

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

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Alfons Schnitzler

Der Effekt transkranieller Wechselstromstimulation (tACS) über dem linken
primären motorischen Cortex (M1) auf motorisches Lernen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Anna Meier

2017

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

gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Referent/in: Prof. Dr. phil. Bettina Pollok

Korreferent/in: Prof. Dr. med. Rüdiger J. Seitz

Meinen Eltern

und

meinem Mann

Für Eure bedingungslose Unterstützung und Liebe

zu jeder Tages- und Nachtzeit

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Krause, V., Meier, A., Dinkelbach, L., & Pollok, B. (2016). Beta- Band Transcranial Alternating (tACS) and Direct Current Stimulation (tDCS) Applied After Initial Learning Facilitate Retrieval of a Motor Sequence. *Front Behav Neurosci*, 10, 4.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht den Effekt transkranieller Wechselstromstimulation (tACS) über dem linken primären motorischen Cortex (M1) auf implizites motorisches Lernen. Motorisches Lernen ist relevant für zahlreiche Alltagsaktivitäten und beruht auf der Fähigkeit, motorische Abläufe zu erlernen, schnell zu optimieren und schließlich zu konsolidieren, d.h. ein motorisches Gedächtnis zu bilden. Die Konsolidierung eines motorischen Programms ist charakterisiert (i) durch eine geringere Störanfälligkeit gegenüber interferierenden Aufgaben und (ii) durch eine passive Verbesserung der motorischen Lernleistung nach dem Training. Für das Erlernen und die Konsolidierung motorischer Sequenzen ist der M1 relevant. Hier zeigt sich vor allem in der frühen Phase der Konsolidierung, während der ersten 30 Minuten nach dem Lernen, eine funktionelle Reorganisation, die auch als synaptische Plastizität bezeichnet wird. Synchronisierte oszillatorische Aktivität vor allem im Alpha- (8-12 Hz) und Beta- (13-30 Hz) Frequenzbereich nimmt eine Schlüsselrolle für die Bewegungssteuerung ein. Allerdings ist die genaue Bedeutung dieser Frequenzen für motorisches Lernen und motorische Gedächtniskonsolidierung bisher nicht vollständig geklärt. Die in der vorliegenden Studie verwendete transkranielle Wechselstromstimulation (englisch: *transcranial alternating current stimulation*; tACS) über dem linken M1 ermöglicht eine vorübergehende frequenzspezifische, nicht-invasive Modulation motor-kortikaler Oszillationen. Die serielle Reaktionszeitaufgabe (englisch: *serial reaction time task*; SRTT) stellt für die Untersuchung des impliziten motorischen Sequenzlernens ein etabliertes Maß dar. In der vorliegenden Studie erlernten insgesamt 36 rechtshändige Probanden die SRTT mit der rechten Hand. Die tACS wurde nach dem Erlernen der SRTT für 10 Minuten mit entweder 10 Hz oder 20 Hz über dem linken M1 appliziert. Eine Scheinstimulation diente als Kontrollbedingung. Die Analyse zeigte signifikant schnellere Reaktionszeiten sowohl nach der 10 als auch nach der 20 Hz tACS. Dieser Effekt war nach der 20 Hz tACS stärker. Die Daten der vorliegenden Arbeit weisen darauf hin, (i) dass motor-kortikale Oszillationen im Beta-Frequenzband relevant für die frühe Konsolidierung einer neu erlernten motorischen Sequenz sind und (ii) die tACS eine geeignete Methode darstellt, um motor-kortikale Konsolidierungsprozesse zu fördern.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Motorisches Lernen	1
1.2 Motorisches Sequenzlernen	4
1.3 Die Bedeutung des M1 für motorisches Lernen	4
1.4 Neuronale Oszillationen	6
1.5 Nicht-invasive Hirnstimulation	7
1.5.1 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)	7
1.5.2 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)	8
1.5.3 Transkranielle Wechselstromstimulation (tACS)	8
1.6 Fragestellung	10
2. Methoden	11
2.1 Probanden	11
2.2 Experiment	12
2.2.1 Serielle Reaktionszeitaufgabe (SRTT)	12
2.2.2 Anatomische Lokalisation des Stimulationsgebietes	13
2.2.3 Stimulation mittels tACS	13
2.2.4 Versuchsaufbau	15
2.2.5 Auswertung und Statistik	16
3. Ergebnisse	18
3.1 Normalverteilung	18
3.2 Motorisches Lernen	18
3.3 Effekte der tACS auf die frühe Konsolidierung	19
3.4 Auswertung des Fragebogens	20
3.4.1 subjektive Empfindungen	20
3.4.2 Einschätzung der Frequenz	21
3.4.3 Erkennen der Sequenz	21
4. Diskussion	22
4.1 Bedeutung des M1 für motorisches Sequenzlernen	22
4.1.1 Die Rolle des M1 für die frühe Konsolidierung	22
4.2 Effekte der tACS auf die frühe Konsolidierung	23
4.2.1 Neurophysiologische zentrale Effekte der tACS auf Oszillationen	24
4.2.2 Frequenzabhängigkeit der tACS-Effekte	24
4.2.3 Limitationen	27
4.3 Schlussfolgerung und Ausblick	28
5. Literaturverzeichnis	30

1. Einleitung

1.1 Motorisches Lernen

Eine Vielzahl unserer Alltagsaktivitäten beruht auf motorischen Fähigkeiten, die wir durch Lernprozesse erwerben und verbessern können. Der Begriff motorisches Lernen umfasst eine Reihe von Prozessen, die das Ziel haben, sich eine Bewegung mit den dafür typischen zeitlichen und räumlichen Mustern anzueignen (Schmidt et al., 1985). Als Weiterentwicklung dieser Definition beschrieben Shadmehr und Brashers-Krug (1997) motorisches Lernen als den Erwerb von Informationen über Bewegungen. Das schließt die Entscheidung mit ein, welche Bewegung zu welchem Zeitpunkt und auf welche Weise erzeugt werden soll. Motorisches Lernen resultiert letztlich in der Bildung eines motorischen Gedächtnisses (Shadmehr & Brashers-Krug, 1997). Durch Übung kommt es zu einer Verfestigung der Bewegungsabläufe, die in einer dauerhaften Verhaltensänderung mündet (Halsband & Lange, 2006, Reis et al., 2008, Halsband, 2014). Dadurch wird die Ausführung der Bewegungsabläufe automatisiert und somit erleichtert.

Man unterscheidet mit dem expliziten und dem impliziten Lernen zwei Formen des Lernens. Das explizite Lernen basiert auf bewusst abrufbaren Informationen von zuvor erlernten Gedächtnisinhalten, während implizites Lernen definiert ist als eine unbewusste Form des Lernens (Muellbacher et al., 2002, Katak et al., 2012). Motorisches Lernen kann in drei Phasen eingeteilt werden, die mit Aktivierungen in unterschiedlichen Hirn-Arealen assoziiert sind (Karni et al., 1995, Karni et al., 1998, Hikosaka et al., 2002, Shadmehr et al., 2008, Doyon et al., 2009, Halsband, 2014). Auf die jeweils beteiligten kortikalen Strukturen wird in Kapitel 1.3 ausführlicher eingegangen.

In der frühen Phase, dem initialen Lernen, ist die Ausführung einer motorischen Aufgabe durch eine schnelle Leistungssteigerung charakterisiert, allerdings auch durch eine hohe Variabilität der Bewegungskontrolle und der Erfordernis einer starken visuellen Kontrolle. Die erlernten Bewegungen sind zudem störanfällig gegenüber interferierenden Reizen. Diese Störanfälligkeit weicht dann einer wachsenden Sicherheit, sobald einige Übungsdurchgänge durchgeführt wurden. Die motorische Aufgabe wird zunehmend schneller und präziser ausgeführt (Halsband, 2014).

In der anschließenden Phase, dem intermediären Stadium, verliert die Bedeutung der sensorischen Rückmeldung durch die zunehmende Übung an Bedeutung. Die erlernten Bewegungen werden als sensomotorisch gekoppelte Inhalte in der Ausführung verfestigt. Es

sind weitere Trainingseffekte wie eine weitere Leistungssteigerung im Bereich von Geschwindigkeit und Präzision sichtbar. Außerdem nimmt die Aktivität in den Gehirnregionen zunehmend ab, die für sensorische Aufmerksamkeit zuständig sind, während motorisch-assoziierte Hirnregionen, wie der primäre motorische Cortex (M1), durch die steigende Ausführungsgeschwindigkeit aktiver werden (Reis et al., 2008, Halsband, 2014).

In der dritten Phase, der Konsolidierungsphase, wird die neu erlernte motorische Aufgabe umgewandelt in eine robuste, anhaltende Gedächtnisleistung, die die erlernte sensomotorische Kopplung fest gespeichert hat und keine sensorische Detailkontrolle benötigt. Die Gedächtnisleistung ist weniger störanfällig gegenüber interferierenden Aufgaben. Zudem kommt es zu einer weiteren Verbesserung der Bewegungsausführung ohne weitere Übung (Robertson et al., 2004, Robertson, 2007, Reis et al., 2008, Halsband, 2014). Der M1 nimmt eine wichtige Rolle für den Erwerb des motorischen Lernens ein und ist auch für die frühe Konsolidierung der Bewegung bereits 30 Minuten nach Ende des Trainings relevant (Robertson et al., 2005). Studien zum zeitlichen Verlauf der Konsolidierung einer motorischen Aufgabe deuten darauf hin, dass ein kritisches Zeitfenster besteht, in dem die erlernten Inhalte stabilisiert werden (Nemeth & Janacek, 2011). Dieses Zeitfenster ist abhängig von der Aufgabenstellung und variiert zwischen einer (Robertson et al., 2005) und fünf Stunden (Shadmehr & Brashers-Krug, 1997, Shadmehr & Holcomb, 1997). Während dieses Zeitfensters ist die neu erlernte Aufgabe noch störanfällig gegenüber externen interferierenden Reizen. Dies konnte in Studien mittels repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) gezeigt werden (Muellbacher et al., 2002, Robertson et al., 2005, Krakauer & Shadmehr, 2006, Song 2009). Dabei wurde die rTMS über dem M1 mit einer Frequenz von 1 Hz unter anderem in der Konsolidierungsphase direkt nach dem Erlernen einer motorischen Aufgabe appliziert. Die rTMS in dieser Frequenz führte zu einer temporären Abnahme der kortikalen Exzitabilität des stimulierten Hirnareals, die von Pascual-Leone und Kollegen als *virtuelle Läsion* bezeichnet worden ist (Pascual-Leone et al., 1999). Es zeigte sich in diesen Studien ein interferierender Effekt auf die Bewegungsausführung, der jedoch nur auftrat, wenn die 1 Hz rTMS innerhalb der Konsolidierungsphase angewendet wurde, die Applikation zu einem späteren Zeitpunkt zeigte keinen Effekt (Robertson et al., 2005). Diese Daten unterstreichen die Bedeutung des M1 für die Konsolidierungsphase. Neben solchen virtuellen Läsionen können auch andere Aufgaben einen störenden Einfluss auf die Konsolidierung neu erlernter motorischer Inhalte nehmen. So konnte in einer Studie von Korman und Kollegen (2007) gezeigt werden, dass es zu signifikant schlechteren Reaktionszeiten im Sinne von

verminderter Konsolidierung kommt, wenn nach der Akquisition direkt eine andere Bewegung durchgeführt wurde (Korman et al., 2007). Bleiben interferierende Faktoren aus, so endet die Bewegungsausführung nach der Konsolidierung in einem automatisierten Zustand mit hoher zeitlicher und räumlicher Präzision, bei dem die Ausführung einen minimalen kognitiven Aufwand und weniger bewusste Kontrolle erfordert (Muellbacher et al., 2001, Krakauer & Shadmehr, 2006, Boonstra et al., 2007, Reis et al., 2008, Doyon et al., 2009, Hardwick et al., 2013).

Auf molekularer Ebene wurde in tierexperimentellen Studien gezeigt, dass der Lernzuwachs in der Konsolidierungsphase abhängig ist von einer Neusynthese von Proteinen im M1, die nicht relevant war für die Akquisitionsphase (Buitrago et al., 2004, Luft et al., 2004). Die Annahme neuroplastischer Prozesse in der Konsolidierungsphase werden von Verhaltensstudien unterstützt, die eine Effizienzsteigerung motorischen Lernens belegen, wenn zwischen Übungsphasen Pausen zur Konsolidierung eingebaut werden (Donovan & Radosevich, 1999), bzw. die eine verminderte Effizienz zeigen, wenn eine Konsolidierung durch fehlende Pausen eingeschränkt wird (Mackay et al., 2002). Diese Ergebnisse legen nahe, dass in der Konsolidierungsphase obwohl kein weiteres physisches Training erfolgt, neuronale Prozesse ablaufen, die die Grundlage für die motorische Konsolidierung bilden.

Motorisches Lernen stellt somit nicht nur einen einzigen Prozess dar, sondern setzt sich aus mehreren Teilbereichen zusammen, die sich in ihren zugrundeliegenden neuronalen Aktivierungsmustern voneinander unterscheiden (Halsband, 2014). Vom motorischen Lernen muss die motorische Adaptation, bei der eine bereits bekannte motorische Bewegung an eine veränderte Umgebung oder veränderte Umstände angepasst wird, abgegrenzt werden. Die motorische Adaptation ist als ein Prozess definiert, der auf einer Verbesserung oder Modifizierung einer bereits sicher erlernten motorischen Aufgabe beruht (Martin et al., 1996) und nicht auf dem Erlernen von neuen motorischen Fähigkeiten.

Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit ist die Konsolidierung einer neu erlernten motorischen Sequenz und die mögliche Modulation durch die tACS über M1. Daher wird das Konzept der Adaptation im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter verfolgt. Das Sequenzlernen stellt ein einfaches, aber sehr effektives Instrument dar, um motorisches Lernen anhand von Reaktionszeitänderungen zu zeigen. Dadurch ist es möglich, potentielle modifizierende Faktoren auf motorisches Lernen zu identifizieren.

1.2 Motorisches Sequenzlernen

Motorisches Sequenzlernen ist relevant für zahlreiche Verhaltensweisen im Alltag und stellt eine spezielle Form des Lernens dar. Ein etabliertes Paradigma zur Messung des motorischen Sequenzlernens anhand von Reaktionszeiten ist die serielle Reaktionszeitaufgabe (*serial reaction time task* (SRTT)), die von Nissen und Bullemer (1987) entwickelt wurde. Den Probanden wird dabei eine feste Reihenfolge von Tastendrücken auf einer Tastatur präsentiert, die sich im Verlauf der Ausführung mehrfach wiederholt. Die Reihenfolge erlernen die Probanden, sodass die Reaktionszeiten mit der Anzahl der Wiederholungen abnehmen. Diese etablierte Methode erlaubt eine Abbildung des Lernerfolges, der sich widerspiegelt in einer bezüglich der Schnelligkeit und Genauigkeit verbesserten Ausführung der Bewegungssequenz.

1.3 Die Bedeutung des M1 für motorisches Lernen

Der M1 ist ein histologisch abgrenzbares Gehirnrindenareal des Lobus frontalis (Abb.1). Er liegt rostral des Sulcus centralis im Gyrus precentralis und dehnt sich über die Facies medialis und superolateralis aus (Zilles & Rehkämper, 1993).

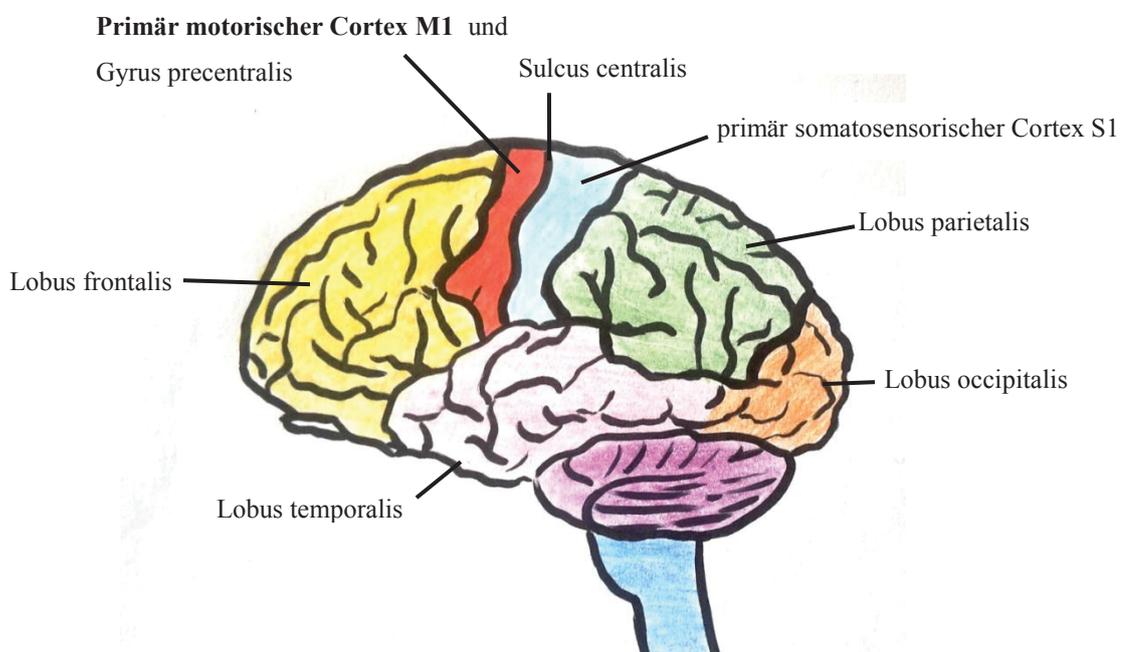


Abbildung 1: Gehirn mit Darstellung des primären motorischen Cortex (M1): Der M1 liegt im Bereich des Gyrus precentralis (rot) des Lobus frontalis (gelb) vor dem Sulcus centralis, der den Lobus frontalis (gelb) vom Lobus parietalis (grün) des Gehirns trennt. Der M1 ist an der Bewegungssteuerung maßgeblich beteiligt.

Die neuronalen Fortsätze der im M1 lokalisierten Pyramidenzellen ziehen als weitreichende Strukturen hauptsächlich ins Rückenmark hinab und steuern die dortigen Motoneurone direkt oder indirekt. Dabei kreuzen die deszendierenden Bahnen zu 90% auf die jeweils kontralaterale Seite des Rückenmarks, wodurch die Pyramidenzellen der linken Hemisphäre für die Steuerung der rechten Gliedmaßen zuständig sind und umgekehrt (Zilles & Rehkämper, 1993). Der M1 bildet einen wichtigen Bestandteil der Endstrecke des motorischen Systems und dient im Zusammenspiel mit anderen Gehirnbereichen wie dem prämotorischen Cortex, dem Cerebellum und den Basalganglien der Ausführung motorischer Programme, die in den übergeordneten Rindengebieten gespeichert sind. Der M1 steuert willkürliche Bewegungen und seine kortiko-spinalen Bahnen sind dabei unter anderem essentiell für die feinmotorische Kontrolle der Hand (Lemon, 1993).

Bildgebende Studien zeigen, dass der M1 (Karni et al., 1995) und mit ihm funktionell verbundene subkortikale Strukturen wie die Basalganglien, das Cerebellum und die prämotorischen Cortices eine zentrale Rolle für motorisches Lernen spielen (Doyon et al., 2009). In den frühen Phasen des motorischen Sequenzlernens konnte ein relevanter Einfluss des Cerebellums und der Basalganglien gezeigt werden (Doyon et al., 2009). In den Abrufen der konsolidierten Bewegung scheinen die Basalganglien mit den assoziierten Verbindungen zum M1 involviert zu sein (Doyon et al., 2009, Lohse et al., 2014).

Der M1 hat eine zentrale Rolle für die Akquisition einer motorischen Sequenz und zeigt in bildgebenden Untersuchungen während der Ausführung einer SRTT eine verstärkte Aktivierung als Ausdruck der Rekrutierung einer größeren Zahl von Neuronen (Hardwick et al., 2013), die auch nach der Ausführung in einer Ruhephase weiter anhält (Karni et al., 1998, Robertson et al., 2005, Hallgato et al., 2013). Neben seiner Bedeutung für das Erlernen einer neu erlernten Sequenz (Doyon & Benali, 2005, Hardwick et al., 2013) ist der M1 auch in die Konsolidierung involviert (Robertson et al., 2004, Kantak et al., 2012). Insbesondere seine Beteiligung in der frühen Phase der Konsolidierung wurde herausgestellt (Robertson et al., 2005, Halsband & Lange, 2006, Sami et al., 2014). Während der ersten 30 Minuten nach dem Erlernen einer Sequenz spielen sich wesentliche Prozesse für deren spätere Konsolidierung ab (Halsband & Lange, 2006, Neuling et al., 2013, Sami et al., 2014). Besondere Relevanz kommen Langzeitpotenzierungs-ähnlichen Prozessen zu, die in Tierstudien (Rioullet-Pedotti et al., 1998, 2000, Hogson et al., 2005) und Untersuchungen mit Menschen (Ziemann et al., 2004, Jung & Ziemann, 2009) gezeigt werden konnten.

1.4 Neuronale Oszillationen

Das Gehirn ist ein komplexes Netzwerk verschiedener miteinander in Verbindung stehender Neuronen, die miteinander durch rhythmische Signalschwankungen interagieren. Diese werden als neuronale Oszillationen bezeichnet (Zilles & Rehkämper, 1993) und können über der Kopfhaut beispielsweise mithilfe der Elektroenzephalographie (EEG) gemessen werden, wie Hans Berger erstmalig gezeigt hat (Gloor, 1969). Diese Frequenzen treten insbesondere im Delta- (1–4 Hz), Theta- (4–7 Hz), Alpha- (8–12 Hz), Beta- (13–30 Hz) und Gamma-Band (30–100 Hz) auf.

Nach heutigem Kenntnisstand basiert die funktionelle Interaktion innerhalb eines zentralen Netzwerks der Bewegungssteuerung auf synchronisierter oszillatorischer Aktivität innerhalb und zwischen räumlich getrennten motorischen Gehirnregionen (Buzsaki & Draghun, 2004, Pollok et al., 2009, 2014). Hierbei scheint, in Abhängigkeit von der Komplexität der Bewegung, die Bewegungssteuerung mit oszillatorischer Aktivität in unterschiedlichen Frequenzbändern einherzugehen (Schnitzler & Gross 2005, Davis et al., 2012). Eine vorausgehende Studie legt nahe, dass M1-Oszillationen im Alpha- und im Beta-Frequenzband relevant für motorisches Lernen und die frühe Konsolidierung sein könnten (Pollok et al., 2014). Während Oszillationen im Alpha-Band im Bereich des Okzipitalcortex und im primären sensomotorischen Cortex im Rahmen entspannter Ruhezustände sichtbar sind und mit motorischen Aufgaben einhergehen, die eher wenig Aufmerksamkeit verlangen (Pollok et al., 2005), scheinen Oszillationen im Beta-Band die Ausführung komplexerer motorischer Aufgaben zu charakterisieren (Davis et al., 2012, Pollok et al., 2015) und möglicherweise eine funktionelle Reorganisation zu repräsentieren, die mit früher Konsolidierung assoziiert ist (Orban et al., 2010). Oszillationen im Beta-Frequenzband könnten somit mit neuroplastischen Veränderungen assoziiert sein (Buzsaki & Draghun, 2004, Hardwick et al., 2013) und die Grundlage zur Gedächtnisbildung und somit zum motorischen Lernen bilden (Buzsaki & Draghun, 2004, Hardwick et al., 2013).

Beta-Band Oszillationen wurden in nahezu allen sensomotorischen Arealen des menschlichen und tierischen Cortex und des Rückenmarks nachgewiesen, bestehend aus dem prämotorischen Cortex (Sanes & Donoghue, 1993), dem M1 (Murthy & Fetz, 1992, Sanes & Donoghue, 1993, Murthy & Fetz 1996, Salenius et al., 1997, Brovelli, A. et al., 2004), dem Rückenmark (Takei & Seki, 2008), den beteiligten Muskeln (Kilner et al., 1996, 2004, Baker, 2007), den dorsalen Stammganglien (Baker, 2006), den tiefen Kleinhirnkernen (Aumann & Fetz, 2004, Soteropoulos & Baker, 2006), dem Striatum (Courtemanche et al., 2003), dem

posterioren Parietalcortex (Witham & Baker, 2007, Witham et al., 2007) und dem primären somatosensorischen Cortex (Murthy & Fetz, 1992, 1996, Brovelli, et al., 2004, Witham & Baker, 2007, Witham et al., 2007, van Ede et al., 2011). Demzufolge spiegeln Beta-Oszillationen periodische und synchronisierte Aktivität in einer großen Anzahl von neuronalen und muskulären Elementen innerhalb des sensomotorischen Systems wider.

Obwohl übereinstimmende Hinweise auf die Bedeutung von M1-Beta-Oszillationen für die Bewegungssteuerung im Allgemeinen und motorisches Sequenzlernen im Speziellen gefunden werden konnten, ist die Frage nach ihrer kausalen Bedeutung für motorisches Lernen bislang unklar.

1.5 Nicht-invasive Hirnstimulation

Die nicht-invasive Hirnstimulation umfasst Methoden, die durch die Anwendung von magnetischem oder elektrischem Strom über der Kopfhaut an den jeweils stimulierten kortikalen Arealen die neuronale Exzitabilität modulieren können. Die tACS eröffnet zudem die Möglichkeit, Gehirnaktivität nicht-invasiv frequenzspezifisch zu modulieren (Herrmann et al., 2013), um so die Bedeutung unterschiedlicher Frequenzbereiche für die Verhaltenssteuerung zu untersuchen.

1.5.1 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Die TMS moduliert anhand eines an der Kopfhaut generierten elektrischen Magnetfeldes die kortikale Exzitabilität. Dies führt anhand von elektromagnetischer Induktion zu einer Depolarisierung der darunter liegenden Neurone des Cortex und bei überschwelliger Stimulation zu einer Auslösung von Aktionspotentialen (Reis et al., 2008, Thut & Miniussi, 2009). Die TMS eröffnet die Möglichkeit, die Effekte einer veränderten Exzitabilität des M1 auf motorisches Lernen zu untersuchen. Sowohl Tierexperimente (Nudo et al., 1996, Kleim et al., 1998, Plautz et al., 2000) als auch Untersuchungen an Menschen (Pascual-Leone et al., 1994, Classen et al., 1998, Muellbacher et al., 2002, Robertson et al., 2005) liefern Hinweise auf die Beteiligung des M1 am motorischen Lernen und der frühen Konsolidierung. Zudem konnten Pascual-Leone und Mitarbeiter (1994) zeigen, dass sich die kortikale Repräsentation der am Sequenzlernen beteiligten Muskeln während des impliziten Lernens einer motorischen Sequenz vergrößerte (Pascual-Leone et al., 1994). Interessanterweise kam es zu einer Verkleinerung der Repräsentationsareale auf die Größe des Ausgangsniveaus, sobald die

Probanden explizites Wissen über die Aufgabe erlangten (Pascual-Leone et al., 1994). Diese Arbeit deutet auf eine Beteiligung des M1 insbesondere am impliziten motorischen Lernen hin (Ashe et al., 2006, Halsband & Lange, 2006). Eine nachfolgende Arbeit zeigte, dass eine Abnahme der Exzitabilität des M1 mithilfe der TMS in einem Zeitraum zwischen einer bis zwei Stunden nach dem initialen Lernen die Konsolidierung blockiert (Robertson et al., 2005). Zusammenfassend legen diese Daten die Hypothese nahe, dass M1 relevant für das initiale Lernen und die frühe Konsolidierung einer implizit erlernten motorischen Sequenz ist. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die TMS angewendet, um M1 als Applikationsort für die tACS zu detektieren.

