motorischen Lernens

Lernprozesse können nicht direkt gemessen werden. Um motorisches Lernen zu beurteilen, werden klassischerweise spezielle Paradigmen genutzt, um indirekt über eine Veränderung des motorischen Verhaltens auf einen Lernvorgang zu schließen. Die *Serial Reaction Time Task* (SRTT) von Nissen und Bullemer stellt ein Standardparadigma zur Untersuchung einfacher motorischer Lernprozesse auf der Basis von Reaktionszeitveränderungen dar (Nissen & Bullemer, 1987). In der vorliegenden Arbeit wurde die Modulation neuromagnetischer Oszillationen in S1/M1 bei motorischem Lernen untersucht. Da S1/M1 vor allem mit der Konsolidierung repetitiver und weniger mit der Konsolidierung dynamischer Bewegungsabläufe assoziiert ist (Baraduc et al., 2004) kann die SRTT als ein besonders geeignetes Paradigma für die Untersuchung motorkortikaler Veränderungen bei motorischem Lernen betrachtet werden.

## 1.5 Herleitung der Fragestellung

S1/M1 ist das zentrale Verarbeitungszentrum für motorische Prozesse und obligat für motorisches Lernen (Censor & Cohen, 2011, Robertson et al., 2005, Schmidt et al., 1985). Während der Ausführung von Bewegungen kommt es zu einer Modulation des Rolandischen Alpha- und Beta-Rhythmus (Pfurtscheller, 1992, Pfurtscheller & Aranibar, 1977, Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999, Salenius et al., 1997). Vorausgehende Arbeiten weisen darauf hin, dass komplexe sensomotorische Aufgaben möglicherweise mit Beta-Band Oszillationen assoziiert sind, wohingegen einfache, automatisierte Bewegungen eher mit Alpha-Band Oszillationen assoziiert sein könnten (Pollok et al., 2009). Insbesondere Beta-Band Oszillationen scheinen mit motorischen Fehlerkorrektur-Berechnungen in Zusammenhang zu stehen (Baker, 2007, Engel & Fries, 2010), welche in der Akquisitionsphase und bei Bewegungen in einem *Closed-Loop* Modus eine wichtige Rolle spielen (Adams, 1971, Censor & Cohen, 2011). In der Konsolidierungsphase werden Bewegungen nach einer Pause automatisierter und schneller, was mit einer Abnahme expliziter Kontrolle und einer Zunahme eines automatisierten Modus einhergehen könnte (Pollok et al., 2009). Alpha-Band Oszillationen scheinen die aktive Inhibition weniger relevanter Areale zu repräsentieren (Cooper et al., 2003). Diese Inhibition könnte der Unterdrückung zum Beispiel störender sensorischer Stimuli dienen. Verminderte sensorische Verarbeitung zugunsten

schnellerer Bewegungen findet man besonders bei überlernten Bewegungen in einem *Open-Loop* Modus (Schmidt & Lee, 2005).

Die meisten Studien über zentrale Veränderungen insbesondere von S1/M1 bei motorischem Lernen wurden mithilfe funktioneller Bildgebung oder der TMS durchgeführt. Die vorliegende Arbeit erweitert dieses Spektrum, indem die Bedeutung oszillatorischer Aktivität in S1/M1 während motorischer Lernprozesse untersucht wurde. Obwohl unterschiedliche Studien Evidenz für die Relevanz synchronisierter oszillatorischer Aktivität im Alpha- und Beta-Band liefern, ist ihre Bedeutung für motorisches Lernen weitgehend unklar. Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach, mit welchen Veränderungen motorkortikaler Oszillationen der Erwerb und die frühe Konsolidierung einer motorischen Sequenz assoziiert sind. Die vorliegende Arbeit dient der Untersuchung der folgenden Hypothese:

Wenn Oszillationen im Alpha-Band tatsächlich einen automatisierten Modus der motorischen Kontrolle repräsentieren, dann sollten diese nach der Konsolidierung und im *Open-Loop* Modus in S1/M1 stärker auftreten. Sollten Oszillationen im Beta-Band eine explizite motorische Kontrolle repräsentieren, dann sollten diese vor allem in der Akquisitionsphase und im *Closed-Loop* Modus in S1/M1 verstärkt auftreten.

## 2. Methoden

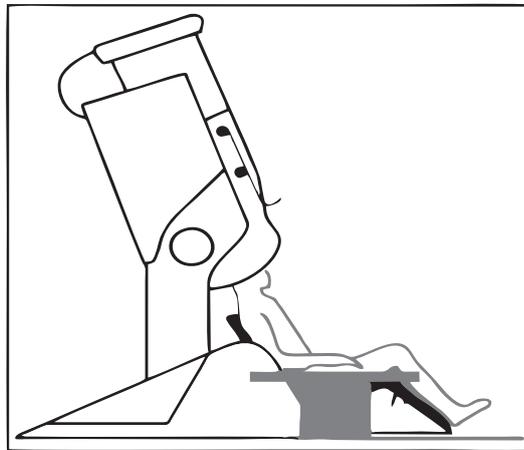
### 2.1 Probanden

Die Stichprobe bestand aus 15 rechtshändigen Probanden (8 Frauen und 7 Männer). Alle Versuchsteilnehmer waren im Hinblick auf die genauen Ziele des Experiments naiv. Das Alter variierte zwischen 23 und 55 Jahren und das mittlere Alter betrug 28 Jahre  $\pm$  2,35 Jahre (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts). Die Versuchsteilnehmer waren größtenteils Mitarbeiter der Neurologischen Klinik oder Studenten der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Keiner der Versuchsteilnehmer wies zum Zeitpunkt der Messung eine neurologische Erkrankung auf oder stand unter dem Einfluss von Medikamenten. Die Probanden gaben nach der Aufklärung und vor der Studie ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Die Studie wurde im Vorfeld von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Düsseldorf genehmigt. Das Aktenzeichen des Ethikvotums lautet 3347. Aufgrund verminderter Datenqualität der MEG Daten bei einer Versuchsperson wurden nur 14 der 15 Datensätze in die statistische Auswertung einbezogen.

### 2.2 Die Magnetenzephalographie

Zur Untersuchung von Hirnfunktionen können prinzipiell neurophysiologische Methoden von den neurovaskulär basierten Verfahren unterschieden werden. Zu den neurovaskulär basierten Verfahren zählen die fMRT und die PET mit deren Hilfe regionale metabolische Prozesse detektiert werden können. Die MEG und die Elektroenzephalographie (EEG) gehören zu den neurophysiologisch basierten Methoden. Die MEG stellt ein nicht-invasives Verfahren zur funktionellen Bildgebung dar, mit der die Funktionsweise des menschlichen Gehirns direkt untersucht werden kann (Hamalainen et al., 1993). Sie basiert auf der Detektion von Magnetfeldänderungen neuronaler Ströme. Diese Magnetfelder sind primär auf intra- und extrazelluläre Ionenströme in den apikalen Dendriten der Pyramidenzellen zurückzuführen, welche durch postsynaptische Potentiale hervorgerufen werden. Die Größenordnung der gemessenen Magnetfelder liegt im Bereich weniger Femtotesla (1 Femtotesla =  $10^{-15}$  Tesla). Da die gemessenen Magnetfelder direkt von den neuronalen Ionenströmen abhängen, kann man informationsverarbeitende Prozesse im Gehirn mit einer zeitlichen Auflösung von Millisekunden messen. Die räumliche Auflösung liegt

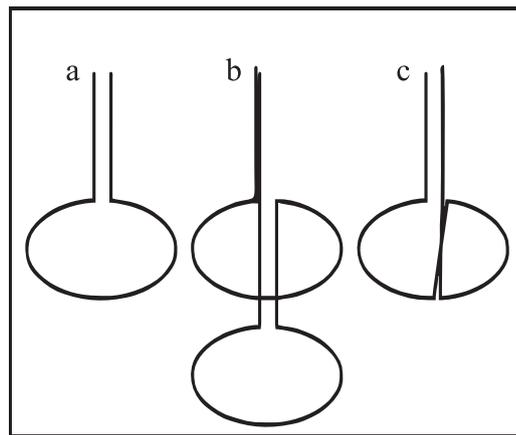
auf kortikaler Ebene im Bereich weniger Millimeter (Hamalainen et al., 1993) und ist im Vergleich zur EEG deutlich besser. Dieser Vorteil der MEG ist darauf zurückzuführen, dass die gemessenen Magnetfelder durch die zwischen Kortex und Ableitort liegenden Strukturen wie z.B. Arachnoidalraum, Hirnhäute, Schädelkalotte und Kopfhaut weniger gestreut werden als elektrische Felder. Zur Detektion der Magnetfelder befinden sich bis zu 306 Sensoren, bestehend aus Nachweisspulen und sogenannten SQUIDS (Super Conducting Quantum Interference Devices), in einem Helm, unter dem der Proband während der Messung sitzt. Das MEG-System ist in Abbildung 2.1 schematisch dargestellt.



**Abbildung 2.1: Schematische Darstellung eines Probanden in einem MEG-System.** Der Sensorhelm umschließt den Kopf des Probanden bis auf das Gesicht vollständig und ermöglicht so die Messung neuronaler Aktivität aus allen Hirnarealen. Das flüssige Helium zur Kühlung der Sensoren befindet sich in einem vakuum-isolierten Behälter (Dewar) oberhalb des Sensorhelms (modifiziert nach Schnitzler & Gross, 2004).

Die Nachweisspulen dienen der Signaldetektion. Das gemessene Signal wird an die SQUIDS weitergeleitet. SQUIDS sind supraleitende Quanteninterferenzeinheiten. Ein SQUID besteht aus einem supraleitenden Ring, der in der Hälfte durch ein nicht supraleitendes Material im Nanometerbereich komplett getrennt ist, dem *Josephson'schen Kontakt* (Josephson, 1962). Durch diese Trennung ist eine Veränderung des Magnetfeldes detektierbar. Unter dem Begriff Supraleiter fasst man Materialien zusammen, die bei Temperaturen nahe dem absoluten Nullpunkt ( $-273^{\circ}\text{C}$  bzw.  $0$  Kelvin) einen Nullwiderstand haben. Da dieser für die Detektion von Magnetfeldern in der Größenordnung von Femtotesla erforderlich ist, werden die SQUIDS in einem Kühlverfahren mit flüssigem Helium auf eine Temperatur von ca.  $-270^{\circ}\text{C}$  gebracht.

Man unterscheidet prinzipiell zwischen Magnetometern und Gradiometern. Während bei Magnetometern lediglich über eine einzelne Spule das absolute Magnetfeld gemessen wird und er sensibel für weiter entfernt liegende Quellen ist, detektieren Gradiometer über zwei räumlich voneinander getrennte Spulen den Magnetfeldgradienten. Gradiometer sind relativ unempfindlich gegenüber sich langsam verändernden und weit entfernten Magnetfeldern. Bei den Gradiometern unterscheidet man planare von axialen Gradiometern. Diese Unterscheidung bezieht sich auf die Ausrichtung der Spulen. Beim axialen Gradiometer verläuft die Ausrichtung von einem gedachten Schädelmittelpunkt radial zur Oberfläche. Planare Gradiometer messen einen tangential zur Schädeloberfläche verlaufenden Magnetfeldgradienten. Sie sind gegenüber Magnetometern und axialen Gradiometern am empfindlichsten für Quellen, die sich direkt unter ihnen befinden (Schnitzler & Gross, 2004). In Abbildung 2.2 sind die unterschiedlichen Sensortypen schematisch dargestellt.



**Abbildung 2.2: Schematische Darstellung der Sensortypen:** a) Magnetometer, b) axiales Gradiometer, c) planares Gradiometer (modifiziert nach Schnitzler & Gross, 2004).

Die Tatsache, dass Magnetquellen im Bereich von Femtotesla gemessen werden, macht diese Detektionsmethode störungs- und artefaktanfällig gegenüber äußeren Magnetfeldstörungen wie sie durch Autos, Aufzüge, Stromleitungen oder Straßenbahnen, die um bis zu 6 Größenordnungen stärker sind, erzeugt werden. MEG-Systeme befinden sich daher in speziellen Abschirmkammern, die aus  $\mu$ -Metall, einer Nickel-Eisen-Legierung, und Kupfer- oder Aluminiumplatten bestehen, deren Wirkung in der Induktion von Wirbelströmen und der daraus resultierenden entgegengesetzten Magnetfelderzeugung beruht.

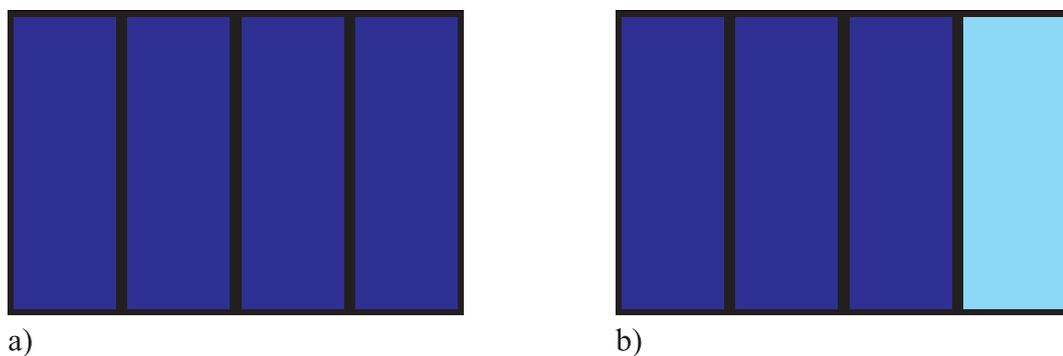
Seinen Stellenwert erlangte die MEG vor allem durch die hohe zeitliche Auflösung. Die MEG ergänzt Verfahren der funktionellen Bildgebung wie die PET bei der biochemische Prozesse abgebildet werden können oder die fMRT bei der der Hauptaspekt auf der räumlichen Auflösung liegt. In der vorliegenden Arbeit wurde ein MEG-System der Firma Elekta Neuromag™ mit 204 planaren Gradiometern und 102 Magnetometern verwendet. Das Gerät ist in der Neurologischen Klinik der Universitäts-Klinik Düsseldorf installiert. Die neuromagnetischen Signale wurden mit einer Abtastrate von 1000 Hz aufgenommen und mit einem Bandpassfilter von 0,03 - 330 Hz gefiltert.

