

Aus dem Institut für Klinische Neurowissenschaften und
Medizinische Psychologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Professor Dr. med. A. Schnitzler

Die Modulation motorischer Lernprozesse beim Menschen durch
transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) des primären
motorischen Kortex

Dissertation

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

vorgelegt von
Alexander Philipp Sturm
2019

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. phil. Bettina Pollok

Zweitgutachter: PD Dr. med. Til Menge

Das mit der Kreatur, damit hat's doch seine eigene Bewandtnis, und was da das Richtige ist, darüber sind die Akten noch nicht geschlossen. Glaube mir, Effi, *das ist auch ein weites Feld.*

Theodor Fontane

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die funktionelle Bedeutung des primären motorischen Kortex (M1) für das implizite Erlernen und die frühe Konsolidierung einer motorischen Sequenz untersucht. Dazu wurde die Exzitabilität des linken M1 mithilfe der transkraniellen Gleichstromstimulation (engl.: *transcranial direct current stimulation*, tDCS) während der Akquisition einer seriellen Reaktionszeitaufgabe (engl.: *serial reaction time task*, SRTT) moduliert. Achtzehn gesunde, rechtshändige Probanden erhielten in drei Sitzungen eine anodale, kathodale und Scheinstimulation. Ausgewertet wurden die Reaktionszeiten zu Beginn der SRTT (t_1), zum Ende der Akquisition (t_2), nach einer 30-minütigen Pause (t_4) und zur Testung der Interferenzneigung nach Darbietung eines randomisierten Musters unmittelbar nach der Akquisition (t_3) und nach der Pause (t_5). Unter Scheinstimulation zeigten sich als Ausdruck des Sequenzlernens schnellere Reaktionszeiten zum Zeitpunkt t_2 im Vergleich zu t_1 allein in der sequentiellen Bedingung. Unter anodaler Stimulation zeigte sich eine unspezifische Reaktionszeitbeschleunigung sowohl in der sequentiellen als auch der randomisierten Bedingung. Unter kathodaler Stimulation zeigten sich keine signifikanten Effekte. Die Daten weisen auf einen hemmenden Effekt der kathodalen tDCS über dem M1 auf die Akquisition einer motorischen Sequenz hin. Die Analyse des Lernverlaufs zeigt, dass dieser transient und auf eine Reaktionszeitverlangsamung allein im ersten Lernblock zurückzuführen ist. Der Vergleich der Reaktionszeiten zwischen t_2 und t_4 zeigte eine unspezifische Abnahme der Reaktionszeiten nach anodaler und Scheinstimulation. Die kathodale tDCS zog keine signifikanten Effekte nach sich. Es fanden sich keine Hinweise auf eine Modulation der frühen Interferenzneigung (t_3) durch die tDCS. Diese war 30 Minuten nach anodaler tDCS (t_5) signifikant reduziert. Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, (i) dass die kathodale tDCS über dem M1 die Akquisition einer motorischen Sequenz hemmt und (ii) die anodale tDCS Reaktionszeiten unspezifisch beschleunigt. Zudem zeigte sich (iii) ein fördernder Effekt der anodalen tDCS auf die Interferenzneigung nach einer 30-minütigen Pause. Die Daten unterstützen die Annahme, dass der M1 in die Akquisition und Konsolidierung neu erlernter Sequenzen involviert ist. Die Effekte auf die Konsolidierung treten mit einer zeitlichen Verzögerung auf und sind am ehesten mit neuroplastischen Prozessen vereinbar.