1.5.2 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Die tDCS kann zu dem Zweck der Modulation der kortikalen Exzitabilität verwendet werden. Die Effekte werden über zwei Elektroden auf der Kopfhaut mithilfe eines konstanten Stromflusses erzeugt. Durch Veränderungen des Ruhemembranpotentials kommt es bei der anodalen tDCS zu einer Depolarisation und bei der kathodalen tDCS zu einer Hyperpolarisation (Nitsche et al., 2003, Reis et al., 2008, Zaghi et al., 2010, Stagg & Nitsche, 2011). Im Unterschied zur TMS ist die Stimulation unterschwellig und es kommt nicht zur Auslösung von Aktionspotentialen. Es ließen sich Verhaltenseffekte bei gesunden Probanden mittels anodaler tDCS zeigen, bei der die Stimulation über dem M1 während des Lernens einer motorischen Aufgabe zu erhöhten Reaktionsgeschwindigkeiten (Nitsche et al., 2003) und zu gesteigertem motorischen Lernen sowie verbesserter motorischer Adaptation geführt hat (Nitsche et al., 2003, Boggio et al., 2006, Galea & Celnik, 2009, Reis et al., 2008). Dagegen zeigte eine kathodale tDCS keine signifikanten Effekte auf motorisches Lernen (Nitsche et al., 2003, Reis et al., 2008, Galea & Celnik, 2009). Außerdem konnte ein fördernder Effekt der anodalen tDCS über dem M1 auf die frühe Konsolidierung gezeigt werden, wenn die tDCS unmittelbar nach dem Lernen der Sequenz appliziert worden ist (Tecchio et al., 2010). Aus den Effekten lässt sich schließen, dass die tDCS in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Stimulation geeignet ist, sowohl das initiale Lernen als auch die frühe Konsolidierung zu fördern.

1.5.3 Transkranielle Wechselstromstimulation (tACS)

Bei der tACS kann es durch einen sinusoidalen Wechselstromfluss zur Interaktion mit spontanen Oszillationen des Gehirns kommen. Es wird so vermutet, dass die tACS während

der Stimulation endogene Hirnoszillationen in der Frequenz der Stimulation verstärken kann (Pogosyan et al., 2009, Zaehle et al., 2010, Antal & Paulus, 2012, Herrmann et al., 2013) und hierdurch vermutlich die neuronalen Oszillationen mit der extern applizierten Frequenz synchronisiert werden (Thut et al., 2012, Reato et al., 2013, Helfrich et al., 2014). Dadurch ist es mittels tACS möglich, bestimmte Funktionen kausal auf spezifische Hirnoszillationen zurückzuführen, was einen bedeutenden Vorteil zu den bisher etablierten Verfahren der tDCS und TMS darstellt (Voskuhl et al., 2015).

Zudem könnte der Effekt der tACS auf motorisches Lernen mit neuroplastischen Veränderungen assoziiert sein, die über das Stimulationsende hinaus andauern (Antal & Paulus, 2012, Wach et al., 2013, Herrmann et al., 2013, Krause et al., 2014) und bis zu 30 Minuten nach Ende der Stimulation messbar sind (Herrmann et al., 2013). Es wird vermutet, dass bei anhaltender Stimulationsdauer die synaptische Plastizität durch die unterschwellige Modulation von Membranpotentialen gefördert wird (Thut et al., 2011, Antal & Paulus, 2012, 2013, Herrmann et al., 2013). Dabei scheinen die Effekte der tACS sowohl frequenzspezifisch, als auch abhängig vom Stimulationsort und dem Stimulationszeitpunkt zu sein. Allerdings sind die der tACS zugrundeliegenden neurophysiologischen Mechanismen bislang noch nicht vollständig geklärt.

Vorausgehende Arbeiten zeigen signifikante Effekte der tACS auf die frequenzabhängige kortikale (Antal et al., 2008) und die kortiko-spinale Erregbarkeit des motorischen Systems (Feurra et al., 2011). Ebenso konnte eine Zunahme des motorischen Lernens nach einer 10 Hz Stimulation über dem linken M1 beobachtet werden. Die Stimulation mit anderen Frequenzen (1, 15, 30 und 45 Hz) zeigte demgegenüber keine signifikanten Effekte auf motorisches Lernen (Antal et al., 2008). Pollok und Kollegen demonstrierten (2015) einen unspezifischen Effekt auf die SRTT-Akquisitionsphase nach einer 10 Hz und auch nach einer 20 Hz tACS, wenn diese während des Lernens einer SRTT appliziert wurden. Unabhängig von der tACS-Frequenz zeigten sich im Verlauf des Lernens schnellere Reaktionszeiten. Dieses Ergebnis könnte mit einer Zunahme der M1-Exzitabilität erklärt werden, die zumindest für die 20 Hz tACS gezeigt werden konnte (Zaehle et al., 2010). Einschränkend muss betont werden, dass die 10 Hz tACS über M1 möglicherweise nicht mit Veränderungen der M1-Exzitabilität einhergeht (Feurra et al., 2011, 2013, Schutter & Hortensius, 2011).

Interessanterweise zeigte sich allein nach der tACS mit 20 Hz eine geringere Interferenzanfälligkeit im Sinne einer erhöhten motorischen Stabilisierung (Pollok et al., 2015). Diese Arbeit deutet darauf hin, dass M1-Oszillationen im Beta-Frequenzband mit der

Stabilisierung eines erlernten Bewegungsmusters und damit mit ihrer Konsolidierung assoziiert sein könnten.

1.6 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit geht auf die Frage nach der Bedeutung von Alpha- und Beta-Oszillationen für die frühe Konsolidierung einer neu erlernten motorischen Sequenz ein. Eine vorausgehende Arbeit weist darauf hin, dass die Suppression von motor-kortikalen Beta-Oszillationen während der Akquisition eine trainings-abhängige frühe kortikale Reorganisation repräsentieren könnte (Pollok et al., 2014). In einer nachfolgenden Studie wurde ein möglicher Effekt der 20 Hz tACS auf die Interferenzanfälligkeit im Sinne einer erhöhten motorischen Stabilisierung gezeigt (Pollok et al., 2015). Diese Daten deuten darauf hin, dass Beta-Oszillationen relevant für die frühe Konsolidierung einer motorischen Sequenz sein könnten.

In der vorliegenden Arbeit wurde die tACS im Alpha- und Beta-Frequenzband in der frühen Konsolidierungsphase unmittelbar nach der Akquisition einer motorischen Sequenz appliziert und die Effekte der Stimulation auf die frühe Interferenzanfälligkeit unmittelbar nach dem Lernen untersucht. Sollten Beta-Oszillationen tatsächlich die Konsolidierung der Sequenz fördern, wurde ein frequenzspezifischer Effekt der tACS erwartet: Nur die Stimulation im Beta-Frequenzbereich sollte die frühe Konsolidierung fördern.

2. Methoden

2.1 Probanden

Im Rahmen dieses Experiments wurde ein Zwischensubjekt-Design mit insgesamt 36 rechtshändigen Probanden (14 weiblich), die auf drei Gruppen (anodal vs. kathodal vs. Scheinstimulation) á 12 Teilnehmer aufgeteilt waren, angewandt. Die Gruppen waren im Hinblick auf Alter und Geschlecht parallelisiert. Es befanden sich sowohl in der 10 Hz Gruppe als auch in der Scheinstimulationsgruppe jeweils 5 weibliche und 7 männliche Probanden, in der 20 Hz Gruppe befanden sich 4 weibliche und 8 männliche Probanden. Die Versuchsteilnehmer waren Studenten oder Mitarbeiter verschiedener Institute der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Ihr Alter variierte zwischen 20 und 36 Jahren, das mittlere Alter betrug $26,0 \text{ Jahre} \pm 0,62 \text{ Jahre}$ (Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes). Als Ausschlusskriterien galten neurologische, psychiatrische oder andere schwerwiegende Grunderkrankungen, die Einnahme zentralnervös wirksamer Medikamente oder magnetische Implantate wie Herz- oder Hirnschrittmacher. Teilnehmer, bei deren Eltern oder Geschwistern mindestens ein epileptischer Anfall in der Vorgeschichte bekannt war, wurden ebenfalls von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Die Rechtshändigkeit wurde mithilfe des Edinburgh-Händigkeitinventars (Oldfield, 1971) formal getestet. Der mittlere Lateralisierungsquotient aller Teilnehmer lag bei $86,0 \pm 4,49$.

Alle Probanden wurden vor Studienteilnahme über das experimentelle Vorgehen aufgeklärt, blieben jedoch hinsichtlich der genauen experimentellen Fragestellung und der Stimulationsbedingung naiv. Die Teilnehmer erteilten vor der Durchführung des Experiments ihre schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie und zur Verwendung der Daten. Die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf hatte zuvor ihre Zustimmung zum experimentellen Vorgehen erteilt (Studiennummer 3347). Das Vorgehen entspricht der revidierten Deklaration von Helsinki (World Medical Association 2008; die deutsche Version ist unter <http://www.aerzteblatt.de/down.asp?typ=PDF&id=5324> einsehbar).

2.2 Experiment

2.2.1 Serielle Reaktionszeitaufgabe (SRTT)

Die SRTT ist ein etabliertes Maß zur Untersuchung des motorischen Sequenzlernens (Halsband & Lange, 2006).

Alle Probanden führten die SRTT jeweils vor und nach Applikation der tACS durch. Dabei wurde den Probanden mitgeteilt, dass das Experiment der Messung von Reaktionszeiten dient. Sie wurden hinsichtlich der in der SRTT enthaltenen sequentiellen Bedingung verblindet, um implizites Lernen der festgelegten Sequenz von Tastendrücken zu ermöglichen. Die Finger der rechten Hand der Probanden lagen auf den vier Tasten einer speziell zu dem Zweck konstruierten Antwortbox. Diese war mit einem Standard-PC verbunden. Die Präsentation der visuellen Stimuli erfolgte mithilfe der Software EPrime (Psychology Tools Inc.). Die Stimuli wurden auf eine Leinwand projiziert (Abb. 2). Die Balken veränderten einzeln ihre Farbe von dunkel- zu hellblau und zeigten dadurch an, welche Taste der Antwortbox gedrückt werden sollte (Abb.2). Bei korrektem Drücken leuchtete nach einem Zeitintervall von einer Sekunde die nächste hellblaue Taste auf. Bei fehlerhaftem Drücken leuchtete die Taste solange, bis die korrekte Taste der Antwortbox gedrückt wurde.

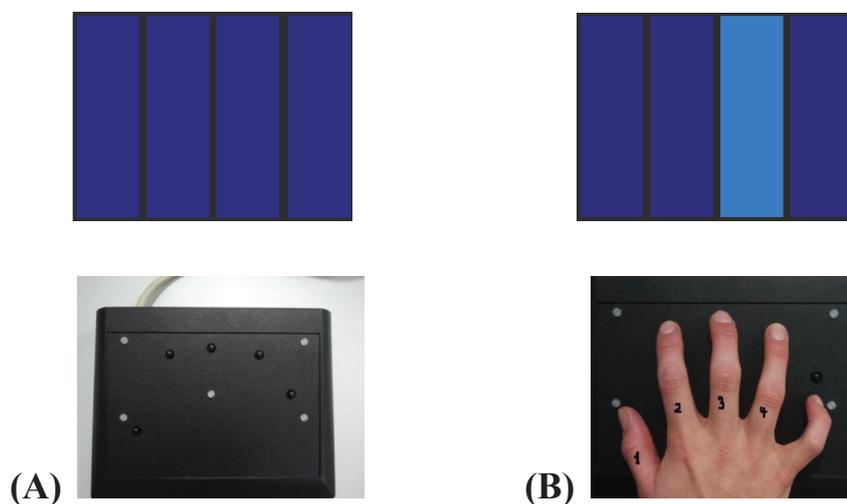


Abbildung 2: Visueller Stimulus und Antwortbox: (A) Die Tasten der dunkelblau projizierten Tastatur leuchten nacheinander (B) hellblau auf, woraufhin die entsprechende Taste der Antwortbox mit dem dazu gehörenden Finger gedrückt werden sollte.

Die SRTT bestand aus einer sequentiellen und einer randomisierten Bedingung. In der sequentiellen Bedingung wurde eine festgelegte Sequenz von acht Tastendrücken präsentiert, die 40 mal wiederholt wurde, sodass 320 einzelne Reaktionszeiten gemessen wurden. Die SRTT bestand aus der Abfolge *Daumen, Mittelfinger, Ringfinger, Zeigefinger, Mittelfinger, Zeigefinger, Mittelfinger, Ringfinger*. In der randomisierten Bedingung war die Abfolge der zu drückenden Tasten zufällig, sodass auch 320 Reaktionszeiten des randomisierten Tastenmusters erhoben wurden. Die sequentielle und randomisierte Bedingung wurde direkt hintereinander in getrennten Blöcken durchgeführt. Die Reihenfolge war über die Probanden ausbalanciert. Dadurch war es möglich, die Lerneffekte der SRTT in Abgrenzung zur randomisierten Bedingung zu betrachten, in der kein Lernen erwartet wurde.