### **2.3 Aufbau und Durchführung**

Nach der Aufklärung durch den Versuchsleiter gaben die Versuchspersonen ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Die Händigkeit wurde mit dem Edinburgh Händigkeitstest (Oldfield, 1971) getestet. Vor dem Betreten der Messkammer musste jeder Proband sämtliche magnetischen Gegenstände ablegen. Danach wurde der Versuchsperson eine Erdungselektrode der Firma Ambu® an den rechten Unterarm geklebt. Zusätzlich wurden ein horizontales und ein vertikales Elektrookulogramm (EOG) und ein Elektromyogramm (EMG) mittels Oberflächenelektroden abgeleitet. Durch Entfettung mit 80 %igem Ethanol wurde eine optimale kutane Leitfähigkeit gewährleistet. Das EMG diente zur objektiven Kontrolle der Muskelaktivität des rechten M. dorsalis interosseus (englisch first dorsal interosseus, FDI) und des rechten M. extensor digitorum communis (EDC). Der Proband sollte eine möglichst entspannte Position unter dem Helm des MEG-Gerätes einnehmen, um Artefakte durch die Nackenmuskulatur zu vermeiden. Lederpolsterungen unterstützten zusätzlich die entspannte Haltung der Arme während der Ableitung. Über ein Mikrofon und eine Videokamera stand der Versuchsleiter mit den Versuchspersonen während der Messung im Kontakt. Zum Abschluss der Versuchsvorbereitung absolvierten die Versuchsteilnehmer einen Probedurchlauf, um sich mit der Apparatur und der Aufgabe vertraut zu machen.

### 2.3.1 Paradigma

Zur Charakterisierung der neurophysiologischen Grundlagen motorischen Lernens wurde die SRTT verwendet (Nissen & Bullemer, 1987). Die SRTT ist ein Standardparadigma zur Untersuchung motorischer Lernprozesse auf der Basis von Reaktionszeitveränderungen. Die Software Eprime® diente der Steuerung der Stimulus Präsentation und der Aufzeichnung der Reaktionszeiten. Mit Hilfe eines Projektors wurde die in Abbildung 2.3 dargestellte Graphik mit vier dunkelblauen Rechtecken auf einer Rückprojektionswand abgebildet. Diese wurde mit einem Abstand von 1,60 m vor dem Probanden platziert.



**Abbildung 2.3: Darstellung der visuellen Präsentation in verschiedenen Einstellungen:** a) Grundeinstellung der Präsentation. b) In dieser Einstellung wird der Proband dazu aufgefordert, die vierte Taste auf der Tastatur zu drücken.

Jedes einzelne Rechteck hatte eine Höhe und eine Breite von 11 cm x 4 cm und insgesamt hatte die Graphik die Maße 11 cm x 16 cm. Die retinale Abbildung betrug  $0,07^\circ$  Sehwinkel. Es handelte sich somit um eine foveale Präsentation. Die Versuchsperson hatte während des Versuchs eine auf die Anatomie der menschlichen rechten Hand ergonomisch zugeschnittene Tastatur mit vier Tasten vor sich liegen. Jede Taste war in aufsteigender Reihenfolge einem Finger und gleichzeitig einem Rechteck der Graphik zugeordnet. Taste 1 war dem Zeigefinger zugeordnet, Taste 2 dem Mittelfinger, Taste 3 dem Ringfinger und Taste 4 dem kleinen Finger. Eines der vier dunkelblauen Rechtecke auf der Graphik leuchtete hellblau auf (siehe Abbildung 2.3 b). Die Aufgabe des Probanden bestand darin, so schnell wie möglich die entsprechende Taste auf der Tastatur, die in der Graphik aufleuchtete, zu drücken. Dieser Ablauf wird folgend vereinfacht als Fingertipp bezeichnet. Nach jeder Antwort erfolgte ein Pausenintervall von 2 s, in der alle vier Tasten dunkelblau dargestellt wurden. Nach der Pause leuchtete eine andere Taste hellblau auf und der Proband musste erneut die zur

Graphik zugehörige richtige Taste auf der Tastatur drücken. Der Ablauf wurde so programmiert, dass die aufleuchtende Taste solange hell blieb, bis der Proband die richtige Taste gedrückt hatte. Eine Modifikation der klassischen SRTT mit einem Pausenintervall von 2 s war in der vorliegenden Arbeit notwendig, um auszuschließen, dass eine Veränderung motorkortikaler Oszillationen allein auf die schnellere Bewegungsausführung zurückgeführt werden kann. Es ist bekannt, dass es mit zunehmender Frequenz von Fingerbewegungen zu einer Veränderung motorkortikaler Aktivität (Orban et al., 2010, Turner et al., 2003) und somit auch oszillatorischer Aktivität (Toma et al., 2002) kommt. Durch das Pausenintervall wurde die Abfolge zwei aufeinander folgender Fingerbewegungen verlängert, die Reaktionszeit zwischen Stimulus und Antwort hingegen nicht verfälscht.

Jeder Versuchsteilnehmer durchlief 3 Bedingungen mit jeweils 200 Fingertipps. In der Kontrollbedingung (*Kontrolle*) war die Reihenfolge der Fingertipps komplett randomisiert. In den beiden anderen Bedingungen (*Wiederholung 1* und *Wiederholung 2*) wurde die achtstellige Sequenz „1-3-4-2-3-2-3-4“ 25mal in derselben Reihenfolge dargeboten. Nach jeder Bedingung hatte der Proband 10 Minuten Pause. Die Reihenfolge der drei Bedingungen wurde über die Probanden pseudo-randomisiert.

Die neuromagnetische Aktivität wurde während der 3 experimentellen Bedingungen abgeleitet. MEG-Daten und Reaktionszeiten wurden gespeichert und nach Abschluss der Datenerhebung ausgewertet.

## **2.4 Datenauswertung**

### **2.4.1 Verhaltensdaten**

Reaktionszeiten stellen eine Möglichkeit dar, um motorische Lernprozesse auf der Verhaltensebene zu untersuchen. Die Reaktionszeiten wurden mit dem Programm Eprime® aufgezeichnet und mithilfe der Programme Excel und SPAW17® ausgewertet. In der deskriptiven Statistik wurden von jedem der 14 Versuchsteilnehmer das arithmetische Mittel und die Standardabweichung für jede Bedingung berechnet. Zur Bereinigung von Ausreißern wurden die Messwerte aussortiert, die eine Abweichung vom Mittelwert um den zweifachen Wert der Standardabweichung vorwiesen.

### 2.4.2 Oszillatorische Aktivität

In die Auswertung ging lediglich die mithilfe der Gradiometer gemessene neuromagnetische Aktivität ein. Nach der Daten-Aufzeichnung wurden die MEG-Daten im Hinblick auf Artefakte visuell inspiziert. Kontaminierte Segmente wurden bei der nachfolgenden Datenanalyse nicht berücksichtigt. Zur Visualisierung diente das Programm Graph der Firma Elekta Neuromag®. Um die oszillatorische Aktivität in S1/M1 im Alpha- (8 - 12 Hz) und Beta- (13 - 30 Hz) Frequenzband zu analysieren, wurde das Analyseverfahren, der *temporal-spectral-evolution* (TSE) angewendet. In der TSE wurden die Rohdaten zuerst mit einem Bandpass-Filter im jeweiligen Frequenzbereich gefiltert, rektifiziert und die Epochen auf den Beginn der Bewegung ereignisbezogen gemittelt. Der Beginn der Bewegung wurde mithilfe des individuellen EMGs bestimmt. Das Zeitfenster der TSE betrug 2 Sekunden vor und 3 Sekunden nach Bewegungsbeginn. A priori wurden jeweils 9 Sensorpaare über S1/M1 der kontra- und der ipsilateral zur ausführenden Hand gelegenen Hemisphäre symmetrisch für die Analyse ausgewählt und gemittelt. Die Daten wurden anhand einer Grundlinie (Baseline) normiert. TSEs wurden für beide Hemisphären in allen 3 Bedingungen und den beiden Frequenzbändern berechnet. Bestimmt wurde die maximale Amplitude, der Beginn, sowie die Dauer der ERD und ERS in individuellen Datensätzen.

### 2.4.3 Statistik

Die statistische Analyse der Verhaltensdaten und der oszillatorischen Aktivität wurde mithilfe des Programmes SPAW17® durchgeführt. Zur Prüfung der Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest angewendet. Die Reaktionszeiten wurden mithilfe einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) mit dem Faktor *Bedingung* zur Analyse systematischer Unterschiede zwischen den drei Bedingungen (*Kontrolle* vs. *Wiederholung 1* vs. *Wiederholung 2*) untersucht. Die oszillatorische Aktivität wurde mithilfe einer dreifaktoriellen ANOVA mit den Faktoren *Hemisphäre*, *Bedingung* und *Frequenz* auf systematische Unterschiede und Interaktionseffekte hin untersucht. Bei nicht normalverteilten Werten wurde der Friedman Test genutzt. Im Hinblick auf die Untersuchung motorischer Lernprozesse und die Fragestellung der vorliegenden Arbeit wurden nur der Haupteffekt des Faktors *Bedingung* und Interaktionen mit diesem Faktor weiter verfolgt. Post-Hoc-Analysen wurden mithilfe von t-Tests für gepaarte Stichproben und bei nicht normalverteilten Werten mithilfe des

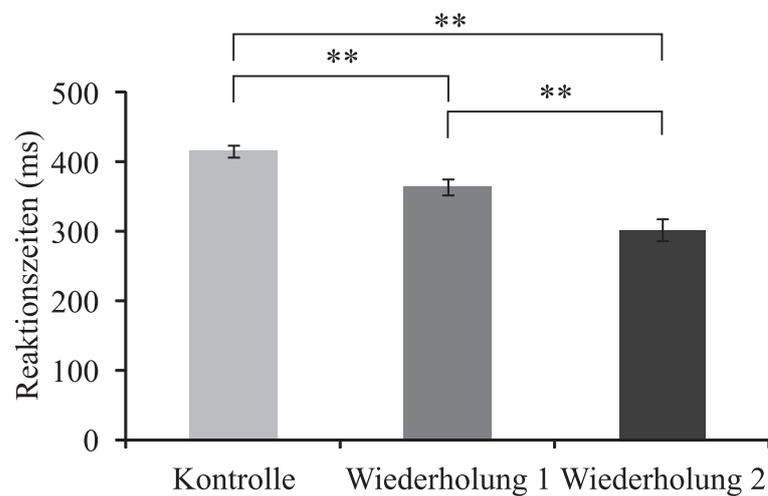
Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests durchgeführt. Der Alpha-Fehler wurde nach Bonferroni korrigiert. Abschließend wurde der Zusammenhang von Reaktionszeiten und der oszillatorischen Aktivität mithilfe der Pearson Korrelation untersucht, um lineare Zusammenhänge zu bestimmen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Verhaltensdaten

Der Edinburgh Händigkeitstest ergab einen Mittelwert von  $93,21 \pm 1,54$ . Alle Probanden waren somit als Rechtshänder zu klassifizieren. Die Messdauer jeder einzelnen Bedingung betrug im Durchschnitt  $7,84 \pm 0,11$  Minuten. Die gesamte Messung dauerte pro Proband im Mittel  $23,51 \pm 0,11$  Minuten.

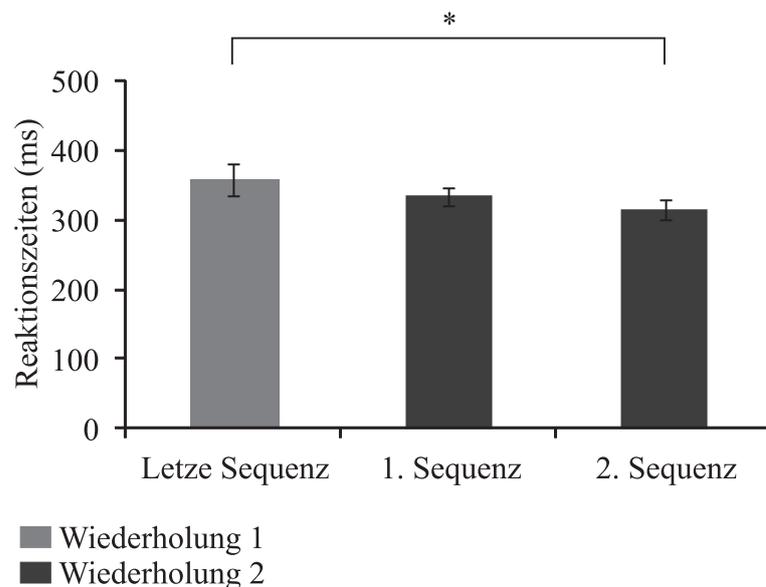
In der Kontrollbedingung lag die mittlere Reaktionszeit bei  $415,41 \pm 9,05$  ms. In der Bedingung *Wiederholung 1* konnte eine Reaktionszeit von  $365,20 \pm 11,38$  ms beobachtet werden. Die Bedingung *Wiederholung 2* wies mit  $302,69 \pm 15,15$  ms die schnellste Reaktionszeit auf (Abbildung 3.1).



**Abbildung 3.1: Durchschnittliche Reaktionszeiten aller Probanden in den drei experimentellen Bedingungen.** Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwerts an (\*\* =  $p \leq 0,01$ ).