Summary

The present study investigates the functional relevance of the primary motor cortex (M1) for the acquisition and early consolidation of an implicitly learned motor sequence. To address this issue the excitability of the left M1 was modulated during the acquisition of a serial reaction time task (SRTT) by transcranial direct current stimulation (tDCS). Eighteen healthy, right-handed subjects received anodal, cathodal and sham stimulation in subsequent sessions. Reaction times were measured at the beginning of the SRTT ($t1$), at the end of acquisition ($t2$), after a break of 30 minutes ($t4$) and to test susceptibility to interferences after random patterns after the acquisition ($t3$) and after the break ($t5$). Reaction times decreased during sham stimulation from $t1$ to $t2$ in sequential trials only, indicating successful motor sequence learning. An unspecific acceleration of reaction times was observed under anodal stimulation, while cathodal tDCS did not yield significant effects. The data indicate an inhibitory effect of cathodal tDCS applied to M1 on the acquisition of a motor sequence. The analysis of reaction times during the time course of acquisition revealed this effect to be transient and only based on an increase of reaction times during the first learning block. The comparison of reaction times between $t2$ and $t4$ revealed an unspecific decrease of reaction times after applying anodal and sham stimulation. Cathodal tDCS was not associated with significant effects. There was no evidence for a modulating effect of tDCS on early susceptibility to interference ($t3$). In contrast to this, anodal stimulation reduced susceptibility to interference after a break of 30 minutes ($t5$). The present data indicate (i) an inhibitory effect of cathodal tDCS applied over M1 on the acquisition of a motor sequence and (ii) an unspecific acceleration of reaction times due to anodal tDCS. Furthermore (iii) anodal tDCS was found to stabilize the learned motor pattern as indicated by reduced susceptibility to interference after a break of 30 minutes. The present data support the assumption that the M1 is causally involved in the acquisition and early consolidation of a motor sequence. The effects on consolidation occurred with delay and are most likely due to neural plasticity.

Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
ANOVA	Varianzanalyse (engl.: <i>analysis of variance</i>)
BA	Brodmann-Areal
Ca²⁺	Kalziumionen
EEG	Elektroenzephalografie
EHI	Edinburgh Händigkeitsinventar
EPSP	exzitatorisches postsynaptisches Potential
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	γ -Aminobuttersäure
LTD	Langzeit-Depression (engl.: <i>long-term depression</i>)
LTP	Langzeit-Potenzierung (engl.: <i>long-term potentiation</i>)
M1	primärer motorischer Kortex
MEP	motorisch evoziertes Potential
Mg²⁺	Magnesiumionen
NaCl	Natriumchlorid
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PAS	gepaart-assoziative Stimulation (engl.: <i>paired associative stimulation</i>)
PFC	präfrontaler Kortex
PMC	prämotorischer Kortex
SMA	supplementäres motorisches Areal
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SEQTAP	sequentielle Fingertapping-Aufgabe (engl.: <i>sequential finger tapping task</i>)
SRTT	serielle Reaktionszeitaufgabe (engl.: <i>serial reaction time task</i>)
SVIPT	sequentielle, visuell-isometrische Fingerdruck-Aufgabe (engl.: <i>sequential visual isometric pinch tasks</i>)
tACS	transkranielle Wechselstromstimulation (engl.: <i>transcranial alternating current stimulation</i>)
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation (engl.: <i>transcranial direct current stimulation</i>)
TMS	transkranielle Magnetstimulation
VPN	Versuchspersonen

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Motorisches Lernen	1
1.2 Motorisches Lernen – die beteiligten Hirnareale	3
1.2.1 Grundlagen des impliziten und expliziten motorischen Lernens	4
1.2.2 Der primäre motorische Kortex (M1).....	6
1.3 Neurophysiologische Grundlagen motorischen Lernens.....	7
1.4 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)	8
1.4.1 Sicherheit von tDCS-Anwendungen	11
1.4.2 Effekte der tDCS auf motorisches Lernen	12
1.4.3 Herleitung der Fragestellung und Hypothesen	15
2. Material und Methoden	15
2.1 Probanden/innen.....	15
2.2 Material	16
2.2.1 Fragebogen	16
2.2.2 Aufgaben	17
2.2.3 Aufbau	18
2.2.4 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)	19
2.3 Durchführung	21
2.4 Datenauswertung.....	22
3. Ergebnisse	24
3.1 Pilotstudie	24
3.2 Hauptexperiment.....	25
3.2.1 Effekte der tDCS auf die Akquisition.....	25
3.2.2 Effekte der tDCS auf <i>offline improvement</i>	26
3.2.3 Effekte der tDCS auf die Interferenzneigung	28
3.2.4 Modulation der Interferenzneigung während des Lernens.....	30
3.2.5 Lernverlauf.....	32
4. Diskussion.....	33
4.1 Effekte auf die Akquisition.....	34
4.1.1 Effekte anodaler tDCS auf die Akquisition	34
4.1.2 Effekte kathodaler tDCS auf die Akquisition	37
4.2 Effekte auf die Konsolidierung	39

4.2.1 <i>Offline improvement</i>	39
4.2.2 Interferenzneigung.....	44
4.2.3 <i>Offline Improvement</i> versus Interferenzneigung	45
4.3 Limitationen	46
4.4 Konklusion	47
4.5 Ausblick	48
Literaturverzeichnis	51

1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach der funktionellen Bedeutung des primären motorischen Kortex (M1) für das implizite Erlernen und die frühe Konsolidierung einer motorischen Sequenz nach.