Um zu überprüfen, ob die Probanden die Sequenz erkannt haben, wurde nach Abschluss der experimentellen Sitzung gefragt, ob ihnen eine Besonderheit an der motorischen Aufgabe aufgefallen sei.

2.2.2 Anatomische Lokalisation des Stimulationsgebietes

Die Lokalisation des linken M1 erfolgte mittels TMS. Zu diesem Zweck wurden motorisch evozierte Potenziale (MEP) des M. interosseus dorsalis I (englisch: *first dorsal interosseus*; FDI) mithilfe eines MagPro Stimulators und einer fokalen Spule (MC-B70, MagPro Stimulator, Mag Venture, Hückelhoven, Deutschland) induziert. Die Spule wurde tangential auf die Kopfhaut aufgesetzt und mit dem Haltegriff im 45° Winkel nach rostral von der sagittalen Schädelmittellinie gerichtet. Das Stimulationsareal, das die größten Antworten des entspannten Muskels des FDI auslöste, wurde markiert. An dieser Stelle wurde die Stimulationselektrode angebracht.

2.2.3 Stimulation mittels tACS

Um möglichst optimale Bedingungen für die elektrische Stimulation zu schaffen, wurde zunächst die Kopfhaut des Stimulationsgebietes mit 80 %-igem Ethanol gereinigt und mit einem Elektrolytgel (ABRALYT HiCl 10 %-iges Abrasive Electrolyte-Gel, Firma EASYCAP GmbH, Herrsching, Deutschland) abradiert, sowie anschließend mit isotoner NaCl-Lösung großzügig befeuchtet, um eine optimale kutane Leitfähigkeit herzustellen. Dann wurden zwei 5 x 7 cm (35 cm²) große elastische Gummielektroden der Firma NeuroConn® (Ilmenau, Deutschland) in Schwämme eingebracht, die zuvor in isotonem Salzwasser eingeweicht

wurden. Anschließend wurden die Elektroden an der Schädeloberfläche mit elastischen, selbsthaftenden, nicht-leitenden, 7,5 cm breiten Bandagen befestigt (Coban™, 3M GmbH, Neuss, Deutschland; Abbildung 3). Eine Elektrode wurde über der rechten Orbita direkt oberhalb der Augenbraue angebracht, die andere Elektrode wurde über dem zuvor mittels TMS bestimmten linken M1 fixiert. Diese Standardmontage ermöglicht die stärksten Stimulationseffekte auf M1 und gilt als etabliert (Nitsche et al., 2007).

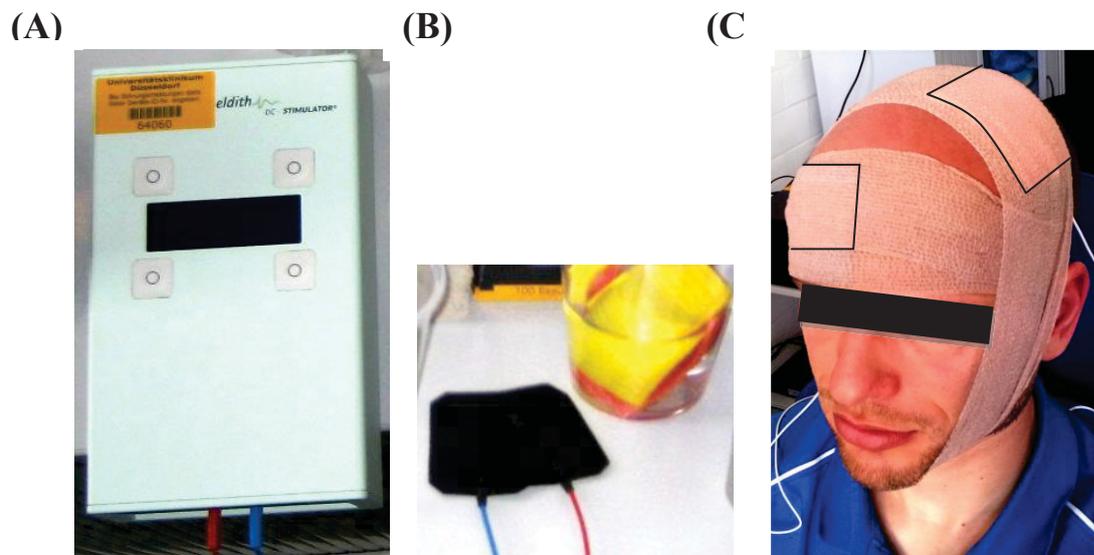


Abbildung 3: Standardelektrodenmontage der tACS: (A) Wechselstromstimulator der Firma NeuroConn® GmbH (Ilmenau, Deutschland). (B) Die Gummielektroden mit den in Salzwasser getränkten Schwämmen werden an der Kopfhaut der Probanden über dem Stimulationsgebiet (M1) und als Referenz über der rechten Orbita mittels elastischer Bandagen befestigt (C).

Zur Stimulation wurde ein batteriebetriebener Elektrostimulator der Firma NeuroConn® GmbH (Ilmenau, Deutschland) eingesetzt (siehe Abbildung 3A). Die drei Gruppen erhielten unterschiedliche Stimulationsfrequenzen (10 Hz vs. 20 Hz vs. Scheinstimulation). Die Stimulation erfolgte unmittelbar nach der ersten Reaktionszeitmessung für einen Zeitraum von 10 min. Die Stromstärke betrug 1 mA, die Stromdichte unter den Stimulationselektroden betrug $28,6 \mu\text{A}/\text{cm}^2$. Bei der Scheinstimulation wurde der Stimulator für 30 Sekunden angestellt. Hierdurch wurden die typischen sensorischen Empfindungen der tACS hervorgerufen, ohne jedoch eine Veränderung der neuronalen Exzitabilität zu induzieren.

Der Stimulator war über zwei Kabel mit den Stimulationselektroden verbunden. Das Gerät wurde von einem der beiden Versuchsleiter bedient. Der ausführende Versuchsleiter (A.M.) konnte hierdurch hinsichtlich der genauen Stimulationsbedingung verblindet werden. Eine wiederholt in der Literatur beschriebene Nebenwirkung stellt das Auftreten von visuellen Lichtsensationen dar, die auf eine retinale Stimulation durch die orbitale Referenzelektrode zurückzuführen sind. Um diese Nebenwirkung zu überdecken, setzten wir einen zeitgleich mit dem Beginn der Stimulation startenden visuellen Flickerreiz mit einer Frequenz von 10 Hz für die zehninütige Stimulationszeit ein. Dadurch sollte die retinale Stimulation maskiert werden. Die Stimuluspräsentation und die Aufzeichnung der Reaktionszeiten erfolgte mithilfe des Computer-Programms E-Prime® (PsychologySoftware Tools, Sharpsburg, USA). Das Programm war auf einem Standard Windows-PC installiert.

Um die erfolgreiche Verblindung der Versuchspersonen hinsichtlich der genauen Stimulationsbedingung zu prüfen, wurde nach dem Ende des Experiments mittels eines Fragebogens erfragt, (i) ob sie während der Stimulation besondere Empfindungen wahrgenommen haben, (ii) welche Stimulationsfrequenz ihrer Einschätzung nach bei ihnen angewendet wurde und (iii) wie sicher sie sich hinsichtlich dieser Einschätzung auf einer Skala von 1 (gar nicht sicher) bis 10 (sehr sicher) waren.

2.2.4 Versuchsaufbau

Die Versuchsteilnehmer saßen während ihrer Teilnahme an dem Experiment auf einem Untersuchungsstuhl in einer entspannten aufrechten Position. Der visuelle Stimulus wurde über einen Projektor auf eine weiße Leinwand projiziert. Der Abstand der Probanden zur Leinwand betrug 2,66 m, die Projektionsgröße des visuellen Stimulus betrug 80 cm Breite und 60 cm Höhe, somit ergab sich eine retinale Abbildung von 12,9° Sehwinkel.

Nach der Aufklärung der Probanden und der Einholung der Einverständniserklärung wurde zunächst M1 lokalisiert und das Stimulationsareal vorbereitet. Diese Vorbereitungen nahmen ca. 30 Minuten in Anspruch. Im Anschluss erfolgte die erste Reaktionszeitmessung in den beiden experimentellen Bedingungen (SRTT und Randomisiert), die ca. 20 Minuten beanspruchte. Danach wurde die tACS für 10 Minuten appliziert und schließlich erneut die Reaktionszeitmessung in der identischen Reihenfolge wie vor der Stimulation durchgeführt. Zuletzt wurden die Probanden mittels Fragebogen über ihre Einschätzungen und

Empfindungen befragt, was ca. 10 Minuten in Anspruch nahm. Der Ablauf ist schematisch in Abbildung 4 dargestellt. Die Gesamtdauer des Experiments betrug ca. 90 Minuten.

1. Reaktionszeitmessung			2. Reaktionszeitmessung	
Randomisiert	SRTT	<i>tACS</i>	Randomisiert	SRTT
ca. 10 min	ca. 10 min	10 min	ca. 10 min	ca. 10 min

Abbildung 4: Versuchsablauf: Nach der Bestimmung der Reaktionszeiten in beiden experimentellen Bedingungen (SRTT vs. Randomisiert) wurde die *tACS* für 10 min. appliziert. Anschließend wurde die Reaktionszeit erneut bestimmt.

Die Probanden wurden im Rahmen der vorbereitenden Maßnahmen darüber informiert, dass während der gesamten Versuchsdauer nicht gesprochen und auf Ruhe im Labor geachtet wird. Die Versuchsleiter befanden sich während der gesamten Messung im selben Raum. Während der Reaktionszeitaufgabe und während der *tACS* befanden sie sich außerhalb des Sichtfeldes des Probanden.

2.2.5 Auswertung und Statistik

Als abhängige Variable wurden die individuellen Reaktionszeiten mithilfe des Programms E-Prime® ermittelt. Die jeweiligen ersten 8 Reaktionszeiten wurden als Übung betrachtet und gingen nicht in die Auswertung ein. Ebenso wurden auch die Reaktionszeiten nicht berücksichtigt, die mehr als zwei Standardabweichungen vom individuellen Mittelwert abwichen. Für die einzelnen Reaktionszeiten wurde pro 8er-Sequenz ein Mittelwert für jeden Probanden gebildet. Für die statistische Auswertung wurden der Mittelwert der ersten gewerteten 8er-Sequenz vor der *tACS* (T1), der Mittelwert der 9. Sequenz vor der *tACS* (T2) und der Mittelwert der ersten Sequenz unmittelbar nach der *tACS* (T3) verwendet um die Lern- (T1 vs. T2) und Stimulationseffekte (T2 vs. T3) zu untersuchen. Die Auswahl der Sequenzen erfolgte auf der Grundlage deskriptiver Statistik, die gezeigt hat, dass in diesen Sequenzen in allen Gruppen miteinander vergleichbare Lernprozesse stattgefunden haben. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von IBM SPSS 22. In einem ersten Schritt wurden die Daten auf Normalverteilung mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests geprüft. Die weitere Analyse erfolgte mithilfe einer mehrfaktoriellen Varianzanalyse (*analysis of variance*, ANOVA) mit den Faktoren *Zeit* (T1 vs. T2 und T2 vs. T3) und dem Zwischensubjektfaktor *Stimulationsgruppe* (10 Hz vs. 20 Hz vs. Scheinstimulation), jeweils

separat für die Kondition SRTT und Randomisiert. Für die Post-Hoc-Analyse wurden gepaarte, zweiseitige t-Tests verwendet. Es wurde für wiederholte Testungen eine sequentielle Alpha- Fehlerkorrektur nach Holm (Holm, 1979) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Normalverteilung

Die Normalverteilung der Daten wurde anhand des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests (KSA) geprüft. Die Auswertung ergab eine Normalverteilung aller Messdaten (Abb.5).

Zeitpunkt	Vor tACS		Nach tACS
	T1	T2	T3
Signifikanz SRTT	0,132	0,200	0,200
Signifikanz Randomisiert	0,120	0,066	0,135

Abbildung 5: Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests. Dargestellt sind die für Messwiederholungen korrigierten p-Werte für die SRTT- und randomisierte Bedingung vor und nach der tACS.

3.2 Motorisches Lernen

In einem ersten Schritt wurde untersucht, ob es vor der tACS in der sequentiellen Bedingung zu einer Beschleunigung der Reaktionszeiten als Ausdruck motorischen Lernens gekommen ist. Zu diesem Zweck wurden die Reaktionszeiten zu Beginn der SRTT (Zeitpunkt T1) mit denen in der 9. Sequenz (Zeitpunkt T2) verglichen. Die ANOVA ergab einen signifikanten Haupteffekt des Faktors *Zeit* ($F(1,31)=14,923$, $p<0,01$). Der Haupteffekt *Stimulationsgruppe* ($F(2,31)=1,104$, $p=0,34$) und die Interaktion zwischen *Zeit x Stimulationsgruppe* ($F(2,31)=1,648$, $p=0,21$) waren nicht signifikant. Die Daten deuten darauf hin, dass es vor der Applikation der tACS in allen Stimulationsgruppen zu einer Abnahme der Reaktionszeiten von T1 zu T2 gekommen ist (Abb.6A).