Der Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest ergab eine Normalverteilung in allen drei Bedingungen (*Kontrolle*:  $Z = 0,57$ ,  $p = 0,90$ ; *Wiederholung 1*:  $Z = 0,53$ ,  $p = 0,94$ ; *Wiederholung 2*:  $Z = 0,47$ ,  $p = 0,98$ ). Die statistische Analyse mittels einfaktorieller ANOVA zeigte einen signifikanten Haupteffekt des Faktors *Bedingung* ( $F(2, 26) = 55,01$ ,  $p = 0,00$ ). Die Post-Hoc-Analyse mittels t-Test für gepaarte Stichproben zeigte signifikante Unterschiede zwischen allen drei Bedingungen (*Kontrolle* vs. *Wiederholung 1*:  $t(13) = 4,66$ ,  $p = 0,00$ ; *Kontrolle* vs. *Wiederholung 2*:  $t(13) = 8,90$ ,  $p = 0,00$ ; *Wiederholung 1* vs. *Wiederholung 2*:  $t(13) = 7,40$ ,  $p = 0,00$ ). In der nachfolgenden Analyse gingen wir der Frage nach, nach wie vielen Wiederholungen der Sequenz ein

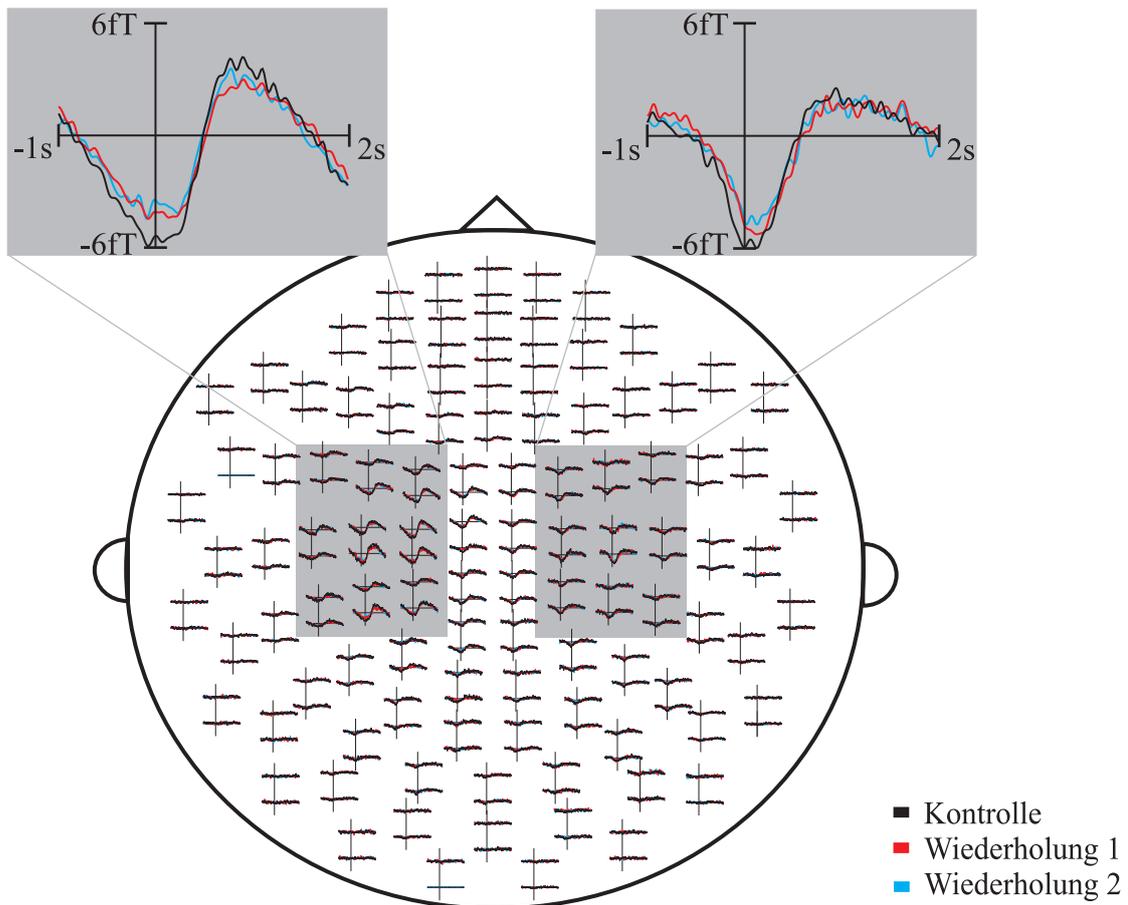
Lerneffekt auftrat. Da es in dem klassischen Paradigma von Nissen und Bullemer (Nissen & Bullemer, 1987) nach 6 Sequenzen zu einer signifikanten Reaktionszeitverkürzung kam, wurden in der vorliegenden Arbeit 10 aufeinander folgende Sequenzen der Bedingung *Wiederholung 1* mithilfe von t-Tests mit der durchschnittlichen Reaktionszeit der Kontrollbedingung verglichen. In der Bedingung *Wiederholung 1* wurde die Sequenz sechsmal wiederholt, bis die Reaktionszeiten signifikant kürzer waren als in der Kontrollbedingung (7. Sequenz:  $t(13) = 4,52$ ,  $p = 0,01$ ). Die weitere Analyse zeigte, dass die Reaktionszeiten der ersten Sequenz von *Wiederholung 2* der letzten Sequenz von *Wiederholung 1* entsprachen ( $t(13) = 1,43$ ,  $p > 0,35$ ). Ab der zweiten Sequenz der Bedingung *Wiederholung 2* kam es jedoch zu einer weiteren signifikanten Abnahme der Reaktionszeit ( $t(13) = 2,74$ ,  $p = 0,03$ ) im Vergleich zu der letzten Sequenz von *Wiederholung 1* (Abbildung 3.2).



**Abbildung 3.2: Durchschnittliche Reaktionszeiten der letzten Sequenz in der Bedingungen *Wiederholung 1* und der ersten zwei Sequenzen in der Bedingung *Wiederholung 2*.** Die Fehlerbalken geben die Standardfehler des Mittelwertes an (\* =  $p \leq 0,05$ ).

### 3.2 Oszillatorische Aktivität

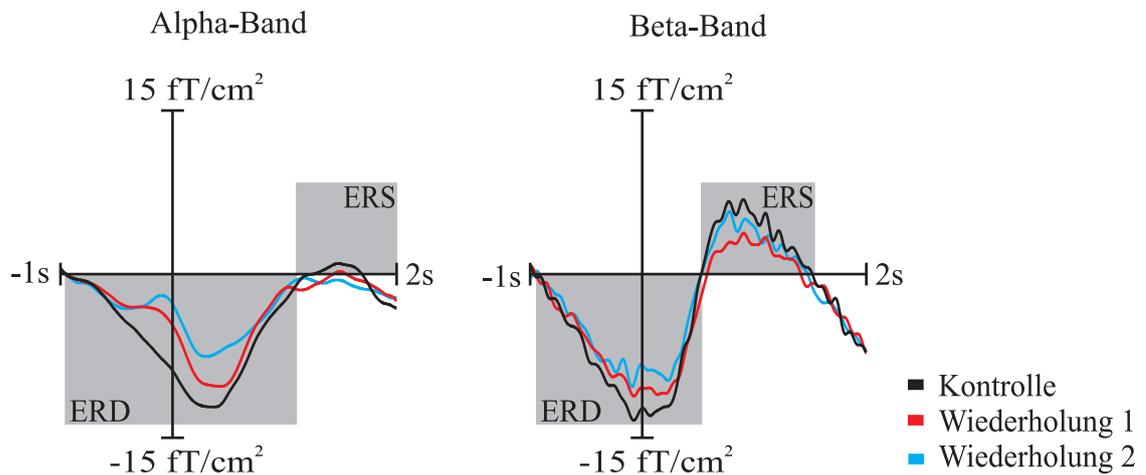
In die TSE Berechnung gingen durchschnittlich  $195 \pm 0,5$  Epochen für jede Bedingung ein. Abbildung 3.3 stellt den über alle Probanden gemittelten TSE-Verlauf im Beta-Band dar.



**Abbildung 3.3: Mittelwert der ERD und ERS im Beta-Band.** Die grau markierten Kanäle über S1/M1 wurden für die jeweilige Hemisphäre gemittelt und der durchschnittliche Kurvenverlauf statistisch ausgewertet.

### 3.2.1 Ereigniskorrelierte Desynchronisation

Die ERD wurde im Hinblick auf Beginn, Amplitude und Dauer jeweils im Alpha- und Beta-Band statistisch ausgewertet. Der Verlauf der ERD in der kontralateralen Hemisphäre im Alpha- und Beta-Band ist in Abbildung 3.4 dargestellt.



**Abbildung 3.4:** Durchschnittlicher TSE-Verlauf über dem kontralateralen S1/M1.

#### *Amplitude ERD*

Die Amplitude und die Latenz des Amplitudenmaximums der ERD in der kontralateralen und ipsilateralen Hemisphäre im Alpha- und Beta-Band sind in Tabelle 3.1 dargestellt.

#### **Alpha-Band**

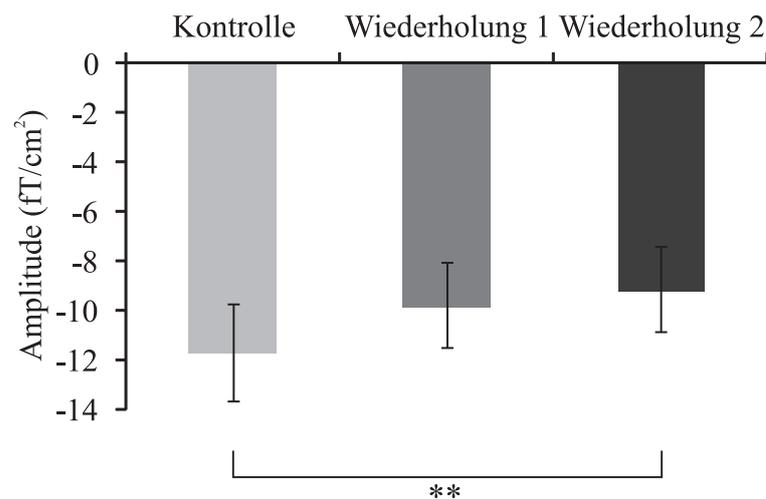
		Kontrolle	Wiederholung 1	Wiederholung 2
Kontralateral	Amplitude (fT/cm <sup>2</sup> )	-10,16 ± 2,06	-8,03 ± 1,70	-7,13 ± 1,67
	Latenz (ms)	242,58 ± 101,56	281,70 ± 94,38	238,81 ± 126,54
Ipsilateral	Amplitude (fT/cm <sup>2</sup> )	-12,14 ± 2,69	-10,02 ± 2,96	-9,16 ± 2,25
	Latenz (ms)	76,07 ± 149,19	200,69 ± 122,06	224,54 ± 119,17

**Beta-Band**

			Kontrolle	Wiederholung 1	Wiederholung 2
Kontralateral	Amplitude	(fT/cm <sup>2</sup> )	-13,38 ± 2,95	-11,05 ± 1,93	-11,15 ± 2,47
	Latenz	(ms)	19,76 ± 40,22	26,08 ± 52,48	84,49 ± 54,67
Ipsilateral	Amplitude	(fT/cm <sup>2</sup> )	-11,06 ± 1,98	-10,00 ± 1,53	-9,14 ± 2,00
	Latenz	(ms)	109,43 ± 40,34	150,39 ± 38,65	190,73 ± 41,94

**Tabelle 3.1: Übersicht über die Amplitudenstärke und Latenz des Amplitudenmaximums der ERD im Alpha- und Beta-Band (Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts).**

Der Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest zeigte eine Normalverteilung der Daten ( $Z > 0,62$ ,  $p > 0,07$ ). Die dreifaktorielle ANOVA mit den Faktoren *Hemisphäre*, *Frequenz* und *Bedingung* ergab, im Hinblick auf motorisches Lernen, einen signifikanten Haupteffekt des Faktors *Bedingung* ( $F(2, 26) = 4,48$ ,  $p = 0,02$ ) jedoch keine signifikante Interaktion mit diesem Faktor ( $p > 0,62$ ). Es zeigte sich außerdem eine signifikante *Hemisphäre x Frequenz* Interaktion ( $F(1, 13) = 5,72$ ,  $p = 0,03$ ). In Abbildung 3.5 ist der Haupteffekt des Faktors *Bedingung* dargestellt.



**Abbildung 3.5: Mittlere Amplitude der ERD in der kontra- und ipsilateralen Hemisphäre gemittelt über das Alpha- und Beta-Band. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an (\*\* =  $p \leq 0,01$ ).**

Die Post-Hoc-Analyse zeigte, dass sich die Amplitude in der Kontrollbedingung nicht signifikant von der Bedingung *Wiederholung 1* unterschied ( $t(13) = -1,87, p = 0,26$ ). In der Bedingung *Wiederholung 2* konnte man jedoch, im Vergleich zur Kontrollbedingung, eine signifikant kleinere Amplitude beobachten ( $t(13) = -3,63, p = 0,01$ ). Die Bedingungen *Wiederholung 1* und *Wiederholung 2* unterschieden sich nicht signifikant ( $t(13) = -0,70, p > 1,00$ ).

Die Berechnung der Korrelation zwischen der ERD Amplitude und den Reaktionszeiten ergab in keinem der beiden Frequenzbänder einen signifikanten Zusammenhang ( $R > -0,13, p > 0,16$ ).

#### *Dauer ERD*

Neben der Amplitude wurde die Dauer der ERD statistisch ausgewertet. In Tabelle 3.2 ist die Dauer der ERD in der kontralateralen und ipsilateralen Hemisphäre im Alpha- und Beta-Band dargestellt.

#### **Alpha-Band**

		Kontrolle	Wiederholung 1	Wiederholung 2
Kontralateral	Dauer (ms)	1315,05 ± 60,82	1398,07 ± 87,01	1458,04 ± 92,71
Ipsilateral	Dauer (ms)	1120,29 ± 51,34	1080,62 ± 80,03	1143,63 ± 77,83

#### **Beta-Band**

		Kontrolle	Wiederholung 1	Wiederholung 2
Kontralateral	Dauer (ms)	1309,11 ± 27,49	1327,13 ± 26,65	1282,42 ± 35,48
Ipsilateral	Dauer (ms)	1363,86 ± 37,43	1303,71 ± 51,75	1370,47 ± 46,10

**Tabelle 3.2: Übersicht über die Dauer der ERD im Alpha- und Beta-Band (Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts).**

Die Werte waren normalverteilt ( $Z > 0,33, p > 0,54$ ). Die ANOVA zeigte einen signifikanten Haupteffekt des Faktors *Hemisphäre* ( $F(1, 13) = 11,71, p = 0,01$ ) und eine signifikante *Hemisphäre x Frequenz* Interaktion ( $F(1, 13) = 15,01, p = 0,00$ ). Im Hinblick auf die Untersuchung motorischer Lernprozesse zeigte sich allerdings kein

signifikanter Haupteffekt des Faktors *Bedingung* ( $F(2, 26) = 0,62, p = 0,55$ ) und keine signifikante Interaktion mit diesem Faktor ( $p > 0,05$ ).