Analog zur SRTT wurden die Reaktionszeiten der randomisierten Bedingung analysiert (Abb.6B). Die ANOVA zeigte weder signifikante Haupteffekte der Faktoren *Zeit* ($F(1,31)=2,462$, $p=0,13$) und *Stimulationsgruppe* ($F(2,31)=0,723$, $p=0,49$), noch eine signifikante *Stimulationsgruppe x Zeit* Interaktion ($F(2, 31)=0,805$, $p=0,46$). Somit zeigen die Daten, dass es vor Applikation der tACS in allen Stimulationsgruppen zu keiner signifikanten Abnahme der Reaktionszeiten von T1 zu T2 gekommen ist.

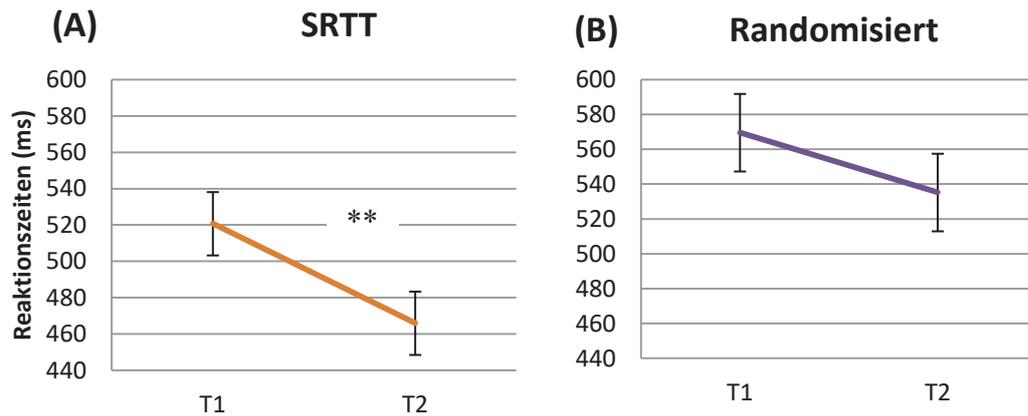


Abbildung 6: Reaktionszeiten in der SRTT und randomisierten Bedingung zu den Zeitpunkten T1 und T2. Die Analyse ergab (A) einen signifikanten Haupteffekt des Faktors *Zeit* in der SRTT und (B) keine signifikante Effekte in der randomisierten Bedingung (**= p -Werte $\leq 0,01$).

3.3 Effekte der tACS auf die frühe Konsolidierung

In einem zweiten Schritt wurde untersucht, ob die tACS die Konsolidierung der gelernten Sequenz beeinflusst. Als Maß für die Konsolidierung wurde die Abnahme der Reaktionszeiten ohne weiteres Training zum Zeitpunkt T3 gewertet. Zu diesem Zweck wurden jeweils für beide Konditionen (SRTT und Randomisiert) die Reaktionszeiten nach Erlernen der Sequenz (T2) mit der ersten Sequenz unmittelbar nach der tACS (T3) mithilfe einer ANOVA hinsichtlich der Faktoren *Zeit* (T2 vs. T3) und *Stimulationsgruppe* (10 Hz vs. 20 Hz vs. Scheinstimulation) berechnet.

In der SRTT zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt des Faktors *Zeit* ($F(1,30)=9,867$, $p<0,01$) und eine signifikante *Zeit x Stimulationsgruppe* Interaktion ($F(2,30)=3,266$, $p=0,05$; Abbildung 7). Es zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt des Faktors *Stimulationsgruppe* ($F(2,30)=2,374$, $p=0,11$).

Im Rahmen der Post-Hoc-Analyse mittels t-Tests für abhängige Stichproben wurden die Reaktionszeiten T2 vs. T3 jeweils für die 3 Stimulationsgruppen verglichen. Die Analyse zeigte eine signifikante Abnahme der Reaktionszeiten, sowohl in der 20 Hz Gruppe ($t(10)=4,019$, $p=0,01$), als auch in der 10 Hz Gruppe ($t(9)=3,493$, $p=0,01$), aber keinen signifikanten Effekt in der Scheinstimulations-Gruppe ($t(11)=-0,013$, $p=0,99$).

Zum Zeitpunkt T3 zeigten sich zudem signifikant schnellere Reaktionszeiten in der 20 Hz Gruppe im Vergleich zur 10 Hz Gruppe ($t(21)=2,562$; $p=0,05$). Der Vergleich zwischen der 20

Hz tACS und der Scheinstimulation ergab einen Trend zu schnelleren Reaktionszeiten nach 20 Hz tACS ($t(21)=-2,138$; $p=0,08$). Der Vergleich zwischen der 10 Hz und der Scheinstimulation zeigte keinen signifikanten Unterschied ($t(22)=-0,250$, $p=0,81$).

In der randomisierten Bedingung zeigte sich in der ANOVA ein signifikanter Haupteffekt des Faktors *Zeit* ($F(1,31)=10,334$, $p=0,03$; Abb.7), aber kein signifikanter Effekt des Faktors *Stimulationsgruppe* ($F(2,31)=1,729$, $p=0,19$) und keine signifikante Interaktion der Faktoren *Zeit x Stimulationsgruppe* ($F(2,31)=0,059$, $p=0,94$).

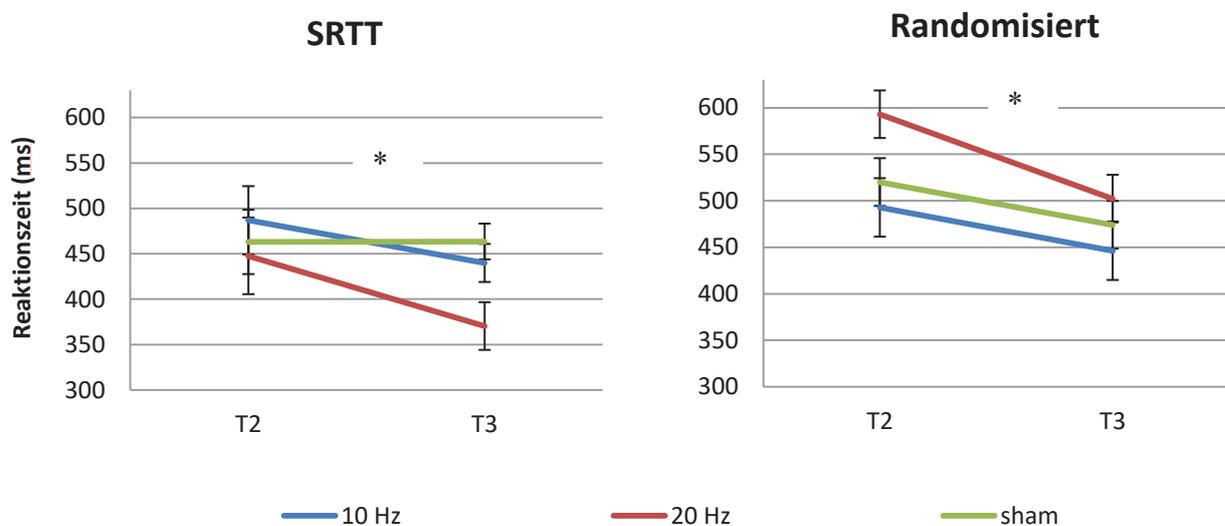


Abbildung 7: Stimulationseffekte der tACS. Mittlere Reaktionszeiten der 3 Stimulationsgruppen in der SRTT. Die Analyse ergab einen signifikanten Haupteffekt des Faktors *Zeit* und eine signifikante Interaktion der Faktoren *Zeit x Stimulationsgruppe* (*= p -Werte $\leq 0,05$).

3.4 Auswertung des Fragebogens

Alle Probanden haben die Stimulation mit der tACS und der TMS gut vertragen. Sie wurden nach dem Experiment zu subjektiven Empfindungen und Einschätzungen bezüglich ihrer Stimulationsgruppe befragt.

3.4.1 Subjektive Empfindungen

Sensorische Empfindungen unter den Stimulationselektroden während einer tACS wurden in vorangegangenen Studien bereits beschrieben (Nitsche et al., 2003, Bikson et al., 2016). So decken sich die Wahrnehmungen unserer Probanden weitestgehend mit dem bereits bekannten

sensorischen Phänomen: 33 % aller Probanden empfanden ein Kribbeln an der Kopfhaut des stimulierten Areals, was vermutlich dem Eindringen der Stromstärke geschuldet ist und die Erregung sensibler Nervenfasern der Kopfhaut widerspiegelt.

Weitere 11 % der Probanden verspürten Müdigkeit während und 28 % nach der tACS. Dieser Effekt ist bislang nicht als Nebenwirkung einer tACS beschrieben worden. Da der Effekt unabhängig von der Stimulationsbedingung auftrat, ist die Annahme naheliegend, dass er am ehesten auf die Aufgabenausführung zurückgeführt werden kann.

Ein wiederholt in der Literatur beschriebener Nebeneffekt der tACS wurde von den Probanden der vorliegenden Arbeit nicht beschrieben, nämlich das Auftreten von visuellen Lichtsensationen, die auf eine retinale Stimulation durch die orbitale Referenzelektrode zurückzuführen sind. Dieses Phänomen tritt typischerweise bei einer tACS-Anwendung unter 35 Hz auf.

3.4.2 Einschätzung der Frequenz

Nach dem Experiment wurden die Probanden über ihre Einschätzung befragt, mit welcher Frequenz sie stimuliert wurden. Dabei wurden ihnen die drei Stimulationsgruppen 10 Hz, 20 Hz und Scheinstimulation zur Wahl genannt. Außerdem wurden sie gefragt wie sicher sie sich auf einer Skala von 1 (gar nicht sicher) bis 10 (völlig sicher) mit ihrer Einschätzung waren. 55,6 % der Probanden haben die Stimulationsgruppe richtig benannt. Dabei gab es zwischen den Gruppen starke Unterschiede: 8,3 % Probanden haben die 10 Hz-Stimulation, 25 % die 20 Hz-Stimulation und 83,3 % die Scheinstimulation richtig erkannt. Die Sicherheit der subjektiven Einschätzung der eigenen Stimulationsgruppe lag bei einem Mittelwert von $6,4 \pm 0,4$. In der 10 Hz Gruppe lag die Sicherheit der Einschätzung bei $6,0 \pm 0,7$, in der 20 Hz Gruppe bei $7,2 \pm 0,8$ und in der Scheinstimulationsgruppe bei $5,9 \pm 0,8$ Punkten.

3.4.3 Erkennen der Sequenz

Auf die Frage nach einer sich wiederholenden Sequenz im Aufgabenmuster gaben 16,7 % der Probanden an diese erkannt zu haben und konnten die SRTT auch korrekt wiedergeben.

Die Rechtshändigkeit wurde mithilfe des Edinburgh-Händigkeitsinventars formal getestet. Der mittlere Lateralisierungsquotient aller Teilnehmer lag bei $86,0 \pm 4,49$. Eine einfaktorische ANOVA ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Stimulationsgruppen ($F(2,35)=1,735, p=0,19$).

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach, inwiefern die tACS mit 10 Hz und 20 Hz über dem linken M1 während der frühen Konsolidierung einen Effekt auf den Abruf einer neu erlernten motorischen Sequenz zeigt. Nachdem die Probanden die SRTT mit der rechten Hand erlernt hatten (T1 vs. T2), wurde die tACS mit 10 Hz, 20 Hz oder eine Scheinstimulation über dem linken M1 für zehn Minuten appliziert. Der Abruf der erlernten SRTT nach der Stimulation (T3) zeigte signifikant schnellere Reaktionszeiten in der 20 Hz Stimulationsgruppe im Vergleich zur 10 Hz Gruppe. Der Vergleich mit der Scheinstimulationsgruppe zeigte einen Trend zu schnelleren Reaktionszeiten nach 20 Hz tACS. Außerdem zeigte sich ein unspezifischer Effekt auf die Reaktionszeiten in der randomisierten Bedingung: Hier waren die Probanden nach der Stimulation (T3) ebenfalls schneller als am Ende der Übungsphase (T2).

4.1 Bedeutung des M1 für motorisches Sequenzlernen

Wir untersuchten das motorische Lernen bei rechtshändigen Probanden anhand von Verhaltenseffekten im Sinne von gemessenen Reaktionszeiten. Die Probanden führten eine SRTT mit der rechten Hand aus. Zunächst gingen wir der Frage nach, ob es in der SRTT als Ausdruck motorischen Lernens zu einer Beschleunigung der Reaktionszeiten kam. Dafür wurde der Vergleich der Reaktionszeiten zu Beginn der SRTT in der 1. Sequenz (T1) mit der 9. Sequenz der SRTT (T2) herangezogen, der in allen Gruppen schnellere Reaktionszeiten zeigte. Analog zur SRTT verglichen wir auch in der randomisierten Bedingung die Reaktionszeiten der 1. Sequenz (T1) mit der 9. Sequenz (T2). Hier wurde keine Veränderung evident, sodass davon auszugehen ist, dass erwartungsgemäß kein Lernen stattfand. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit vorangegangenen Studien (Nissen & Bullemer, 1987, Robertson et al., 2007) und zeigen, dass in der vorliegenden Studie Sequenzlernen induziert worden ist. Damit war die Grundvoraussetzung für die Untersuchung der tACS-Effekte auf die frühe Konsolidierung einer neu erlernten motorischen Sequenz geschaffen.