Die Berechnung der Korrelation zwischen der ERD Dauer und den Reaktionszeiten ergab weder im Alpha- noch im Beta-Band einen signifikanten Zusammenhang ( $R > -0,05, p > 0,09$ ).

### *Beginn ERD*

Der Beginn der ERD in der kontralateralen und ipsilateralen Hemisphäre im Alpha- und Beta-Band ist in Tabelle 3.3 dargestellt.

#### **Alpha-Band**

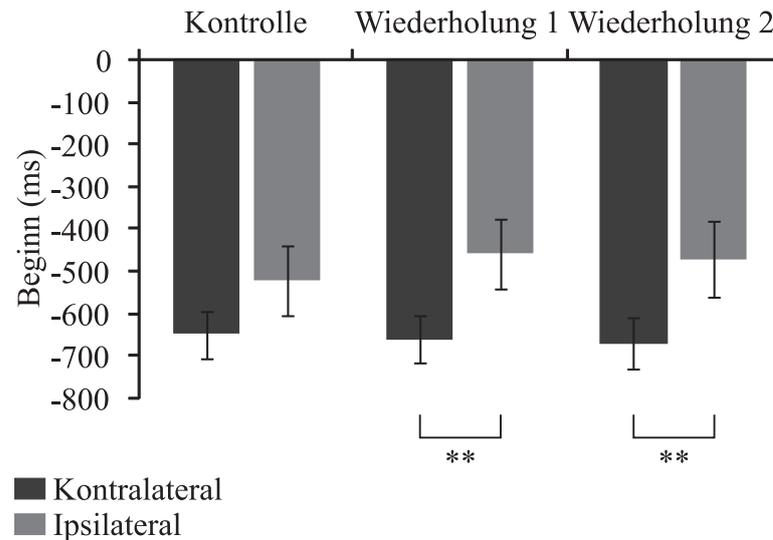
		Kontrolle	Wiederholung 1	Wiederholung 2
Kontralateral	Beginn (ms)	-526,90 ± 103,09	-554,40 ± 100,27	-604,51 ± 118,71
Ipsilateral	Beginn (ms)	-356,36 ± 131,53	-281,76 ± 132,63	-280,34 ± 139,40

#### **Beta-Band**

		Kontrolle	Wiederholung 1	Wiederholung 2
Kontralateral	Beginn (ms)	-773,97 ± 28,30	-768,85 ± 26,92	-737,55 ± 35,20
Ipsilateral	Beginn (ms)	-686,86 ± 65,14	-633,78 ± 66,70	-662,39 ± 82,91

**Tabelle 3.3: Übersicht über den Beginn der ERD im Alpha- und Beta-Band (Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts).**

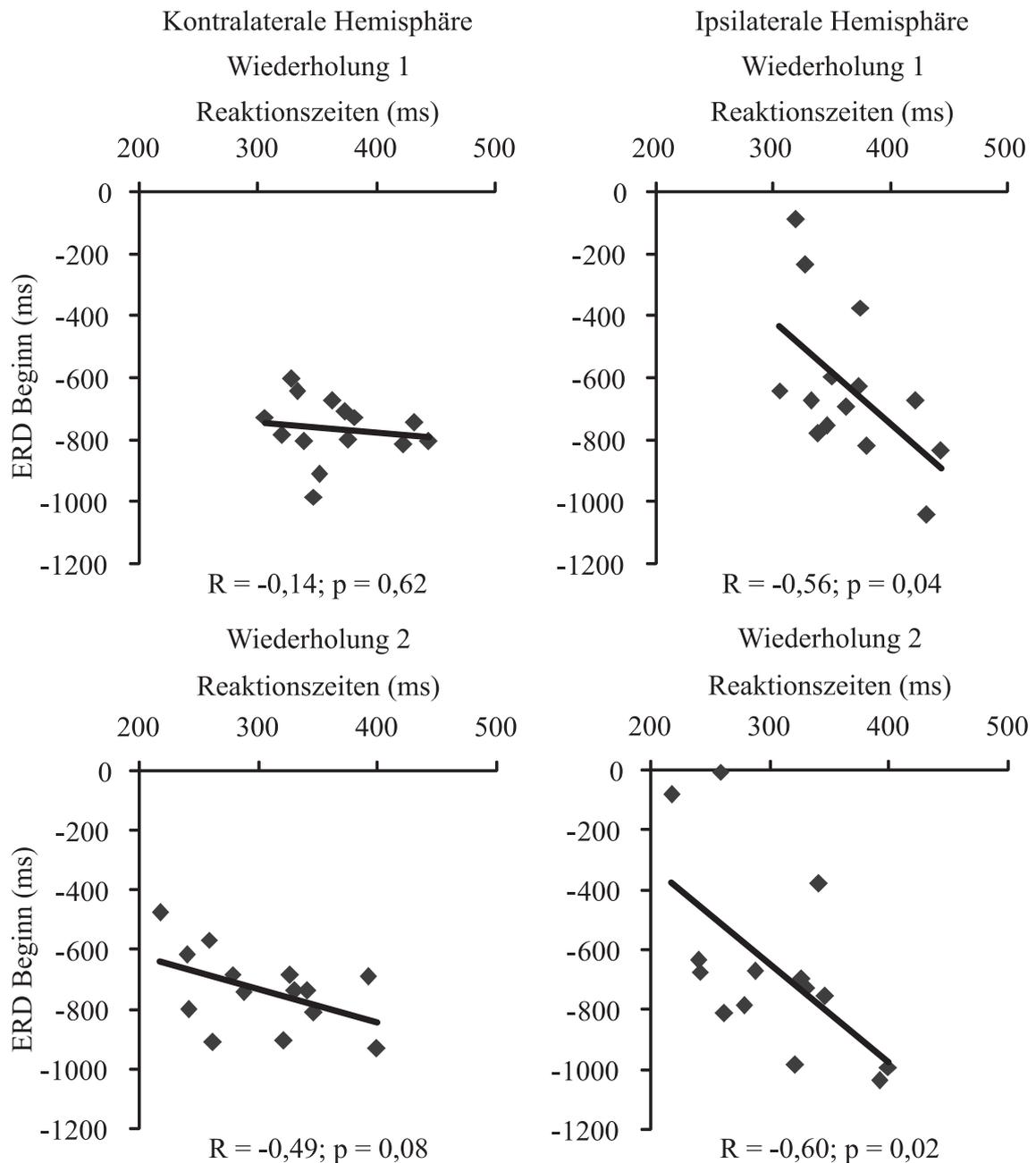
Die Werte waren normalverteilt ( $Z > 0,48, p > 0,33$ ). Die ANOVA ergab einen signifikanten Haupteffekt des Faktors *Hemisphäre* ( $F(1, 13) = 10,67, p = 0,01$ ) und einen signifikanten Haupteffekt des Faktors *Frequenz* ( $F(1, 13) = 6,13, p = 0,03$ ). Es zeigte sich außerdem eine signifikante *Hemisphäre x Frequenz* Interaktion ( $F(1, 13) = 5,49, p = 0,04$ ). Im Hinblick auf motorische Lernprozesse zeigte sich zwar kein signifikanter Haupteffekt des Faktors *Bedingung* ( $F(2, 26) = 1,03, p = 0,37$ ) aber eine hochsignifikante *Hemisphäre x Bedingung* Interaktion ( $F(2, 26) = 6,58, p = 0,01$ ). In Abbildung 3.6 ist die *Hemisphäre x Bedingung* Interaktion dargestellt.



**Abbildung 3.6.: Durchschnittlicher Beginn der ERD der ipsi- und kontralateralen Hemisphäre in der jeweiligen Bedingung.** Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an (\*\* =  $p \leq 0,01$ ).

Post-Hoc-Analysen zeigten in der Kontrollbedingung keinen signifikanten Unterschied zwischen den Hemisphären ( $t(13) = -2,24$ ,  $p = 0,13$ ). Dagegen konnte sowohl in der Bedingung *Wiederholung 1*, als auch in der Bedingung *Wiederholung 2* ein signifikant späterer Beginn der ERD in der ipsilateralen Hemisphäre beobachtet werden (*Wiederholung 1*:  $t(13) = -3,87$ ,  $p = 0,01$ , *Wiederholung 2*:  $t(13) = -3,48$ ,  $p = 0,01$ ).

Die Berechnung der Korrelation zeigte im Beta-Band in den Bedingungen *Wiederholung 1* und *Wiederholung 2* einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Beginn der ipsilateralen ERD und den Reaktionszeiten (*Wiederholung 1*:  $R = -0,56$ ,  $p = 0,04$ ; *Wiederholung 2*:  $R = -0,60$ ,  $p = 0,02$ ). In der Kontrollbedingung gab es keinen signifikanten Zusammenhang ( $R = -0,16$ ,  $p = 0,58$ ). In der kontralateralen Hemisphäre gab es im Beta-Band in keiner Bedingung einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Beginn der ERD und den Reaktionszeiten (*Kontrolle*:  $R = -0,21$ ,  $p = 0,47$ , *Wiederholung 1*:  $R = -0,14$ ,  $p = 0,62$ ; *Wiederholung 2*:  $R = -0,49$ ,  $p = 0,08$ ). In Abbildung 3.7 ist die Korrelation zwischen dem ERD-Beginn im Beta-Band und den Reaktionszeiten dargestellt.



**Abbildung 3.7.: Korrelation zwischen dem Beginn der ERD im Beta-Band und den Reaktionszeiten.** Dargestellt sind die Bedingungen *Wiederholung 1* (obere Zeile) und *Wiederholung 2* (untere Zeile) der kontralateralen (links) und ipsilateralen Hemisphäre (rechts).

Im Alpha-Band konnte keine signifikante Korrelation sowohl in der ipsilateralen (*Kontrolle*:  $R = 0,15$ ,  $p = 0,60$ , *Wiederholung 1*:  $R = -0,16$ ,  $p = 0,59$ ; *Wiederholung 2*:  $R = -0,07$ ,  $p = 0,81$ ) als auch in der kontralateralen Hemisphäre (*Kontrolle*:  $R = -0,12$ ,  $p = 0,70$ , *Wiederholung 1*:  $R = -0,02$ ,  $p = 0,94$ ; *Wiederholung 2*:  $R = -0,02$ ,  $p = 0,96$ ) gezeigt werden.

### 3.2.2 Ereigniskorrelierte Synchronisation

#### *Amplitude ERS*

Die Amplitude und die Latenz des Amplitudenmaximums der ERS in der kontralateralen und ipsilateralen Hemisphäre im Alpha- und Beta-Band sind in Tabelle 3.4 dargestellt.

#### **Alpha-Band**

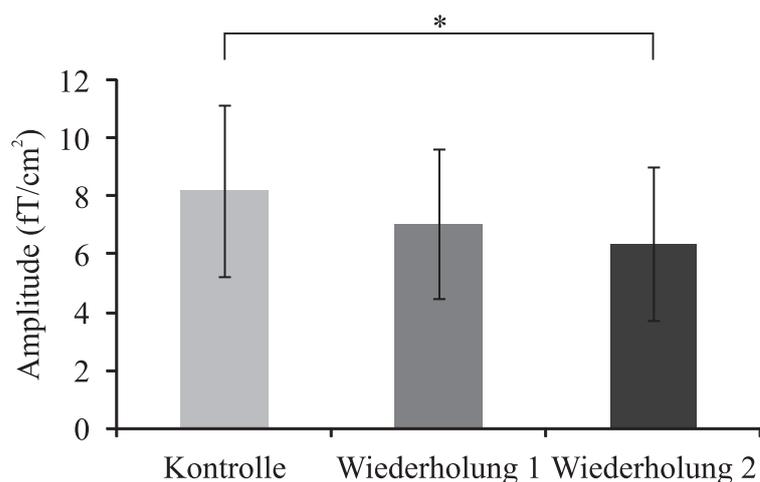
			Kontrolle	Wiederholung 1	Wiederholung 2
Kontralateral	Amplitude	(fT/cm <sup>2</sup> )	6,30 ± 3,55	5,05 ± 1,74	4,15 ± 2,38
	Latenz	(ms)	1325,60 ± 182,84	1349,31 ± 175,41	1350,26 ± 176,17
Ipsilateral	Amplitude	(fT/cm <sup>2</sup> )	6,70 ± 2,16	5,40 ± 1,51	5,30 ± 1,03
	Latenz	(ms)	1344,81 ± 211,41	1312,61 ± 220,38	1425,81 ± 209,13

#### **Beta-Band**

			Kontrolle	Wiederholung 1	Wiederholung 2
Kontralateral	Amplitude	(fT/cm <sup>2</sup> )	8,20 ± 2,94	7,05 ± 2,56	6,35 ± 2,65
	Latenz	(ms)	975,06 ± 61,49	1013,39 ± 80,62	994,29 ± 63,22
Ipsilateral	Amplitude	(fT/cm <sup>2</sup> )	5,60 ± 2,18	5,60 ± 1,68	5,80 ± 2,23
	Latenz	(ms)	1279,13 ± 116,42	1192,38 ± 110,70	1159,91 ± 108,73

**Tabelle 3.4: Übersicht über die Amplitudenstärke (Median ± Semiinterquartilsabstand) und Latenz des Amplitudenmaximums (Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts) der ERS im Alpha- und Beta-Band.**

Die Daten waren nicht normalverteilt ( $Z < 0,67$ ,  $p < 0,04$ ). Aus diesem Grund wurde mit dem Friedmann Test für Mehrfachvergleiche ein parameterfreies Verfahren ausgewählt. Der Friedmann Test zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Bedingungen in der kontralateralen Hemisphäre im Beta-Band ( $\chi^2(2) = 6,36$ ,  $p = 0,04$ ) allerdings nicht im Alpha-Band ( $\chi^2(2) = 1,40$ ,  $p = 0,50$ ). In der ipsilateralen Hemisphäre gab es weder im Beta-Band ( $\chi^2(2) = 1,00$ ,  $p = 0,61$ ) noch im Alpha-Band ( $\chi^2(2) = 2,95$ ,  $p = 0,23$ ) einen signifikanten Unterschied zwischen den Bedingungen. In Abbildung 3.8 sind die Mediane der Amplituden der kontralateralen Hemisphäre im Beta-Band abgebildet.