4.1.1 Die Rolle des M1 für die frühe Konsolidierung

Vorausgehende Arbeiten weisen auf die Beteiligung des M1 für die frühe Konsolidierung einer neu gelernten motorischen Sequenz hin (Tecchio et al., 2010, Hardwick et al., 2013). Während der Ausführung einer SRTT zeigte sich eine stärkere Aktivierung als Hinweis auf

eine stärkere Rekrutierung von Neuronen des M1, die auch während einer Ruhephase nach der Bewegungsausführung, also während der Konsolidierungsphase anhielt (Karni et al., 1998, Robertson et al., 2005, Hallgato et al., 2013). Darüber hinaus konnten veränderte neuronale Oszillationsmuster, vor allem im Beta-Band gezeigt werden (Boonstra et al., 2007). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen die Relevanz des M1 für die frühe Konsolidierung. Es zeigte sich ein fördernder Effekt der 20 Hz tACS auf die Reaktionszeiten in einer zuvor gelernten SRTT.

4.2 Effekte der tACS auf die frühe Konsolidierung

Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass die über dem M1 applizierte 20 Hz tACS die Konsolidierung einer neu erlernten motorischen Sequenz fördert. Dass eine Konsolidierung auch ohne Stimulation stattgefunden hat, zeigt sich an den Ergebnissen der Scheinstimulationsgruppe. So zeigte sich im Vergleich der Reaktionszeiten zu den Zeitpunkten T2 und T3 zwar keine signifikante Verbesserung, allerdings starteten die Probanden in dieser Gruppe auf dem zuvor angeeigneten Reaktionsniveau. Dass die Konsolidierung auch zusätzlich gefördert werden kann, bestätigt sich in unserer Studie vor allem durch den Effekt der 20 Hz tACS. Die Probanden in dieser Gruppe zeigten signifikant schnellere Reaktionszeiten zum Zeitpunkt T3 im Vergleich zum Zeitpunkt T2, also unmittelbar nach der tACS, die während der Konsolidierung appliziert wurde. Zusammengefasst kann man schlussfolgern, dass motorisches Sequenzlernen durch die tACS in Abhängigkeit von der Frequenz beeinflusst werden kann.

Ein wichtiger Parameter für die Wirksamkeit der tACS ist die endogene oszillatorische Aktivität (Thut et al., 2011, Neuling et al., 2013, Helfrich et al., 2014). Die tACS wirkt auf bereits bestehende Oszillationen wahrscheinlich durch die Induktion einer rhythmischen Stimulation, die die endogene oszillatorische Aktivität synchronisiert und verstärkt (Zaehle et al., 2010). Wenn die tACS-Frequenz der endogenen oszillatorischen Aktivität stark ähnelt, dann können sogar sehr geringe tACS-Ströme diese Oszillationen in ihrer Amplitude und Frequenz beeinflussen (Antal & Herrmann, 2016). Diese Schlussfolgerung wird bekräftigt von Kanai und Kollegen (2008), die gezeigt haben, dass die okzipitale Cortex-Stimulation am wirkungsvollsten war, wenn die Stimulation in Frequenzen erfolgte, die während Helligkeit und Dunkelheit dominieren, sprich mittels Beta-Oszillationen in einer beleuchteten Umgebung und mittels Alpha-Oszillationen bei Dunkelheit (Kanai et al., 2008).

4.2.1 Neurophysiologische zentrale Effekte der tACS auf Oszillationen

Auch wenn durch die vorliegende Untersuchung die exakten Mechanismen der tACS auf neuronaler Ebene nicht näher beleuchtet werden können, ist jedoch bisher zum einen in tierexperimentellen Studien herausgearbeitet worden, dass die tACS in einer schwachen Modulation des Ruhemembranpotentials resultiert (Deans et al., 2007, Fröhlich & McCormick, 2010, Ozen et al. 2010, Reato et al., 2013). Es wurde gezeigt, dass sinusoidaler Wechselstrom mit Frequenzen zwischen 10 Hz und 100 Hz auch zu sinusoidalen Fluktuationen des Ruhemembranpotentials in den entsprechenden Frequenzen führte (Deans et al., 2007). Eine Vermutung ist, dass wenn der neuronale Input anderer Neuronen unterschwellig bleibt, die sinusoidale Modulation der tACS ausreichend ist, um die zelluläre Membranpotentialschwelle zu überschreiten und eine Fluktuation in der tACS-Frequenz zu bewirken (Antal & Herrmann, 2016). Die tACS kann somit mit vorherrschenden neuronalen Oszillationen interferieren und deren Frequenz spezifisch modulieren. Zum anderen ließen sich in vivo und in vitro zeigen, dass sich die neuronale Feuerrate einer rhythmischen elektromagnetischen Stimulation angleicht (Fröhlich & McCormick, 2010, Ozen et al., 2010, Veniero et al., 2016). Außerdem lieferten EEG- und noch deutlicher Magnetenzephalographie-(MEG) Studien am menschlichen Gehirn Evidenz dafür, dass sich während einer tACS die oszillatorische Hirnaktivität dem extern eingebrachten Rhythmus angleicht (Helfrich et al., 2014, Witkowski et al., 2015, Veniero et al., 2016), was auch Cabral-Calderin und Kollegen (2016) bestätigen konnten. Sie zeigten, dass eine tACS lokale spontane schwache Fluktuationen, aber auch ihre Verbindung mit weiter entfernten Hirnregionen moduliert (Cabral-Calderin et al., 2016).

4.2.2 Frequenzabhängigkeit der tACS-Effekte

Der verbesserte Abruf der motorischen Sequenz infolge der 20 Hz tACS unserer Studie ergänzt die Ergebnisse von Feurra et al. (2011). Sie berichteten eine Zunahme der kortikospinalen Exzitabilität während einer 20 Hz tACS durch den Nachweis größerer Amplituden motorisch evozierter Potenziale (MEP). Die Stimulation mit 5 Hz, 10 Hz und 40 Hz hatte keinen signifikanten Effekt auf die MEP-Amplitude (Feurra et al., 2011). Nakazono und Kollegen (2016) zeigten ebenfalls eine erhöhte Exzitabilität des M1 nach 20 Hz tACS als Hinweis darauf, dass die tACS die neuronale Synchronisation modulieren kann und diese Effekte mit einer Veränderung der motor-kortikalen Exzitabilität einherzugehen scheinen. Ein fördernder Effekt der Beta-Stimulation auf motorische Leistung ist auch von Naros &

Gharabaghi (2016) mittels EEG beschrieben worden. Sie applizierten bei chronischen Schlaganfall-Patienten eine 20 Hz tACS über dem M1 der betroffenen Hemisphäre und stellten eine damit einhergehende verbesserte Leistung bei einer Aufgabe für motorisches Vorstellungsvermögen fest (Naros & Gharabaghi, 2016).

In einer vorausgehenden Arbeit zeigte sich ein fördernder Effekt auf den Abruf der SRTT sowohl mit 10 Hz als auch mit 20 Hz tACS, die während des Lernens appliziert wurde (Pollok et al., 2015). Die 20 Hz tACS begünstigte die motorische Stabilisierung, was sich in einer geringeren Interferenz gegenüber einer randomisierten Bedingung zeigte (Pollok et al., 2015). Unsere Studienergebnisse ergänzen somit die vorangegangene Evidenz, dass Beta-Oszillationen eine lernabhängige frühe kortikale Reorganisation induzieren können und damit die frühe motorische Konsolidierung fördern. Eine andere Arbeit zeigt allerdings auch einen förderlichen Effekt auf motorisches Sequenzlernen einer 10 Hz tACS, wenn diese während des Lernens appliziert wird (Antal et al., 2008). In dieser Untersuchung war der Effekt frequenzspezifisch nur für die 10 Hz tACS sichtbar und konnte nicht für die 15 und 30 Hz tACS gezeigt werden. Jensen und Mazaheri (2010) zeigten, dass eine erhöhte Alpha Aktivität mit einer Inhibition kortikaler Netzwerke, die für die Aufgabenausführung irrelevant sind, einhergehen könnte. Vor diesem Hintergrund lässt sich vermuten, dass die 10 Hz tACS motor-kortikale Prozesse blockieren könnte, die nicht relevant für die Aufgabenausführung sind und somit motorisches Lernen fördern könnte. Zu dieser Erkenntnis gelangten auch Pollok und Kollegen (2014), die zeigen konnten, dass die Suppression motor-kortikaler Beta-Oszillationen während der Akquisition einer SRTT deren Konsolidierung zu fördern scheint (Pollok et al., 2014).

Cappon und Kollegen (2016) zeigten einen weiteren differentiellen Effekt von 10 Hz und 20 Hz tACS auf Reaktionszeiten und MEPs mittels TMS über M1. So führte eine 20 Hz tACS zu einer verminderten Kontrolle und einer verminderten MEP-Amplitude, was auf eine verminderte M1-Exzitabilität schließen lässt. Eine 10 Hz tACS führte zu einer Abnahme der Inhibition, aber zu keiner Änderung des MEP-Signals und bewirkte somit mutmaßlich keine unmittelbare Änderung der M1-Exzitabilität (Cappon et al., 2016). Das Ergebnis steht im Einklang mit der Annahme, dass eine 10 Hz tACS über M1 nicht mit einer unmittelbaren Veränderung der M1-Exzitabilität einhergeht (Feurra et al., 2011, 2013, Schutter & Hortensius, 2011). Guerra und Kollegen (2016) lieferten in einer EEG-Studie zudem weitere Hinweise auf eine enge Assoziation von kortikaler Beta-Aktivität mit sensomotorischer Integrationsleistung. Mittels einer 20 Hz tACS im Vergleich mit einer 7 Hz tACS zeigten sie

per TMS und EEG, dass eine 20 Hz tACS über M1 zu einer verminderten Inhibition motorischer Kontrolle führte (Guerra et al., 2016). Dementsprechend zeigte sich in einer vorangegangenen Studie, dass die 20 Hz tACS zu einer Verlangsamung der Bewegungsausführung führte (Pogosyan et al., 2009). In diesem Zusammenhang wurde erörtert, dass Beta-Oszillationen relevant sein könnten für die Aufrechterhaltung des gegenwärtigen motorischen Zustands (Engel & Fries, 2010), was wiederum bedeuten würde, dass eine Zunahme von Beta-Oszillationen nachteilig für motorisches Lernen wäre.

Zusammenfassend gibt es Hinweise darauf, dass während der Akquisition die Suppression von Beta-Oszillationen Sequenzlernen fördert, während die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit darauf hinweisen, dass die Verstärkung von Beta-Oszillationen nach dem Lernen die Konsolidierung einer neu erlernten Sequenz fördern.

Somit legen die vorliegenden Daten die Hypothese nahe, dass die tACS im Beta-Frequenzband während der Konsolidierung diese vermutete Reorganisation des M1 fördern könnte.

Im Rahmen einer verwandten Studie wurde unter denselben Bedingungen nach demselben Protokoll der vorliegenden Arbeit statt einer tACS, eine anodale und kathodale tDCS angewendet, um mögliche Effekte einer Exzitabilitätsänderung des M1 zu untersuchen (Krause et al., 2016). Diese Arbeit zeigte, dass die tDCS ebenfalls mit einer Verbesserung der Reaktionszeit assoziiert war und das Ausmaß der Verbesserung denen der 20 Hz tACS ähnelte. Daher könnten die Effekte der tACS auf Veränderungen der Exzitabilität zurückzuführen sein. Diese Hypothese steht mit Arbeiten anderer Arbeitsgruppen im Einklang, die zeigen konnten, dass die tACS in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer mit einer veränderten motor-kortikalen Exzitabilität und/oder neuroplastischen Reorganisation des M1 assoziiert ist (Thut et al., 2011, Antal & Paulus, 2012, Hermann et al., 2013). Einschränkend ist jedoch darauf hinzuweisen, dass in der Studie von Krause und Mitarbeitern (2016) die tDCS auch bei der randomisierten Darbietung mit einer Beschleunigung von Reaktionszeiten einherging – die Effekte also im Gegensatz zur tACS als nicht lernspezifisch zu bewerten sind. Die tACS scheint somit über die Modulation der Exzitabilität hinausgehend andere Effekte zu induzieren, die schließlich verhaltenswirksam werden.

Betrachtet man die Effekte der 10 Hz tACS, zeigte sich zwar auch, dass nach dieser Stimulation die Reaktionszeiten zum Zeitpunkt T3 im Vergleich zu T2 signifikant schneller

waren. Allerdings waren vor allem die Reaktionszeiten nach der 20 Hz tACS im Vergleich zur 10 Hz Stimulation signifikant schneller. Das deutet auf einen möglicherweise schwächeren Effekt der Alpha-tACS während der Konsolidierung hin, den in ähnlicher Form auch Nakazono und Kollegen (2016) zeigten (Nakazono et al., 2016).

4.2.3 Limitationen

Die vorliegenden Ergebnisse deuten auf einen fördernden Effekt der 20 Hz tACS auf die frühe Konsolidierung hin. Eine Einschränkung stellt die Messung des Abrufs motorischen Lernens bereits 10 Minuten nach dem Ende der Akquisition dar, was zwar eine Schlussfolgerung über direkte Stimulationseffekte erlaubt, aber keine Aussagekraft über persistierende Effekte auf die motorische Konsolidierung hat. Dennoch zeigen die Daten der vorliegenden Arbeit, dass die tACS frequenzabhängige Effekte auf Konsolidierungsprozesse haben könnte. Ob und inwieweit sich diese auch längerfristig auf die Reaktionszeiten auswirken, bleibt im Rahmen dieser Arbeit unbeantwortet.