**Abbildung 3.8.: Median der ERS Amplitude in der kontralateralen Hemisphäre im Beta-Band in der jeweiligen Bedingung.** Die Fehlerbalken geben den Semiinterquartilsabstand des Median an (\* =  $p \leq 0,05$ ).

Der Post-Hoc durchgeführte Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ergab in der kontralateralen Hemisphäre im Beta-Band einen signifikanten Unterschied zwischen der Bedingung *Kontrolle* und der Bedingung *Wiederholung 2* ( $Z = -2,64$ ,  $p = 0,02$ ). Die weiteren Vergleiche zeigten keine signifikanten Unterschiede (*Kontrolle* vs. *Wiederholung 1*:  $Z = -1,92$ ,  $p = 0,17$ , *Wiederholung 1* vs. *Wiederholung 2*:  $Z = -0,31$ ,  $p > 1,00$ ).

Die Berechnung der Korrelation zwischen der ERS Amplitude und den Reaktionszeiten ergab keinen signifikanten Zusammenhang ( $R > 0,03$ ,  $p > 0,41$ ).

#### *Dauer ERS*

Die Dauer der ERS in der kontralateralen und ipsilateralen Hemisphäre im Alpha- und Beta-Band ist in Tabelle 3.5 dargestellt.

#### **Alpha-Band**

		Kontrolle	Wiederholung 1	Wiederholung 2
Kontralateral	Dauer (ms)	1092,61 ± 85,33	1016,89 ± 84,05	1007,31 ± 86,62
Ipsilateral	Dauer (ms)	1102,36 ± 77,99	975,19 ± 89,22	1031,77 ± 87,04

**Beta-Band**

		Kontrolle	Wiederholung 1	Wiederholung 2
Kontralateral	Dauer (ms)	1069,62 ± 36,25	1171,42 ± 33,86	1010,66 ± 42,14
Ipsilateral	Dauer (ms)	1088,86 ± 31,72	1031,56 ± 60,31	1050,56 ± 57,84

**Tabelle 3.5: Übersicht über die Dauer der ERS im Alpha- und Beta-Band (Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts).**

Die Werte waren normalverteilt ( $Z > 0,42$ ,  $p > 0,14$ ). Die ANOVA zeigte keinen signifikanten Haupteffekt (*Hemisphäre*:  $F(1, 13) = 0,22$ ,  $p = 0,65$ , *Frequenz*:  $F(1, 13) = 0,25$ ,  $p = 0,62$ , *Bedingung*:  $F(2, 26) = 1,50$ ,  $p = 0,24$ ) und keine signifikante Interaktion (*Hemisphäre x Frequenz*:  $F(1, 13) = 0,12$ ,  $p = 0,73$ , *Hemisphäre x Bedingung*:  $F(2, 26) = 1,80$ ,  $p = 0,19$ , *Frequenz x Bedingung*:  $F(2, 26) = 2,58$ ,  $p = 0,10$ ).

Die Berechnung der Korrelation zwischen der ERS Dauer und den Reaktionszeiten ergab keinen signifikanten Zusammenhang ( $R > 0,08$ ,  $p > 0,08$ ).

*Beginn ERS*

Der Beginn der ERS in der kontralateralen und ipsilateralen Hemisphäre im Alpha- und Beta-Band ist in Tabelle 3.6 dargestellt.

**Alpha-Band**

		Kontrolle	Wiederholung 1	Wiederholung 2
Kontralateral	Beginn (ms)	788,14 ± 134,74	843,66 ± 149,06	853,53 ± 145,22
Ipsilateral	Beginn (ms)	763,93 ± 166,50	798,86 ± 166,86	863,29 ± 163,99

**Beta-Band**

		Kontrolle	Wiederholung 1	Wiederholung 2
Kontralateral	Beginn (ms)	535,14 ± 26,26	558,28 ± 29,91	544,87 ± 27,43
Ipsilateral	Beginn (ms)	677,00 ± 58,94	669,93 ± 60,76	708,09 ± 71,09

**Tabelle 3.6: Übersicht über den Beginn der ERS im Alpha- und Beta-Band (Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts).**

Die Werte waren normalverteilt ( $Z > 0,63$ ,  $p > 0,34$ ). Die ANOVA zeigte keine signifikanten Haupteffekte (*Hemisphäre*:  $F(1, 13) = 1,58$ ,  $p = 0,23$ , *Frequenz*:  $F(1, 13) = 2,25$ ,  $p = 0,16$ , *Bedingung*:  $F(2, 26) = 1,19$ ,  $p = 0,32$ ). Lediglich die *Hemisphäre x Frequenz* Interaktion war signifikant (*Hemisphäre x Frequenz*:  $F(1, 13) = 9,74$ ,  $p = 0,01$ ). Im Hinblick auf motorische Lernprozesse waren weder die *Hemisphäre x Bedingung* Interaktion ( $F(2, 26) = 1,09$ ,  $p = 0,35$ ) noch die *Frequenz x Bedingung* Interaktion ( $F(2, 26) = 1,38$ ,  $p = 0,27$ ) signifikant.

Die Berechnung der Korrelation zwischen Beginn der ERS und den Reaktionszeiten ergab keinen signifikanten Zusammenhang ( $R \leq -0,01$ ,  $p > 0,10$ ).

## 4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach der Modulation neuromagnetischer Oszillationen bei motorischem Lernen nach. Durch die Verwendung der SRTT, war es möglich, motorisches Lernen anhand von Reaktionszeitveränderungen zu beobachten. Durch die gleichzeitige Ableitung neuromagnetischer Aktivität mit Hilfe der MEG konnten zusätzlich Oszillationen in S1/M1 im Alpha- und Beta-Frequenzband detektiert und die Korrelation mit den Verhaltensdaten ausgewertet werden. Die folgende Hypothese wurde untersucht: Wenn Oszillationen im Alpha-Band einen automatisierten Modus der motorischen Kontrolle repräsentieren, dann sollten diese nach der Konsolidierung in S1/M1 stärker auftreten. Sollten Oszillationen im Beta-Band eine explizite motorische Kontrolle repräsentieren, dann sollten diese vor allem in der Akquisitionsphase in S1/M1 verstärkt auftreten. Die Analyse der Verhaltensdaten zeigt einen motorischen Lernfortschritt über die Bedingungen. Die Probanden lernten nicht nur in der Bedingung *Wiederholung 1*, sondern konnten sich in der Bedingung *Wiederholung 2* auch im Vergleich zum vorausgehenden Lerndurchgang signifikant weiter verbessern. Die Ergebnisse der oszillatorischen Aktivität zeigen eine Modulation motorkortikaler Oszillationen bei motorischem Lernen. Die Amplitude der ERD nahm in beiden Hemisphären sowohl im Alpha- als auch im Beta-Band in der Bedingung *Wiederholung 2* signifikant gegenüber der Kontrollbedingung ab. In beiden Lernbedingungen (*Wiederholung 1*, *Wiederholung 2*) konnte ein signifikant späterer Beginn der ERD sowohl im Alpha- als auch im Beta-Band in der ipsilateralen gegenüber der kontralateralen Hemisphäre beobachtet werden. Zudem korrelierte der Beginn der ERD in der ipsilateralen Hemisphäre im Beta-Band in beiden Lernbedingungen signifikant mit den Reaktionszeiten, nicht jedoch in der Kontrollbedingung. Die ERS Amplitude nahm in der kontralateralen Hemisphäre im Beta-Band in der Bedingung *Wiederholung 2* signifikant gegenüber der Kontrollbedingung ab. Es zeigte sich allerdings kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Reaktionszeiten und der ERS Amplitude.

## 4.1 Verhaltensdaten

Motorisches Lernen wurde auf der Verhaltensebene anhand von Reaktionszeitverkürzungen untersucht. Die signifikant schnelleren Reaktionszeiten zeigen, dass die Probanden in den Bedingungen *Wiederholung 1* und *Wiederholung 2* gelernt haben. Diese Befunde stehen in Einklang mit früheren Studien (Nissen & Bullemer, 1987, Robertson, 2007). Zudem konnte in der vorliegenden Arbeit, wie in der ursprünglichen SRTT (Nissen & Bullemer, 1987), in der ersten Lernbedingung (*Wiederholung 1*) nach 6 Sequenzen der erste signifikante Lernerfolg beobachtet werden. Da die Probanden in der Bedingung *Wiederholung 1* die Sequenz erstmalig auf der Tastatur gespielt haben und es innerhalb dieser Bedingung bereits zu einem signifikanten Lernerfolg kam, kann die Bedingung *Wiederholung 1* als Akquisitionsphase der Sequenz betrachtet werden (Censor & Cohen, 2011, Luft & Buitrago, 2005). Bemerkenswerterweise konnten sich die Probanden, durch eine kurze Pause zwischen *Wiederholung 1* und *Wiederholung 2*, in *Wiederholung 2* nicht nur auf dem angeeigneten Reaktionsniveau halten, sondern erzielten von diesem Plateau aus nun weitere signifikante Lernfortschritte, die bereits ab der 2. Sequenz zu beobachten waren. Dieser weitere Lerneffekt, trotz eines zuvor erreichten maximalen Lernplateaus, deutet auf den mehrfach beschriebenen Konsolidierungseffekt hin (Brashers-Krug et al., 1996, Censor & Cohen, 2011, Luft & Buitrago, 2005). Die Pause und somit die Konsolidierung scheint es den Probanden zu ermöglichen, weitere Lernkapazitäten zu nutzen und sich auf den zuvor konsolidierten Fertigkeiten weiter zu verbessern. Als Gegenargument könnte eine Ermüdung der Probanden gegen Ende der Bedingung *Wiederholung 1* genannt werden. In der Pause könnte es zur Regeneration verbrauchter Ressourcen kommen, die dann für einen weiteren Lernprozess wieder zur Verfügung stehen. Da in Studien gezeigt werden konnte, dass es nach einer Pause nicht nur zu einer verstärkten Aktivität innerhalb spezifisch beteiligter Hirnareale, sondern zu einer komplexen Reorganisation, die durch einen Aktivierungs-Shift von eher frontalen Arealen in der Akquisitionsphase zu parietalen Arealen nach der Konsolidierung gekennzeichnet ist (Hikosaka et al., 1995, Sakai et al., 1998), kann man davon ausgehen, dass der weitere Lerneffekt maßgeblich auf einem Konsolidierungsprozess und weniger auf Regeneration beruht (Bock et al., 2005).

Ein weiterer interessanter Aspekt ist, welche Zeit benötigt wird um eine Konsolidierung motorischer Fertigkeiten zu beobachten. Es existieren Studien, die Evidenz für die

Annahme liefern, dass für die Konsolidierung eine Zeitspanne von mehreren Stunden nötig ist (Brashers-Krug et al., 1996, Robertson et al., 2005, Shadmehr & Holcomb, 1997). Aus anderen Studien lässt sich ableiten dass sich motorische Fertigkeiten bereits in einer frühen Konsolidierung festigen und weniger anfällig gegenüber äußeren Störeinflüssen sind (Halsband & Lange, 2006, Muellbacher et al., 2002). Unsere Ergebnisse unterstützen die Annahme einer frühen Konsolidierung, da es bereits nach einer 10-minütigen Pause sowohl in den Verhaltensdaten als auch bei der motorkortikalen oszillatorischen Aktivität zu Veränderungen kam.

In der vorliegenden Arbeit wurde die klassische SRTT leicht modifiziert, da die motorkortikale Aktivität direkt abhängig von der Bewegungsfrequenz ist (Jancke et al., 1998, Orban et al., 2010). Mit zunehmender Frequenz von Fingerbewegungen kommt es zu einer Veränderung oszillatorischer Aktivität (Toma et al., 2002). Um trotzdem den Zusammenhang zwischen Reaktionszeitverkürzung und Veränderungen motorkortikaler Oszillationen im Hinblick auf motorisches Lernen analysieren zu können, hatten die Probanden nach jeder richtigen Antwort eine Pause von 2 Sekunden. Dadurch wurde die Abfolge zwei aufeinander folgender Fingerbewegungen verlängert, die Reaktionszeit zwischen Stimulus und Antwort hingegen nicht verfälscht. Trotz dieser Modifikationen der klassischen SRTT konnte in der vorliegenden Arbeit, wie im ursprünglichen Paradigma nach Nissen und Bullemer, ein Lernerfolg auf der Verhaltensebene beobachtet werden (Nissen & Bullemer, 1987).

## **4.2 Oszillatorische Aktivität**

Die Aktivität verschiedener Neuronenpopulationen in S1/M1 bei motorischem Lernen wurde anhand oszillatorischer Aktivität in unterschiedlichen Frequenzbändern untersucht. In Übereinstimmung zu den Studien von Pfurtscheller und Kollegen kam es in der vorliegenden Arbeit vor der Ausführung einer Bewegung zu einer ERD und nach Bewegungsende zu einer ERS des Rolandischen Alpha- und Beta-Rhythmus in S1/M1 (Pfurtscheller, 1992, Pfurtscheller & Aranibar, 1977, Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Die ERD reflektiert die Aktivierung eines Areals vor und während der Bewegungsausführung, wohingegen die ERS wahrscheinlich die Inhibition dieses Areals und die Beendigung einer Bewegung repräsentiert. Die Auswertung der ERD und ERS ermöglicht es, Veränderungen motorkortikaler Oszillationen bei motorischem

Lernen sowohl vor, während als auch nach der Bewegungsausführung zu beobachten. In der vorliegenden Arbeit wurde die Amplitude, der Beginn und die Dauer der ERD/ERS im Alpha- und Beta-Band auf systematische Unterschiede zwischen den drei Bedingungen (*Kontrolle*, *Wiederholung 1*, *Wiederholung 2*) hin untersucht und im Zusammenhang zu den Reaktionszeiten ausgewertet.

#### **4.2.1 Ereigniskorrelierte Desynchronisation**

##### *Amplitude ERD*

Durch die Auswertung der ERD können Veränderungen motorkortikaler Oszillationen bei motorischem Lernen vor und während der Bewegung beobachtet werden. Die Auswertung der ERD zeigte, unabhängig von der Frequenz, die höchste Amplitude in der Kontrollbedingung, keinen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrollbedingung und der Bedingung *Wiederholung 1* und eine signifikante Abnahme der Amplitude in der Bedingung *Wiederholung 2* gegenüber der Kontrollbedingung.