Außerdem kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass die Stimulation auch den prämotorischen oder präfrontalen Cortex direkt beeinflusst hat, einerseits als direkte Stimulation durch die Standardelektrodenmontage mit den recht großen Elektroden ($7 \times 5 \text{ cm}^2$) und andererseits als indirekte Stimulation durch Netzwerkeffekte in funktionell verbundenen Arealen des linken M1. Der prämotorische Cortex ist ein Teil des Netzwerkes, das in motorisches Lernen involviert ist (Hardwick et al., 2013). Dieser Annahme widersprechen Daten von Muellbacher und Kollegen, die zeigen konnten, dass implizites Lernen und dessen frühe Konsolidierung eher vom M1 vermittelt werden und nicht vom prämotorischen Cortex (Muellbacher et al., 2002). Im Gegensatz zu M1, der besonders relevant ist während der initialen Akquisition und frühen Konsolidierung einer motorischen Sequenzaufgabe (Halsband & Lange, 2006), scheint der prämotorische Cortex eher in der späten Konsolidierungsphase vor allem während des Schlafes involviert zu sein (Nitsche et al., 2010), was eine direkte Beteiligung des prämotorischen Cortex an den beobachteten Effekten unserer Arbeit eher abschwächt. Wir können wegen der Positionierung der Referenzelektrode über der rechten Orbita jedoch nicht ausschließen, dass der rechte präfrontale Cortex ebenfalls stimuliert worden ist. Dieser ist auch ein Teil des Netzwerkes, das während des motorischen Sequenzlernens involviert ist, aber er trägt eher zum expliziten Lernen bei (Halsband & Lange, 2006, Kantak et al., 2012). Das Erkennen der erlernten

Sequenz in unserer Studie ist ein Hinweis auf explizites Lernen. Auf die Frage nach einer sich wiederholenden Sequenz im Aufgabenmuster gaben 17 % der Probanden an, diese erkannt zu haben und konnten die SRTT auch korrekt wiedergeben, sodass man jedoch im Umkehrschluss bei 83 % aller Probanden vom impliziten Lernen ausgehen kann. Die Verteilung über die drei Stimulationsgruppen unterschied sich nicht. Daher erscheint die Annahme, dass die beobachteten Effekte der tACS auf die Reaktionszeiten auf eine Stimulation des präfrontalen Cortex zurückzuführen ist, weniger wahrscheinlich.

Schließlich zeigte sich, dass die Verblindung der Scheinstimulation nicht optimal erfolgt ist, da nahezu alle Probanden (10/12 Probanden) diese richtig erkannt haben. Dass eine mangelnde Verblindung in der Scheinstimulationsgruppe zu Verfälschungen der Ergebnisse führen kann ist zwar anzunehmen. Allerdings kann hierdurch nicht erklärt werden, warum nach der 20 Hz tACS im Vergleich zur 10 Hz Stimulation die Reaktionszeiten zum Zeitpunkt T3 signifikant schneller waren. Daher erscheint auch diese Annahme weniger wahrscheinlich.

4.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Die über dem M1 angewendete tACS liefert differenzielle Effekte der 10 Hz und 20 Hz Stimulation, auch wenn damit keine exakte Aussage über einen direkten Einfluss auf bestehende M1-Oszillationen getroffen werden kann. Dennoch wurden erstmalig mögliche Einflüsse der 10 Hz und 20 Hz tACS über M1 auf die frühe motorische Konsolidierung gezeigt. Weitergehende Überlegungen auf der Grundlage unserer Ergebnisse wären, wie genau sich die oszillatorischen Netzwerke auf neurophysiologischer und zellulärer Basis während der frühen und späten Konsolidierung motorisch erlernter Aufgaben ändern. Dominieren während der frühen Konsolidierung ausschließlich Beta-Oszillationen oder besitzen Alpha-Oszillationen einen modulierenden Einfluss, nicht nur während des Erwerbs motorischer Fertigkeiten, sondern auch während der Konsolidierung mit Blick auf die tACS-Effekte unserer Untersuchungen? Darüber hinaus wäre die Frage nach der Dauer der Effekte relevant. Außerdem wäre interessant, wie robust die fördernden Beta-tACS-Effekte und die so konsolidierten Inhalte gegenüber Interferenzen sind, d.h. gäbe es durch die Anwendung einer erneuten tACS in einer anderen Frequenz eventuell eine Aufhebung der zuvor geförderten motorischen Leistung? Und nicht zuletzt besteht noch immer die Frage, ob ein Einsatz der tACS in Zukunft für die Rehabilitation von motorisch und kognitiv beeinträchtigten Patienten mit z.B. Morbus Parkinson oder nach einem Schlaganfall eine erfolgsversprechende

Therapieoption darstellen könnte, um die invasiven bisherigen Therapiemethoden wie die des tiefen Hirnstimulators zu ergänzen oder eventuell sogar zu ersetzen.

5. Literaturverzeichnis

Antal A, Boros K, Poreisz C, Chaieb L, Terney D, Paulus W: Comparatively weak after-effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cortical excitability in humans. *Brain Stimul* 2008, 1(2):97-105.

Antal A, Herrmann CS: Transcranial Alternating Current and Random Noise Stimulation: Possible Mechanisms. *Neural Plast* 2016, 2016:3616807.

Antal A, Paulus W: Investigating neuroplastic changes in the human brain induced by transcranial direct (tDCS) and alternating current (tACS) stimulation methods. *Clin EEG Neurosci* 2012, 43(3):175.

Antal A, Paulus W: Transcranial alternating current stimulation (tACS). *Front Hum Neurosci* 2013, 7:317.

Ashe J, Lungu OV, Basford AT, Lu X: Cortical control of motor sequences. *Curr Opin Neurobiol* 2006, 16(2):213-221.

Aumann TD, Fetz EE: Oscillatory activity in forelimb muscles of behaving monkeys evoked by microstimulation in the cerebellar nuclei. *Neurosci Lett* 2004, 361(1-3):106-110.

Baker SN: Oscillatory interactions between sensorimotor cortex and the periphery. *Curr Opin Neurobiol* 2007, 17(6):649-655.

Baker SN, Chiu M, Fetz EE: Afferent encoding of central oscillations in the monkey arm. *J Neurophysiol* 2006, 95(6):3904-3910.

Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Jiang J, Adnan T, Mourdoukoutas AP, Kronberg G, Truong D, Boggio P *et al*: Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul* 2016.

Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, Covre P, Nitsche M, Pascual-Leone A, Fregni F: Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006, 249(1):31-38.

Boonstra TW, Daffertshofer A, Breakspear M, Beek PJ: Multivariate time-frequency analysis of electromagnetic brain activity during bimanual motor learning. *Neuroimage* 2007, 36(2):370-377.

Brovelli A, Ding M, Ledberg A, Chen Y, Nakamura R, Bressler SL: Beta oscillations in a large-scale sensorimotor cortical network: directional influences revealed by Granger causality. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004, 101(26):9849-9854.

Buitrago MM, Ringer T, Schulz JB, Dichgans J, Luft AR: Characterization of motor skill and instrumental learning time scales in a skilled reaching task in rat. *Behav Brain Res* 2004, 155(2):249-256.

Buzsaki G, Draguhn A: Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 2004, 304(5679):1926-1929.

Cabral-Calderin Y, Williams KA, Opitz A, Dechent P, Wilke M: Transcranial alternating current stimulation modulates spontaneous low frequency fluctuations as measured with fMRI. *Neuroimage* 2016, 141:88-107.

Cappon D, D'Ostilio K, Garraux G, Rothwell J, Bisiacchi P: Effects of 10 Hz and 20 Hz Transcranial Alternating Current Stimulation on Automatic Motor Control. *Brain Stimul* 2016, 9(4):518-524.

Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG: Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 1998, 79(2):1117-1123.

Courtemanche R, Fujii N, Graybiel AM: Synchronous, focally modulated beta-band oscillations characterize local field potential activity in the striatum of awake behaving monkeys. *J Neurosci* 2003, 23(37):11741-11752.

Davis NJ, Tomlinson SP, Morgan HM: The role of beta-frequency neural oscillations in motor control. *J Neurosci* 2012, 32(2):403-404.

Deans JK, Powell AD, Jefferys JG: Sensitivity of coherent oscillations in rat hippocampus to AC electric fields. *J Physiol* 2007, 583(Pt 2):555-565.

Donovan JJ Radosevich D: 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 1999.

Doyon J, Bellec P, Amsel R, Penhune V, Monchi O, Carrier J, Lehericy S, Benali H: Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behav Brain Res* 2009, 199(1):61-75.

Doyon J, Benali H: Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr Opin Neurobiol* 2005, 15(2):161-167.

Engel AK, Fries P: Beta-band oscillations--signalling the status quo? *Curr Opin Neurobiol* 2010, 20(2):156-165.

Feurra M, Bianco G, Santarnecchi E, Del Testa M, Rossi A, Rossi S: Frequency-dependent tuning of the human motor system induced by transcranial oscillatory potentials. *J Neurosci* 2011, 31(34):12165-12170.

Feurra M, Pasqualetti P, Bianco G, Santarnecchi E, Rossi A, Rossi S: State-dependent effects of transcranial oscillatory currents on the motor system: what you think matters. *J Neurosci* 2013, 33(44):17483-17489.

Fröhlich F, McCormick, DA: Endogenous electric fields may guide neocortical network activity. *Neuron* 67 2010:129-143.

Galea JM, Celnik P: Brain polarization enhances the formation and retention of motor memories. *J Neurophysiol* 2009, 102(1):294-301.

Gloor P: The work of Hans Berger. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969, 27(7):649.

Guerra A, Pogosyan A, Nowak M, Tan H, Ferreri F, Di Lazzaro V, Brown P: Phase Dependency of the Human Primary Motor Cortex and Cholinergic Inhibition Cancellation During Beta tACS. *Cereb Cortex* 2016, 26(10):3977-3990.

Hallgato E, Gyori-Dani D, Pekar J, Janacsek K, Nemeth D: The differential consolidation of perceptual and motor learning in skill acquisition. *Cortex* 2013, 49(4):1073-1081.

Halsband U: Lernen, motorisches. *Dorsch- Lexikon der Psychologie* 2014, 17. Auflage(Bern: Verlag Hans):S. 1000.

- Halsband U, Lange RK: Motor learning in man: a review of functional and clinical studies. *J Physiol Paris* 2006, 99(4-6):414-424.
- Hardwick RM, Rottschy C, Miall RC, Eickhoff SB: A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain. *Neuroimage* 2013, 67:283-297.
- Helfrich RF, Schneider TR, Rach S, Trautmann-Lengsfeld SA, Engel AK, Herrmann CS: Entrainment of brain oscillations by transcranial alternating current stimulation. *Curr Biol* 2014, 24(3):333-339.
- Herrmann CS, Rach S, Neuling T, Struber D: Transcranial alternating current stimulation: a review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes. *Front Hum Neurosci* 2013, 7:279.
- Hikosaka O, Nakamura K, Sakai K, Nakahara H: Central mechanisms of motor skill learning. *Curr Opin Neurobiol* 2002, 12(2):217-222.
- Hodgson RA, Ji Z, Standish S, Boyd-Hodgson TE, Henderson AK, Racine RJ: Training-induced and electrically induced potentiation in the neocortex. *Neurobiol Learn Mem* 2005, 83(1):22-32.
- Holm S: A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of Statistics* 1979, 6 (2):65-70.
- Jensen O, Mazaheri A: Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition. *Front Hum Neurosci* 2010, 4:186.
- Jung P, Ziemann U: Homeostatic and nonhomeostatic modulation of learning in human motor cortex. *J Neurosci* 2009, 29(17):5597-5604.
- Kantak SS, Mummidisetty CK, Stinear JW: Primary motor and premotor cortex in implicit sequence learning--evidence for competition between implicit and explicit human motor memory systems. *Eur J Neurosci* 2012, 36(5):2710-2715.
- Karni A, Meyer G, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG: Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 1995, 377(6545):155-158.

Karni A, Meyer G, Rey-Hipolito C, Jezard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG: The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998, 95(3):861-868.

Kilner JM, Baker SN, Salenius S, Jousmaki V, Hari R, Lemon RN: Task-dependent modulation of 15-30 Hz coherence between rectified EMGs from human hand and forearm muscles. *J Physiol* 1999, 516 (Pt 2):559-570.

Kilner JM, Fisher RJ, Lemon RN: Coupling of oscillatory activity between muscles is strikingly reduced in a deafferented subject compared with normal controls. *J Neurophysiol* 2004, 92(2):790-796.

Kleim JA, Barbay S, Nudo RJ: Functional reorganization of the rat motor cortex following motor skill learning. *J Neurophysiol* 1998, 80(6):3321-3325.

Korman M, Doyon J, Doljansky J, Carrier J, Dagan Y, Karni A: Daytime sleep condenses the time course of motor memory consolidation. *Nat Neurosci* 2007, 10(9):1206-1213.

Krakauer JW, Shadmehr R: Consolidation of motor memory. *Trends Neurosci* 2006, 29(1):58-64.

Krause V, Meier A, Dinkelbach L, Pollok B: Beta- Band Transcranial Alternating (tACS) and Direct Current Stimulation (tDCS) Applied After Initial Learning Facilitate Retrieval of a Motor Sequence. *Front Behav Neurosci* 2016, 10:4.

Krause V, Wach C, Sudmeyer M, Ferrea S, Schnitzler A, Pollok B: Cortico-muscular coupling and motor performance are modulated by 20 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) in Parkinson's disease. *Front Hum Neurosci* 2014, 7:928.

Lemon RN: The G. L. Brown Prize Lecture. Cortical control of the primate hand. *Exp Physiol* 1993, 78(3):263-301.

Lohse KR, Wadden K, Boyd LA, Hodges NJ: Motor skill acquisition across short and long time scales: a meta-analysis of neuroimaging data. *Neuropsychologia* 2014, 59:130-141.

Luft AR, Buitrago MM, Ringer T, Dichgans J, Schulz JB: Motor skill learning depends on protein synthesis in motor cortex after training. *J Neurosci* 2004, 24(29):6515-6520.