Wie in den Verhaltensdaten beschrieben, spielten die Probanden in der Bedingung *Wiederholung 1* die Sequenz erstmalig und erzielten innerhalb der Bedingung bereits signifikante Lernerfolge. Daraus schlossen wir, dass man die Bedingung *Wiederholung 1* möglicherweise als Akquisitionsphase der Sequenz betrachten kann. Die Akquisition ist durch hohe Konzentration, explizite Verarbeitung der dargebotenen Reize und explizite motorische Kontrolle gekennzeichnet. Die ERD im Alpha- und Beta-Band kurz vor und während der Ausführung einer Bewegung kann als neurophysiologisches Korrelat aktivierter kortikaler Areale angesehen werden und somit möglicherweise eine erhöhte Exzitabilität widerspiegeln. Da die Amplitude der ERD mit der Anzahl aktivierter Neuronenpopulationen beziehungsweise der Größe eines synchronisierten neuronalen Netzwerkes korreliert (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999) und es in der Bedingung *Wiederholung 1* zu keiner signifikanten Amplitudenabnahme kam, könnte man zu dem Schluss kommen, dass die Akquisition einer motorischen Fertigkeit nicht mit Veränderungen der motorkortikalen Aktivierung einhergeht. In der Akquisition scheint die gleiche Größe eines neuronalen Netzwerkes in S1/M1 aktiv zu sein, obwohl es auf der Verhaltensebene bereits zu Verbesserungen der Reaktionszeiten kommt. In diesem Zusammenhang scheint weder das Alpha- noch das Beta-Band vorrangig explizite motorische Kontrolle zu repräsentieren. In einer Studie wurde mithilfe der

transkraniellen Gleichstromstimulation (englisch: Transcranial direct current stimulation (tDCS)) die Exzitabilität von M1 und PM während der Akquisition einer motorischen Fertigkeit erhöht (Nitsche et al., 2003). Die Stimulation von M1 führte bei den Probanden zu signifikant besseren Lernergebnissen. Nitsche und Kollegen schlossen daraus, dass die Exzitabilität in M1 eine zentrale Rolle in der Akquisition von motorischen Fertigkeiten einnimmt. Die Annahme, dass motorisches Lernen mit Veränderungen der motorkortikalen Exzitabilität einhergeht steht zudem in Einklang mit der These, dass motorisches Lernen mit LTP in M1 assoziiert ist (Hess & Donoghue, 1996, Rioult-Pedotti et al., 1998). Die vorliegenden Daten deuten darauf hin, dass Veränderungen der motorkortikalen Exzitabilität, zumindest in der Akquisitionsphase, nicht mit Veränderungen oszillatorischer Aktivität assoziiert sind. Andere Studien weisen hingegen darauf hin, dass M1 in erster Linie mit der Konsolidierung assoziiert sein könnte (Hadipour-Niktarash et al., 2007, Richardson et al., 2006). Richardson und Kollegen applizierten Probanden eine rTMS mit einer Frequenz von 1 Hz über M1 vor der Akquisition einer Bewegung. In der Akquisition selbst konnte gegenüber der Kontrollgruppe keine schlechtere Leistung beobachtet werden. In einem erneuten Test nach 24 Stunden hatten die Probanden hingegen signifikant schlechtere Lernergebnisse (Richardson et al., 2006). Sollte M1 insbesondere mit der Konsolidierung und weniger mit der Akquisition assoziiert sein, wäre dies eine weitere mögliche Erklärung für die unveränderte Amplitude in der Bedingung *Wiederholung 1*.

Erst in der Bedingung *Wiederholung 2* kam es zu einer signifikanten Abnahme der Amplitude der ERD. Gleichzeitig kam es auf der Verhaltensebene zu weiteren Lernfortschritten. Nach der Konsolidierung wird möglicherweise auf einem niedrigeren motorkortikalen Aktivitätsniveau weiter gelernt. Zu ähnlichen Ergebnissen kam man in einer TMS Studie. Dort kam es während der Akquisition zwar zu einer Zunahme der Exzitabilität in M1, beim Abrufen der überlernten Bewegung fiel die Exzitabilität jedoch wieder ab (Muellbacher et al., 2001). In einer EEG Studie wurde die ERD im Alpha-Band während des Erlernens einer motorischen Sequenz untersucht. Die Studie zeigte, dass die Amplitude der ERD im Alpha-Band anfänglich mit der Verbesserung der Reaktionszeit anstieg und ihr Maximum dann erreichte, wenn die Probanden das volle explizite Wissen über die Sequenz erlangt hatten. Danach kam es zu einer Abnahme der Amplitude auf das Ausgangsniveau, obwohl sich die Reaktionszeiten weiter verbesserten (Zhuang et al., 1997). Leider kann in der vorliegenden Arbeit nicht

differenziert werden wann und inwiefern explizites Wissen über die Sequenz erlangt wurde. In einer neueren Studie verglich man die ERD im Alpha-Band professioneller Athleten mit Freizeitsportlern während der Ausführung einer motorischen Aufgabe. Es zeigte sich eine signifikant niedrigere ERD Amplitude im Alpha-Band bei den professionellen Athleten in M1 und PM (Percio et al., 2010). Dies steht in Einklang mit Studien der funktionellen Bildgebung (Haier et al., 1992, Krings et al., 2000). Die vorliegenden Ergebnisse zur Modulation der ERD Amplitude weisen gemeinsam mit den zitierten Studien darauf hin, dass motorische Expertise möglicherweise generell mit einer reduzierten und effizienteren motorkortikalen Aktivität einhergeht. Die vorliegende Arbeit liefert zudem erste Evidenz für die Annahme, dass bereits nach einer 10-minütigen Pause, in der frühen Konsolidierung, auf einem effizienteren motorkortikalen Aktivitätsniveau weiter gelernt wird.

Entgegen der Hypothese gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der ERD im Alpha- und Beta-Band. Es kam in der vorliegenden Arbeit nicht zu einer selektiven Zunahme der ERD Amplitude im Alpha-Band, sondern zu einer Abnahme in beiden Frequenzbändern. Die Hypothese setzte voraus, dass es im verwendeten Paradigma nach der Konsolidierung zu einem Automatisierungsprozess kommt. Möglicherweise ist die achtstellige Sequenz jedoch zu komplex oder eine Pause von 10 Minuten zwischen den Lernbedingungen *Wiederholung 1* und *Wiederholung 2* reicht nicht aus (Brashers-Krug et al., 1996, Press et al., 2005), um explizite motorische Kontrolle vollständig in einen automatisierten Modus zu überführen. In der Bedingung *Wiederholung 2* kommt es zwar zu einer schnelleren Reaktionszeit. Anhand der Verhaltensdaten sieht man jedoch auch, dass weiterhin gelernt wird. Von einer vollständig automatisierten Wiedergabe der Sequenz sind die Probanden möglicherweise noch entfernt. In einem einfacheren Paradigma, durch häufigere Übungsepisoden oder durch eine längere Konsolidierungspause könnte es möglicherweise schneller zu einem Automatisierungsprozess kommen. Das Paradigma könnte somit ein Grund dafür sein, dass die vorliegenden Ergebnisse nicht mit der Hypothese konform sind. In der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass, im Gegensatz zu den meisten Studien, die *frühe* Konsolidierung untersucht wurde. Die hier gezeigten Veränderungen der oszillatorischen Aktivität unterscheiden sich möglicherweise von der späten Konsolidierung nach mehreren Stunden. Es ist denkbar, dass die frühe Konsolidierung ein Übergangsstadium beschreibt, in dem Bewegungen teilweise noch im *Closed-Loop* und teilweise bereits im *Open-Loop* Modus ausgeführt werden. Die

Fragestellung wurde zudem von der modalitätsspezifischen Interaktion zwischen S1/M1 und anderen kortikalen Arealen im Alpha- und Beta-Band abgeleitet (Pollok et al., 2009). Möglicherweise unterscheiden sich lokale Oszillationen beschränkt auf S1/M1 bei motorischem Lernen von synchronisierter oszillatorischer Aktivität zwischen S1/M1 und anderen kortikalen oder subkortikalen Arealen. Die lokale Amplitudenabnahme beider Frequenzbänder in S1/M1 schließt eine frequenzspezifische Zunahme der funktionellen Interaktion zwischen S1/M1 und anderen Arealen im Alpha-Band nicht aus. Die in der vorliegenden Arbeit beobachtete lokale Abnahme der ERD Amplitude sowohl im Alpha- als auch im Beta-Band lässt sich mit den zuvor diskutierten aktuellen TMS Studien, der Exzitabilität und der neuronalen Effizienztheorie bei motorischem Lernen erklären (Muellbacher et al., 2001, Percio et al., 2010, Zhuang et al., 1997). Demnach scheint es in S1/M1 während der Akquisition eher zu einer gleichbleibenden oder zunehmenden und in der frühen Konsolidierung zu einer abnehmenden Aktivität und Exzitabilität zu kommen.

#### *Beginn ERD*

Die Auswertung des Beginns der ERD zeigte eine frequenzunabhängige *Hemisphäre x Bedingung* Interaktion. In der Kontrollbedingung unterschied sich der Beginn der ERD zwischen den Hemisphären nicht. In den Lernbedingungen *Wiederholung 1* und *Wiederholung 2* war der Beginn der ERD in der ipsilateralen Hemisphäre signifikant später als in der kontralateralen Hemisphäre. Die Berechnung der Korrelation zeigte zudem in beiden Lernbedingungen einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen dem Beginn der Beta-Band ERD in der ipsilateralen Hemisphäre und den Reaktionszeiten. Je später der Beginn der ERD im Beta-Band war, desto schneller war die Reaktionszeit eines Probanden.

Während der Kontrollbedingung scheinen beide Hemisphären gleichermaßen früh in die Vorbereitung und Ausführung der Fingerbewegung involviert zu sein. Erst in den Lernbedingungen kommt es zu einem zeitlichen Unterschied zwischen den Hemisphären. Der spätere Beginn der ERD in der ipsilateralen Hemisphäre in den Lernbedingungen könnte darauf hindeuten, dass es durch motorisches Lernen zu einer zeitlichen Optimierung der Aktivität im ipsilateralen S1/M1 kommt, welche durch eine kürzere Präparationszeit gekennzeichnet ist. Anhand der kleineren ERD Amplitude

wurde bereits diskutiert, dass es bei motorischem Lernen möglicherweise zu einer effizienteren neuronalen Aktivität in beiden Hemisphären kommt (Percio et al., 2010). Die Ergebnisse des ERD Beginns deuten darauf hin, dass es zu einer zeitlichen Effizienzsteigerung im Sinne einer geringeren und späteren Aktivität in der ipsilateralen Hemisphäre kommt. Möglicherweise kommt es auch zu einer verbesserten zeitlichen Koordination zwischen dem ipsilateralen und dem kontralateralen M1. In einer Studie beobachtete man, dass rTMS mit einer Frequenz von 1 Hz über dem ipsilateralen M1 motorisches Lernen paradoxerweise verbessert (Kobayashi et al., 2009). Man schloss daraus, dass die Inhibition des ipsilateralen M1 zu einer Disinhibition des kontralateralen M1 führt und es zu einer Fazilitation kam. Es wäre denkbar, dass es durch motorisches Lernen zu einer geringeren zeitlichen Überschneidung neuronaler Aktivität zwischen den Hemisphären kommt.

Die Berechnung der Korrelation zeigte, dass es in der Kontrollbedingung keinen Zusammenhang zwischen dem Beginn der ERD im Beta-Band und den Reaktionszeiten gab. Reaktionszeiten per se sind somit nicht mit einer Modulation des ERD Beginns assoziiert. In den Lernbedingungen zeigte die negative Korrelation zwischen dem Beginn der ERD im Beta-Band und den Reaktionszeiten, dass während des Lernens und Abrufens ein später Beginn der ERD in der ipsilateralen Hemisphäre mit einer kürzeren Reaktionszeit assoziiert ist. Da diese Korrelation interessanterweise nur in den Lernbedingungen zu finden war, kommt es scheinbar erst durch den motorischen Lernprozess zu dieser Korrelation. Da sich insbesondere das Beta-Band vorrangig der motorischen Steuerung zuordnen lässt (Salmelin et al., 1995), könnte es durch motorisches Lernen zu einer zeitlich optimierten Bewegungssteuerung gekommen sein. Interessanterweise findet diese Optimierung bereits in der Akquisitionsphase statt.

Im Alpha-Band konnten keine vergleichbaren Ergebnisse beobachtet werden.

#### **4.2.2 Ereigniskorrelierte Synchronisation**

##### *Amplitude ERS*

Durch die Auswertung der ERS können Veränderungen motorkortikaler Oszillationen bei motorischem Lernen nach der Bewegung beobachtet werden. Die Analyse der ERS Amplitude zeigte die höchste Amplitude in der Kontrollbedingung, gefolgt von der Bedingung *Wiederholung 1* und *Wiederholung 2*. Im Beta-Band konnte in der

kontralateralen Hemisphäre eine signifikant niedrigere Amplitude in der Bedingung *Wiederholung 2* gegenüber der Kontrollbedingung beobachtet werden. Die Bedingung *Wiederholung 1* unterschied sich nicht signifikant von der Kontrollbedingung oder der Bedingung *Wiederholung 2*. Im Alpha-Band gab es keine signifikanten Unterschiede.