- Mackay S, Morgan P, Datta V, Chang A, Darzi A: Practice distribution in procedural skills training: a randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2002, 16(6):957-961.
- Martin TA KJ, Goodkin HP, Bastian AJ, Thach WT: Throwing while looking through prisms: II. Specificity and storage of multiple gaze-throw calibrations. *Brain* 1996 Aug;119 (Pt 4):1199-211 1996.
- Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Cohen L, Hallett M: Role of the human motor cortex in rapid motor learning. *Exp Brain Res* 2001, 136(4):431-438.
- Muellbacher W, Ziemann U, Wissel J, Dang N, Kofler M, Facchini S, Boroojerdi B, Poewe W, Hallett M: Early consolidation in human primary motor cortex. *Nature* 2002, 415(6872):640-644.
- Murthy VN, Fetz EE: Coherent 25- to 35-Hz oscillations in the sensorimotor cortex of awake behaving monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992, 89(12):5670-5674.
- Murthy VN, Fetz EE: Oscillatory activity in sensorimotor cortex of awake monkeys: synchronization of local field potentials and relation to behavior. *J Neurophysiol* 1996, 76(6):3949-3967.
- Nakazono H, Ogata K, Kuroda T, Tobimatsu S: Phase and Frequency-Dependent Effects of Transcranial Alternating Current Stimulation on Motor Cortical Excitability. *PLoS One* 2016, 11(9):e0162521.
- Naros G, Gharabaghi A: Physiological and behavioral effects of beta-tACS on brain self-regulation in chronic stroke. *Brain Stimul* 2016.
- Nemeth D, Janacsek K: The dynamics of implicit skill consolidation in young and elderly adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2011, 66(1):15-22.
- Neuling T, Rach S, Herrmann CS: Orchestrating neuronal networks: sustained after-effects of transcranial alternating current stimulation depend upon brain states. *Front Hum Neurosci* 2013, 7:161.
- Nissen MJ, Bullemer P: Attentional requirements of learning: evidence from performance measures. *Cogn Psychol* 1987, 19:1-32.

Nitsche MA, Doemkes S, Karakose T, Antal A, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W: Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol* 2007, 97(4):3109-3117.

Nitsche MA, Jakoubkova M, Thirugnanasambandam N, Schmalfluss L, Hullemann S, Sonka K, Paulus W, Trenkwalder C, Happe S: Contribution of the premotor cortex to consolidation of motor sequence learning in humans during sleep. *J Neurophysiol* 2010, 104(5):2603-2614.

Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N, Antal A, Tergau F, Paulus W: Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol* 2003, 114(11):2220-2222; author reply 2222-2223.

Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, Liebetanz D, Exner C, Paulus W, Tergau F: Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci* 2003, 15(4):619-626.

Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, Merzenich MM: Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci* 1996, 16(2):785-807.

Oldfield RC: The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971, 9(1):97-113.

Orban P, Peigneux P, Lungu O, Albouy G, Breton E, Laberrenne F, Benali H, Maquet P, Doyon J: The multifaceted nature of the relationship between performance and brain activity in motor sequence learning. *Neuroimage* 2010, 49(1):694-702.

Ozen S, Sirota A, Belluscio MA, Anastassiou CA, Stark E, Koch C, Buzsaki G: Transcranial electric stimulation entrains cortical neuronal populations in rats. *J Neurosci* 2010, 30(34):11476-11485.

Pascual-Leone A, Bartres-Faz D, Keenan JP: Transcranial magnetic stimulation: studying the brain-behaviour relationship by induction of 'virtual lesions'. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999, 354(1387):1229-1238.

Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M: Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science* 1994, 263(5151):1287-1289.

- Plautz EJ, Milliken GW, Nudo RJ: Effects of repetitive motor training on movement representations in adult squirrel monkeys: role of use versus learning. *Neurobiol Learn Mem* 2000, 74(1):27-55.
- Pogosyan A, Gaynor LD, Eusebio A, Brown P: Boosting cortical activity at Beta-band frequencies slows movement in humans. *Curr Biol* 2009, 19(19):1637-1641.
- Pollok B, Boysen AC, Krause V: The effect of transcranial alternating current stimulation (tACS) at alpha and beta frequency on motor learning. *Behav Brain Res* 2015, 293:234-240.
- Pollok B, Gross J, Muller K, Aschersleben G, Schnitzler A: The cerebral oscillatory network associated with auditorily paced finger movements. *Neuroimage* 2005, 24(3):646-655.
- Pollok B, Krause V, Butz M, Schnitzler A: Modality specific functional interaction in sensorimotor synchronization. *Hum Brain Mapp* 2009, 30(6):1783-1790.
- Pollok B, Latz D, Krause V, Butz M, Schnitzler A: Changes of motor-cortical oscillations associated with motor learning. *Neuroscience* 2014, 275:47-53.
- Reato D, Rahman A, Bikson M, Parra LC: Effects of weak transcranial alternating current stimulation on brain activity-a review of known mechanisms from animal studies. *Front Hum Neurosci* 2013, 7:687.
- Reis J, Robertson EM, Krakauer JW, Rothwell J, Marshall L, Gerloff C, Wassermann EM, Pascual-Leone A, Hummel F, Celnik PA *et al*: Consensus: Can transcranial direct current stimulation and transcranial magnetic stimulation enhance motor learning and memory formation? *Brain Stimul* 2008, 1(4):363-369.
- Rioult-Pedotti MS, Friedman D, Donoghue JP: Learning-induced LTP in neocortex. *Science* 2000, 290(5491):533-536.
- Rioult-Pedotti MS, Friedman D, Hess G, Donoghue JP: Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. *Nat Neurosci* 1998, 1(3):230-234.
- Robertson EM: The serial reaction time task: implicit motor skill learning? *J Neurosci* 2007, 27(38):10073-10075.

Robertson EM, Pascual-Leone A, Miall RC: Current concepts in procedural consolidation. *Nat Rev Neurosci* 2004, 5(7):576-582.

Robertson EM, Press DZ, Pascual-Leone A: Off-line learning and the primary motor cortex. *J Neurosci* 2005, 25(27):6372-6378.

Salenius S, Schnitzler A, Salmelin R, Jousmaki V, Hari R: Modulation of human cortical rolandic rhythms during natural sensorimotor tasks. *Neuroimage* 1997, 5(3):221-228.

Sami S, Robertson EM, Miall RC: The time course of task-specific memory consolidation effects in resting state networks. *J Neurosci* 2014, 34(11):3982-3992.

Sanes JN, Donoghue JP: Oscillations in local field potentials of the primate motor cortex during voluntary movement. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993, 90(10):4470-4474.

Schmidt R, Thews G, Lang F: Motorische Systeme. Physiologie des Menschen. 1985.

Schnitzler A, Gross J: Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2005, 6(4):285-296.

Schutter DJ, Hortensius R: Retinal origin of phosphenes to transcranial alternating current stimulation. *Clin Neurophysiol* 2010, 121(7):1080-1084.

Shadmehr R, Brashers-Krug T: Functional stages in the formation of human long-term motor memory. *J Neurosci* 1997, 17(1):409-419.

Shadmehr R, Holcomb HH: Neural correlates of motor memory consolidation. *Science* 1997, 277(5327):821-825.

Shadmehr R, Krakauer JW: A computational neuroanatomy for motor control. *Exp Brain Res* 2008, 185(3):359-381.

Song S: Consciousness and the consolidation of motor learning. *Behav Brain Res* 2009, 196(2):180-186.

Soteropoulos DS, Baker SN: Cortico-cerebellar coherence during a precision grip task in the monkey. *J Neurophysiol* 2006, 95(2):1194-1206.

Stagg CJ, Nitsche MA: Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist* 2011, 17(1):37-53.

Takei T, Seki K: Spinomuscular coherence in monkeys performing a precision grip task. *J Neurophysiol* 2008, 99(4):2012-2020.

Tecchio F, Zappasodi F, Assenza G, Tombini M, Vollaro S, Barbati G, Rossini PM: Anodal transcranial direct current stimulation enhances procedural consolidation. *J Neurophysiol* 2010, 104(2):1134-1140.

Thut G, Miniussi C: New insights into rhythmic brain activity from TMS-EEG studies. *Trends Cogn Sci* 2009, 13(4):182-189.

Thut G, Miniussi C, Gross J: The functional importance of rhythmic activity in the brain. *Curr Biol* 2012, 22(16):R658-663.

Thut G, Schyns PG, Gross J: Entrainment of perceptually relevant brain oscillations by non-invasive rhythmic stimulation of the human brain. *Front Psychol* 2011, 2:170.

van Ede F, de Lange F, Jensen O, Maris E: Orienting attention to an upcoming tactile event involves a spatially and temporally specific modulation of sensorimotor alpha- and beta-band oscillations. *J Neurosci* 2011, 31(6):2016-2024.

Veniero D, Vossen A, Gross J, Thut G: Lasting EEG/MEG Aftereffects of Rhythmic Transcranial Brain Stimulation: Level of Control Over Oscillatory Network Activity. *Front Cell Neurosci* 2015, 9:477.

Voskuhl J, Struber D, Herrmann CS: Transcranial alternating current stimulation. Entrainment and function control of neuronal networks. *Nervenarzt* 2015, 86(12):1516-1522.

Wach C, Krause V, Moliadze V, Paulus W, Schnitzler A, Pollok B: The effect of 10 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) on corticomuscular coherence. *Front Hum Neurosci* 2013, 7:511.

Witham CL, Baker SN: Network oscillations and intrinsic spiking rhythmicity do not covary in monkey sensorimotor areas. *J Physiol* 2007, 580(Pt.3):801-814.

Witham CL, Wang M, Baker SN: Cells in somatosensory areas show synchrony with beta oscillations in monkey motor cortex. *Eur J Neurosci* 2007, 26(9):2677-2686.

Witkowski M, Garcia-Cossio E, Chander BS, Braun C, Birbaumer N, Robinson SE, Soekadar SR: Mapping entrained brain oscillations during transcranial alternating current stimulation (tACS). *Neuroimage* 2015, 140:89-98.

Zaehle T, Rach S, Herrmann CS: Transcranial alternating current stimulation enhances individual alpha activity in human EEG. *PLoS One* 2010, 5(11):e13766.

Zaghi S, Acar M, Hultgren B, Boggio PS, Fregni F: Noninvasive brain stimulation with low-intensity electrical currents: putative mechanisms of action for direct and alternating current stimulation. *Neuroscientist* 2010, 16(3):285-307.

Ziemann U, Ilic TV, Pauli C, Meintzschel F, Ruge D: Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *J Neurosci* 2004, 24(7):1666-1672.

Zilles K, Rehkämper G: Funktionelle Neuroanatomie. *Springer, Berlin 1993 ISBN 3-540-54690-1* 1993.

Danksagung

Diese Arbeit wäre ohne die Unterstützung zahlreicher lieber Menschen nicht möglich gewesen, daher möchte ich die Möglichkeit nutzen und mich an dieser Stelle bedanken.

Zunächst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Alfons Schnitzler, der es mir ermöglichte an seinem Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie zu forschen und zu promovieren.

Dann möchte ich mich herzlichst bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Bettina Pollok bedanken. Sie hat mir mit stets schneller, unermüdlicher und auch in schwierigen Phasen immer unbeirrt positiver und netter Hilfe zur Seite gestanden.

Ebenso spreche ich meiner Betreuerin Frau Dr. Vanessa Krause ein riesiges Dankeschön aus. Sie unterstützte mich mit stets wertvollem und konstruktivem Feedback während der Niederschrift dieser Arbeit, sowie zuvor bei der zeitintensiven Datenerhebung im Labor.

Durch die gemeinsame beharrliche Unterstützung von Frau Prof. Dr. Bettina Pollok und Frau Dr. Vanessa Krause während der Versuchsplanung, Durchführung und Datenauswertung bis hin zu den konstruktiven Vorschlägen beim Verfassen der Dissertation fand ich die manchmal nötige Unterstützung weiterzuschreiben und die kostbaren Hilfestellungen umzusetzen, trotz zeitweise erschwelter Bedingungen. Zudem vereinfachten sie mir mit ihrer beider strukturierten, bedachten Art den anfänglich eher unbedachten Einstieg in das Promotionsvorhaben. Ihre gemeinsame Unterstützung hat maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Außerdem möchte ich meinen liebevollen Eltern und meinem herzenguten Bruder für ihre bedingungslose Hilfe in jeder Lebenslage danken. Sie haben mich durch ihr beeindruckendes Vorbild geprägt und mir stets ungefragt all die nötige Unterstützung geschenkt, um meine Lebensentscheidungen umzusetzen.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meinem warmherzigen Mann, Partner und Vater unserer zwei wundervollen Söhne, André. Sein steter unermüdlicher Zuspruch verleiht mir täglich Kraft und seine immer liebevolle emotionale Unterstützung erleichtert alle (auch mal schweren) Phasen des Lebens und dient mir als fürsorgliche Stütze.

Des Weiteren haben meine Freunde, vor allem Julia und Sven Weißer sowie Nathalie Kamp, durch liebe Worte, stetes aufrichtiges Interesse, Bejubeln der kleinen Erfolge und

aufbauenden Zuspruch den spannenden Weg der Promotion begleitet, wofür ich ein herzliches Dankeschön ausspreche.

Zuletzt bedanke ich mich herzlich bei allen Probanden, darunter einige Kollegen und Kolleginnen des Instituts für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie, die sich zur Verfügung gestellt haben, um die vorliegende Arbeit dadurch erst zu ermöglichen.

Eidesstattliche Versicherung

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

20.02.2017, Anna Meier