Eine ERS im Beta-Band nach der Ausführung einer Bewegung, der Vorstellung einer Bewegung oder einer somatosensorischen Stimulation ist als *Beta Rebound* bekannt (Cassim et al., 2001, Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Mithilfe von TMS konnte gezeigt werden, dass die Phase der Beta-Band ERS mit einer verminderten Exzitabilität in M1 einhergeht (Chen et al., 1998). In einer EEG Studie konnte die ERS im Beta-Band sowohl bei aktiven, als auch bei passiven Bewegungen beobachtet werden. Eine Deafferenz führte bei passiven Bewegungen zu einem kompletten Verlust der ERS im Beta-Band (Cassim et al., 2001). Cassim und Kollegen schlossen daraus, dass die ERS im Beta-Band nach Bewegungsende nicht nur eine Beendigung, sondern eine durch somatosensorische Afferenzen induzierte Inhibition von M1 repräsentiert. Dementsprechend konnte während erhöhter kortikaler Aktivität, wie zum Beispiel bei einer kontinuierlichen motorischen Manipulation eines Würfels mit der rechten Hand, eine abgeschwächte ERS im Beta-Band und somit eine erhöhte Exzitabilität in M1 beobachtet werden (Pfurtscheller et al., 2002). In der vorliegenden Arbeit war die Amplitude der Beta-Band ERS in der Kontrollbedingung am höchsten und in der Bedingung *Wiederholung 2* kam es zu einer signifikanten Abnahme. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass es durch motorisches Lernen und insbesondere durch die Konsolidierung nach der Bedingung *Wiederholung 1* zu einer signifikanten Exzitabilitätszunahme in S1/M1 zumindest *nach* erfolgter Bewegung kommt. Eine Eigenschaft motorischen Lernens ist die Fähigkeit möglichst schnell zu entscheiden, ob eine überlernte Bewegung ausgeführt oder, wenn nötig, unterdrückt werden muss. Die Amplituden Abnahme der ERS im Beta-Band und die damit möglicherweise verbundene Exzitabilitätssteigerung könnte eine verminderte Inhibition von M1 durch somatosensorische Afferenzen (Cassim et al., 2001) nach erfolgter Bewegung repräsentieren. Nach der Konsolidierung werden einzelne Fingertipps möglicherweise eher wie eine zusammenhängende und kontinuierliche Bewegung (Pfurtscheller et al., 2002) ausgeführt. Eine kurze motorkortikale Inhibition durch sensorische Rückmeldung nach jedem Fingertipp würde die Bewegungsgeschwindigkeit wahrscheinlich deutlich mindern. Dies steht in Einklang dazu, dass überlernte Bewegungen eher in einem *Open-Loop* Modus (Schmidt & Lee, 2005) und somit möglicherweise antizipierend und

weniger reagierend als in einem *Closed-Loop* Modus (Adams, 1971) vor dem motorischen Lernen ausgeführt werden. Ein ähnliches Phänomen ist bei der Synchronisierung von Fingertipps mit einem Metronom bekannt (Dunlop, 1910). Hummel und Kollegen untersuchten mithilfe von EEG und TMS Probanden, die auf einen bestimmten Reiz hin eine überlernte Bewegung entweder ausführen oder unterdrücken mussten (Hummel et al., 2002). Bei der Unterdrückung der Bewegung kam es zu einer signifikanten Reduktion der MEPs und zu einer signifikanten Zunahme der ERS im Alpha-Band. Die Ausführung der Bewegung führte hingegen zu einer Zunahme der MEPs und einer Abnahme der ERS im Alpha-Band. Die zitierten Studien (Cassim et al., 2001, Chen et al., 1998, Pfurtscheller et al., 2002, Schmidt & Lee, 2005) deuten darauf hin, dass die von uns gemessene Abnahme der ERS Amplitude im Beta-Band auf eine reduzierte somatosensorische Inhibition von S1/M1 nach Bewegungsende durch motorisches Lernen darstellen könnte, um Einzelbewegungen als eine zusammenhängende Bewegung in einem *Open-Loop* Modus auszuführen.

#### **4.2.3 Zusammenhang zwischen ERD/ERS Befunden**

Der Zusammenhang der Ergebnisse der ERD und ERS nach der frühen Konsolidierung lässt verschiedene Interpretationen zu: Eine Erklärung wäre, dass durch die schwächere ERD Amplitude vor der Bewegung eine geringere Inhibition nach der Bewegung notwendig wird. Unter der Annahme, dass durch motorisches Lernen Bewegungen eher als eine zusammenhängende Bewegung in einem *Open-Loop* Modus ausgeführt werden, wäre eine weitere Erklärung denkbar: Die schwächere ERS Amplitude im Beta-Band nach der Bewegung reflektiert eine geringere sensorische Inhibition von M1, da die Einzelbewegungen eher als eine Gesamtbewegung ausgeführt werden und folglich nicht nach jeder Einzelbewegung eine afferente und refferente Rückmeldung notwendig ist. Die Abnahme der ERD Amplitude im Alpha- und Beta-Band deutet auf eine effizientere neuronale Verarbeitung hin, die möglicherweise durch die verminderte Inhibition *nach* jeder Bewegung vermittelt wird.

#### **4.3 Schlussfolgerung und Ausblick**

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass motorisches Lernen mit einer Modulation neuromagnetischer Oszillationen im Alpha- und Beta-Band in S1/M1 einhergeht. Die

Ergebnisse tragen dazu bei die unterschiedlichen neuronalen Aktivitätsmuster in S1/M1 in der Akquisition und nach der Konsolidierung motorischer Fertigkeiten (Censor & Cohen, 2011, Luft & Buitrago, 2005) besser zu verstehen. Insbesondere über die frühe Konsolidierung ist wenig bekannt. Dadurch, dass im verwendeten Paradigma eine Pause von nur 10 Minuten nach der Akquisition gewählt wurde liefert die vorliegende Arbeit erste Evidenz für die Annahme, dass bereits in der frühen Konsolidierung auf einem effizienteren motorkortikalen Aktivitätsniveau gelernt wird.

Zusammenfassend können durch die Auswertung der ERD und ERS Veränderungen motorkortikaler Oszillationen bei motorischem Lernen sowohl vor als auch nach der Bewegungsausführung beobachtet werden. Die vorliegende Arbeit ergänzt somit, durch die hohe zeitliche Auflösung der verwendeten Methode, vorhandene Studien, die motorisches Lernen mithilfe von TMS, fMRT und PET untersucht haben (Censor & Cohen, 2011, Halsband & Lange, 2006, Hikosaka et al., 1996, Muellbacher et al., 2001, Robertson et al., 2005, van Mier et al., 1998). Die Auswertung der ERD/ERS Amplitude in der Bedingung *Wiederholung 1* zeigt, dass es während der Akquisition einer Bewegungssequenz zu keiner signifikanten Veränderung der neuronalen Aktivität kommt. Da die ERD als neurophysiologisches Korrelat aktivierter kortikaler Areale angesehen werden kann und möglicherweise eine erhöhte Exzitabilität widerspiegelt, steht die unveränderte Amplitude in Einklang mit der Tatsache, dass die Akquisition einer Bewegung eine explizite Bewegungskontrolle (Censor & Cohen, 2011) in einem *Closed-Loop* Modus und somit eine gleichbleibend starke sensomotorisch reafferente Verarbeitung erfordert.

Nach der Konsolidierung sinkt in der Bedingung *Wiederholung 2* die Amplitude der ERD im Alpha- und Beta-Band und die Amplitude der ERS im Beta-Band in der kontralateralen Hemisphäre signifikant ab. Die Abnahme der ERD Amplitude im Alpha- und Beta-Band deutet darauf hin, dass es nach der Konsolidierung zu einer geringeren Exzitabilität bei schnelleren Reaktionszeiten und somit effizienteren neuronalen Aktivität kommt (Muellbacher et al., 2001, Percio et al., 2010, Zhuang et al., 1997). Im Gegensatz zur expliziten Bewegungskontrolle in der Akquisition werden möglicherweise weniger Reafferenzen zugunsten einer automatisierten Kontrolle verarbeitet. Die Ergebnisse des ERD Beginns im Alpha- und Beta-Band zeigen zudem, dass in der ipsilateralen Hemisphäre mit einer kürzeren Präparationszeit schnellere Reaktionszeiten gewährleistet werden können und es somit auch auf der zeitlichen

Ebene zu einer neuronalen Effizienzsteigerung kommt. Interessanterweise beginnt diese zeitliche Optimierung der Bewegungssteuerung bereits in der Akquisitionsphase. Eine denkbare Interpretation der abgeschwächten ERS Amplitude im Beta-Band in der kontralateralen Hemisphäre wäre, dass es nach der frühen Konsolidierung zu einer reduzierten Inhibition nach der Bewegungsausführung kommt um flüssigere und schnellere Bewegungsabläufe zu ermöglichen (Cassim et al., 2001, Muellbacher et al., 2001, Pfurtscheller et al., 2002). Die Fingertipps werden möglicherweise weniger als *einzelne* Reaktion gesteuert, sondern als eine kontinuierliche und zusammenhängende Bewegung (Pfurtscheller et al., 2002) ausgeführt. Entgegen der Hypothese konnte jedoch auf lokaler Ebene in S1/M1 weder dem Alpha-Band eine automatisierte motorische Kontrolle, noch dem Beta-Band eine vorrangig explizite motorische Kontrolle zugeschrieben werden.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass auf motorkortikaler Ebene bereits in einer frühen Phase der Konsolidierung schnellere Bewegungen in einer kürzeren Präparationszeit effizienter und möglicherweise als eine zusammenhängende Gesamtbewegung in einem *Open-Loop* Modus mit einer verminderten sensorischen Bewegungsbeendigung nach jeder Einzelbewegung ausgeführt werden.

Die Ergebnisse über lokale Modulationen oszillatorischer Aktivität in S1/M1 sind eine hervorragende Grundlage um in zukünftigen Studien Interaktionen neuronaler Netzwerke bei motorischem Lernen zu untersuchen. Da eine funktionelle Konnektivität von M1 mit anderen Kortexarealen bekannt ist (Koch et al., 2007), könnte die lokale funktionelle Reorganisation in S1/M1 zudem in Zusammenhang zur globalen Umverteilung neuronaler Aktivität bei motorischem Lernen stehen (Shadmehr & Holcomb, 1997). Wie in der Einleitung erklärt, konnte in fMRT, PET und TMS Studien gezeigt werden, dass unterschiedliche Gehirnareale während Akquisition und nach der Konsolidierung aktiv sind (Hikosaka et al., 1995, Sakai et al., 1998, Shadmehr & Holcomb, 1997). Somit scheinen unterschiedliche neuronale Netzwerke vor und nach der Konsolidierung zu existieren. Es ist bekannt, dass verschiedene Neuronenpopulationen durch Synchronisation oszillatorischer Aktivität miteinander kommunizieren. Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen bieten zukünftige MEG Studien die Möglichkeit, mit S1/M1 kohärente Areale zu identifizieren und somit Netzwerke, die während der Akquisition und insbesondere nach der frühen Konsolidierung aktiv sind, im Kontext lokaler Aktivierungsveränderungen in einer

hohen zeitlichen Auflösung zu untersuchen. Interessante Fragestellungen, basierend auf den vorliegenden Ergebnissen, wären:

Lässt sich die gleichbleibende Amplitude der ERD/ERS von S1/M1 in der Akquisition mit der Bahnung anderer in den Lernprozess involvierten kortikalen Arealen erklären? Falls dies so wäre, welche Areale sind dies und kann eine Zunahme der funktionellen Interaktion in einem spezifischen Frequenzband zwischen S1/M1 und einem anderen kortikalen oder subkortikalen Areal nachgewiesen werden?

Ist die Abnahme der ERD/ERS Amplitude von S1/M1 lediglich mit einer Effizienzsteigerung von S1/M1 zu erklären oder übernehmen zusätzlich andere Areale nach der Konsolidierung einen Anteil der motorischen Kontrolle von S1/M1? Wie unterscheidet sich die frühe Konsolidierung von der späten Konsolidierung?

## 5. Literaturverzeichnis

- Adams JA (1971): A closed-loop theory of motor learning. *J Mot Behav* 3(2):111-149.
- Adams JA, Gopher D, Lintern G (1977): Effects of visual and proprioceptive feedback on motor learning. *J Mot Behav* 9:11-22.
- Albert NB, Robertson EM, Miall RC (2009): The Resting Human Brain and Motor Learning. *Curr Biol* 19(12):1023-1027.
- Andres FG, Gerloff C (1999): Coherence of sequential movements and motor learning. *J Clin Neurophysiol* 16(6):520-527.
- Baker SN (2007): Oscillatory interactions between sensorimotor cortex and the periphery. *Curr Opin Neurobiol* 17(6):649-655.
- Baraduc P, Lang N, Rothwell JC, Wolpert DM (2004): Consolidation of dynamic motor learning is not disrupted by rTMS of primary motor cortex. *Curr Biol* 14(3):252-256.
- Bernstein NA (1967): The co-ordination and regulation of movements. Oxford: Pergamon Press.
- Bock O, Thomas M, Grigorova V (2005): The effect of rest breaks on human sensorimotor adaptation. *Exp Brain Res* 163(2):258-260.
- Brashers-Krug T, Shadmehr R, Bizzi E (1996): Consolidation in human motor memory. *Nature* 382(6588):252-255.
- Buitrago MM, Ringer T, Schulz JB, Dichgans J, Luft AR (2004): Characterization of motor skill and instrumental learning time scales in a skilled reaching task in rat. *Behav Brain Res* 155(2):249-256.
- Cassim F, Monaca C, Szurhaj W, Bourriez JL, Defebvre L, Derambure P, et al. (2001): Does post-movement beta synchronization reflect an idling motor cortex? *Neuroreport* 12(17):3859-3863.
- Censor N, Cohen LG (2011): Using repetitive transcranial magnetic stimulation to study the underlying neural mechanisms of human motor learning and memory. *J Physiol* 589:21-28.
- Chen R, Yaseen Z, Cohen LG, Hallett M (1998): Time course of corticospinal excitability in reaction time and self-paced movements. *Ann Neurol* 44(3):317-325.

- Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG (1998): Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 79(2):1117-1123.
- Cohen DA, Pascual-Leone A, Press DZ, Robertson EM (2005): Off-line learning of motor skill memory: A double dissociation of goal and movement. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 (50):18237-18241
- Cooper NR, Croft RJ, Dominey SJ, Burgess AP, Gruzelier JH (2003): Paradox lost? Exploring the role of alpha oscillations during externally vs. internally directed attention and the implications for idling and inhibition hypotheses. *Int J Psychophysiol* 47(1):65-74.
- Donoghue JP (1995): Plasticity of adult sensorimotor representations. *Curr Opin Neurobiol* 5(6):749-754.
- Donovan JJ, Radosevich DJ (1999): A meta-analytic review of the distribution of practice effect: Now you see it, now you don't. *J Appl Psychol* 84(5):795-805.
- Dunlop K (1910): Reaction on rhythmic stimuli, with attempt to synchronize. *Psychol Rev* 17:399-416.
- Engel AK, Fries P (2010): Beta-band oscillations--signalling the status quo? *Curr Opin Neurobiol* 20(2):156-165.
- Fischer S, Hallschmid M, Elsner AL, Born J (2002): Sleep forms memory for finger skills. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(18):11987-11991.
- Gerloff C, Corwell B, Chen R, Hallett M, Cohen LG (1998): The role of the human motor cortex in the control of complex and simple finger movement sequences. *Brain* 121:1695-1709.
- Grafton ST, Woods RP, Tyszka M (1993): Functional imaging of procedural motor learning: Relating cerebral blood flow with individual subject performance. *Hum Brain Mapp* 1(3):221-234.
- 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(49):13413-13419.
- Haier RJ, Siegel BV, Jr., MacLachlan A, Soderling E, Lottenberg S, Buchsbaum MS (1992): Regional glucose metabolic changes after learning a complex visuospatial/motor task: a positron emission tomographic study. *Brain Res* 570(1-2):134-143.

- Halsband U, Lange RK (2006): Motor learning in man: a review of functional and clinical studies. *J Physiol Paris* 99(4-6):414-424.
- Hamalainen M, Hari R, Ilmoniemi RJ, Knuutila J, Lounasmaa OV (1993): Magnetoencephalography - Theory, Instrumentation, and Applications to Noninvasive Studies of the Working Human Brain. *Rev Mod Phys* 65(2):413-497.
- Hess G, Donoghue JP (1996): Long-term potentiation and long-term depression of horizontal connections in rat motor cortex. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 56(1):397-405.
- Hikosaka O, Rand MK, Miyachi S, Miyashita K (1995): Learning of sequential movements in the monkey: process of learning and retention of memory. *J Neurophysiol* 74(4):1652-1661.
- Hikosaka O, Sakai K, Miyauchi S, Takino R, Sasaki Y, Putz B (1996): Activation of human presupplementary motor area in learning of sequential procedures: a functional MRI study. *J Neurophysiol* 76(1):617-621.
- Hummel F, Andres F, Altenmuller E, Dichgans J, Gerloff C (2002): Inhibitory control of acquired motor programmes in the human brain. *Brain* 125:404-420.
- Iriki A, Pavlides C, Keller A, Asanuma H (1989): Long-term potentiation in the motor cortex. *Science* 245(4924):1385-1387.
- Jancke L, Peters M, Schlaug G, Posse S, Steinmetz H, Muller-Gartner H (1998): Differential magnetic resonance signal change in human sensorimotor cortex to finger movements of different rate of the dominant and subdominant hand. *Brain Res Cogn Brain Res* 6(4):279-284.
- Jensen O, Gelfand J, Kounios J, Lisman JE (2002): Oscillations in the Alpha Band (9-12 Hz) Increase with Memory Load during Retention in a Short-term Memory Task. *Cereb Cortex* 12(8):877-882.
- Josephson BD (1962): Possible New Effects in Superconductive Tunnelling. *Phys Lett* 1(7):251-253.
- 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(6545):155-158.
- Kawashima R, Roland PE, O'Sullivan BT (1994): Fields in human motor areas involved in preparation for reaching, actual reaching, and visuomotor learning: a positron emission tomography study. *J Neurosci* 14(6):3462-3474.

- Keele SW (1968): Movement Control in Skilled Motor Performance. *Psychol Bull* 70:387-403.
- Klimesch W, Schimke H, Pfurtscheller G (1993): Alpha frequency, cognitive load and memory performance. *Brain Topogr* 5(3):241-251.
- Kobayashi M, Theoret H, Pascual-Leone A (2009): Suppression of ipsilateral motor cortex facilitates motor skill learning. *Eur J Neurosci* 29(4):833-836.
- Koch G, Fernandez Del Olmo M, Cheeran B, Ruge D, Schippling S, Caltagirone C, et al. (2007): Focal stimulation of the posterior parietal cortex increases the excitability of the ipsilateral motor cortex. *J Neurosci* 27(25):6815-6822.
- 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(9):1206-1213.
- Krings T, Topper R, Foltys H, Erberich S, Sparing R, Willmes K, et al. (2000): Cortical activation patterns during complex motor tasks in piano players and control subjects. A functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 278(3):189-193.
- Luft AR, Buitrago MM (2005): Stages of motor skill learning. *Mol Neurobiol* 32(3):205-216.
- Luft AR, Buitrago MM, Ringer T, Dichgans J, Schulz JB (2004): Motor skill learning depends on protein synthesis in motor cortex after training. *J Neurosci* 24(29):6515-6520.
- Mackay S, Morgan P, Datta V, Chang A, Darzi A (2002): Practice distribution in procedural skills training: a randomized controlled trial. *Surg Endosc* 16(6):957-961.
- Maquet P (2001): The role of sleep in learning and memory. *Science* 294(5544):1048-1052.
- Miall RC, Robertson Edwin M (2006): Functional Imaging: Is the Resting Brain Resting? *Curr Biol* 16(23):R998-R1000.
- Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Cohen L, Hallett M (2001): Role of the human motor cortex in rapid motor learning. *Exp Brain Res* 136(4):431-438.
- Muellbacher W, Ziemann U, Wissel J, Dang N, Kofler M, Facchini S, et al. (2002): Early consolidation in human primary motor cortex. *Nature* 415(6872):640-644.
- Mulholland T (1995): Human EEG, behavioral stillness and biofeedback. *Int J Psychophysiol* 19(3):263-279.

- Neuper C, Pfurtscheller G (2001): Evidence for distinct beta resonance frequencies in human EEG related to specific sensorimotor cortical areas. *Clin Neurophysiol* 112(11):2084-2097.
- Nissen MJ, Bullemer P (1987): Attentional Requirements of Learning - Evidence from Performance-Measures. *Cognit Psychol* 19(1):1-32.
- Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, Liebetanz D, Exner C, Paulus W, et al. (2003): Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci* 15(4):619-626.
- Oldfield RC (1971): The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9(1):97-113.
- Orban P, Peigneux P, Lungu O, Albouy G, Breton E, Laberrenne F, et al. (2010): The multifaceted nature of the relationship between performance and brain activity in motor sequence learning. *Neuroimage* 49(1):694-702.
- Pascual-Leone A, Bartres-Faz D, Keenan JP (1999): Transcranial magnetic stimulation: studying the brain-behaviour relationship by induction of 'virtual lesions'. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354(1387):1229-1238.
- Percio CD, Infarinato F, Iacoboni M, Marzano N, Soricelli A, Aschieri P, et al. (2010): Movement-related desynchronization of alpha rhythms is lower in athletes than non-athletes: A high-resolution EEG study. *Clin Neurophysiol* 121(4):482-491.
- Pfurtscheller G (1992): Event-related synchronization (ERS): an electrophysiological correlate of cortical areas at rest. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 83(1):62-69.
- Pfurtscheller G (2001): Functional brain imaging based on ERD/ERS. *Vision Res* 41(10-11):1257-1260.
- Pfurtscheller G, Aranibar A (1977): Event-related cortical desynchronization detected by power measurements of scalp EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 42(6):817-826.
- Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH (1999): Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol* 110(11):1842-1857.
- Pfurtscheller G, Woertz M, Muller G, Wriessnegger S, Pfurtscheller K (2002): Contrasting behavior of beta event-related synchronization and somatosensory evoked potential after median nerve stimulation during finger manipulation in man. *Neurosci Lett* 323(2):113-116.

- Pollok B, Krause V, Butz M, Schnitzler A (2009): Modality specific functional interaction in sensorimotor synchronization. *Hum Brain Mapp* 30(6):1783-1790.
- Press DZ, Casement MD, Pascual-Leone A, Robertson EM (2005): The time course of off-line motor sequence learning. *Brain Res Cogn Brain Res* 25(1):375-378.
- Proteau L, Marteniuk RG, Girouard Y, Dugas C (1987): On the type of information used to control and learn an aiming movement after moderate and extensive training. *Hum Mov Sci* 6(2):181-199.
- Richardson AG, Overduin SA, Valero-Cabre A, Padoa-Schioppa C, Pascual-Leone A, Bizzi E, et al. (2006): Disruption of primary motor cortex before learning impairs memory of movement dynamics. *J Neurosci* 26(48):12466-12470.
- Rioult-Pedotti MS, Friedman D, Hess G, Donoghue JP (1998): Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. *Nat Neurosci* 1(3):230-234.
- Robertson EM (2007): The serial reaction time task: implicit motor skill learning? *J Neurosci* 27(38):10073-10075.
- Robertson EM, Pascual-Leone A, Press DZ (2004): Awareness modifies the skill-learning benefits of sleep. *Curr Biol* 14(3):208-212.
- Robertson EM, Press DZ, Pascual-Leone A (2005): Off-line learning and the primary motor cortex. *J Neurosci* 25(27):6372-6378.
- Rothwell JC, Traub MM, Day BL, Obeso JA, Thomas PK, Marsden CD (1982): Manual motor performance in a deafferented man. *Brain* 105(3):515-542.
- Sakai K, Hikosaka O, Miyauchi S, Takino R, Sasaki Y, Putz B (1998): Transition of brain activation from frontal to parietal areas in visuomotor sequence learning. *J Neurosci* 18(5):1827-1840.
- Sakamoto T, Arissian K, Asanuma H (1989): Functional role of the sensory cortex in learning motor skills in cats. *Brain Res* 503(2):258-264.
- Salenius S, Schnitzler A, Salmelin R, Jousmaki V, Hari R (1997): Modulation of human cortical rolandic rhythms during natural sensorimotor tasks. *Neuroimage* 5(3):221-228.
- Salmelin R, Hamalainen M, Kajola M, Hari R (1995): Functional segregation of movement-related rhythmic activity in the human brain. *Neuroimage* 2(4):237-243.
- Sanes JN, Donoghue JP (2000): Plasticity and primary motor cortex. *Annu Rev Neurosci* 23:393-415.

- Schmidt R, White J (1972): Evidence for an error detection mechanism in motor skills: A test of Adams closed-loop theory. *J Mot Behav* 4:143-153.
- Schmidt R, Lee T (2005): *Motor control and learning: A behavioral emphasis*. 4th ed. ed. Champaign: Human Kinetics.
- Schmidt R, Thews G, Lang F (1985): *Motorische Systeme. Physiologie des Menschen*.
- Schnitzler A, Gross J (2004): Magnetenzephalographie (MEG). In: Walter H: *Funktionelle Bildgebung in der Psychiatrie und Psychotherapie*: Schattauer Verlag; p. 151-161.
- Schnitzler A, Gross J (2005): Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nat Rev Neurosci* 6(4):285-296.
- Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K (2009): *Prometheus*. 2. Auflage ed. Stuttgart: Thieme.
- Shadmehr R, Holcomb HH (1997): Neural correlates of motor memory consolidation. *Science* 277(5327):821-825.
- Stancak A, Jr., Pfurtscheller G (1996): The effects of handedness and type of movement on the contralateral preponderance of mu-rhythm desynchronisation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 99(2):174-182.
- Toma K, Mima T, Matsuoka T, Gerloff C, Ohnishi T, Koshy B, et al. (2002): Movement rate effect on activation and functional coupling of motor cortical areas. *J Neurophysiol* 88(6):3377-3385.
- Turner RS, Desmurget M, Grethe J, Crutcher MD, Grafton ST (2003): Motor subcircuits mediating the control of movement extent and speed. *J Neurophysiol* 90(6):3958-3966.
- van Mier H, Tempel LW, Perlmutter JS, Raichle ME, Petersen SE (1998): Changes in brain activity during motor learning measured with PET: effects of hand of performance and practice. *J Neurophysiol* 80(4):2177-2199.
- 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(4):532-539.
- Zhuang P, Toro C, Grafman J, Manganotti P, Leocani L, Hallett M (1997): Event-related desynchronization (ERD) in the alpha frequency during development of implicit and explicit learning. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 102(4):374-381.

---

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen Dank gegenüber den Personen aussprechen, ohne deren vielfältige Unterstützung die vorliegende Arbeit nicht realisierbar gewesen wäre.

Zunächst möchte ich Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler für seine engagierte und freundliche Unterstützung und für die Möglichkeit, dass ich auf dem hochinteressanten Feld der klinischen Neurowissenschaften wissenschaftlich tätig sein konnte, danken.

Ein großer Dank gilt meiner Doktormutter, PD Dr. phil. Bettina Pollok, für die hervorragende und auch in zeitintensiven Phasen unermüdliche Betreuung, angefangen von der Versuchsplanung, Durchführung und Datenauswertung bis hin zu den konstruktiven Vorschlägen beim Verfassen der Dissertation. Ihre stets hilfsbereite und freundliche Art hat mich auch in schwierigen Abschnitten meiner Promotion immer motiviert und maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ich danke meinen Eltern, Karin und Martin Latz, die sich seit Kindertagen für mich einsetzen und mich in meinem Lebensweg immer bestärkt und auf jede erdenkliche Weise gefördert haben.

Ich möchte mich bei meinen Freunden und insbesondere bei meiner Freundin, Barbara Knezic, dafür bedanken, dass sie mich während der spannenden Zeit der Promotion stets seelisch unterstützt und aufgebaut haben.

Dr. rer. nat. Markus Butz und Dr. rer. nat. Holger Krause danke ich für die tatkräftige und oftmals unterhaltsame Unterstützung bei der Durchführung der MEG Messungen.

Bei Dr. rer. nat. Maren Blicke, Dr. rer. nat. Vanessa Krause, Dr. rer. nat. Claudia Wach und Dr. rer. nat. Katja Biermann-Ruben bedanke ich mich für Ihre wertvollen Ratschläge. Sie hatten stets ein offenes Ohr für Probleme und Fragen, die während der Promotion entstanden sind.

Ich danke allen Kolleginnen und Kollegen aus dem Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie für die aufgeschlossene und angenehme Zusammenarbeit.

Abschließend geht ein ganz herzlicher Dank an die Personen, die sich für die vorliegende Arbeit als Probanden zur Verfügung gestellt haben und somit die vorliegende Arbeit erst ermöglicht haben.

---

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

07.09.2014, David Latz