1.1 Motorisches Lernen

Unter motorischem Lernen werden Prozesse verstanden, die dem Erwerb neuer oder der Verfeinerung bereits erworbener motorischer Fertigkeiten dienen. Diese Prozesse richten sich vor allem auf die korrekte räumliche und zeitliche Koordination von Bewegungen und können zum einen intern über somatosensorische Afferenzen wie Muskelspindeln oder andere Propriozeptoren moduliert werden (Goodwin et al., 1972). Zum anderen kann motorisches Lernen auch über visuelle Rückmeldungen oder Spiegelneurone und somit über Modelllernen generiert werden (Übersicht in Bandura, 1976, Schmidt, 2011).

Eines der zentralen theoretischen Modelle zum motorischen Lernen ist die sogenannte *Closed Loop* Theorie (Adams, 1971). Diese basiert auf der Annahme, dass während des Lernens die Bewegung über die kontinuierliche Verarbeitung afferenter Informationen angepasst wird. Dabei wird eine sogenannte perzeptuelle Spur angelegt, die der Optimierung der Bewegung während der Bewegungsausführung dient und die Grundlage für das Erlernen motorischer Fertigkeiten darstellt. Im Gegensatz zur *Closed Loop* Theorie geht die sogenannte *Open Loop* Theorie davon aus, dass Bewegungsmuster zentral vorprogrammiert sind und die Bewegung erst nach aber nicht während ihrer Ausführung korrigiert werden kann (Übersicht in Schmidt, 2011). Beiden Theorien gemeinsam ist, dass die Bewegungsausführung zum einen durch die Interaktion mit der Umwelt und zum anderen durch ihre Wiederholung verbessert wird (Willingham, 1998).

Das Sequenzlernen ist eine Form des motorischen Lernens. Diese ist durch eine Abnahme der Fehlerzahl und eine Beschleunigung der Reaktionszeiten gekennzeichnet, die durch die reine Wiederholung der Sequenz hervorgerufen werden können. Wenn diese durch eine randomisierte Abfolge oder eine andere

2 Einleitung

Sequenz unterbrochen wird, werden die Reaktionen wieder langsamer (Übersicht in Savic & Meier, 2016). Dieser Vorgang wird als Interferenz bezeichnet und dient als Hinweis darauf, dass die Sequenz gelernt worden ist und die Abnahme der Reaktionszeiten nicht allein durch eine allgemeine Vertrautheit mit der Aufgabe erklärt werden kann (Übersicht in Janacsek & Nemeth, 2012). Sequenzlernen kann mithilfe der seriellen Reaktionszeitaufgabe (engl. *serial reaction time task*; SRTT) induziert und gemessen werden (Nissen & Bullemer, 1987). In der ursprünglichen Version wurden vier visuelle Stimuli in Form parallel angeordneter Balken dargeboten, die jeweils einer Taste einer Antwortbox zugeordnet waren. Die Probanden sollten die korrespondierende Taste jeweils so schnell wie möglich drücken, sobald ein visueller Stimulus präsentiert wurde. Die Darbietung der visuellen Stimuli erfolgte sequentiell und mit wiederholter Aufgabenausführung kam es zur Abnahme der Reaktionszeiten als Maß für motorisches Lernen. Obwohl die Sequenz durch die Wiederholung gelernt wurde, konnten die Probanden die Abfolge nicht benennen, so dass implizites Sequenzlernen getestet wurde (Nissen & Bullemer, 1987). Davon abzugrenzen ist das explizite Lernen, bei dem die Sequenz bekannt ist.

Im Rahmen motorischen Sequenzlernens können mit der Akquisition und der Konsolidierung zwei zeitlich aufeinanderfolgende Phasen des Lernens unterschieden werden (Dayan & Cohen, 2011, Hikosaka et al., 2002, Robertson et al., 2004a). Während der Akquisition kommt es zu einer Verbesserung der Bewegungsausführung, die sich in schnelleren Reaktionszeiten und einer Reduktion der Fehlerhäufigkeit zeigt. Das gelernte Bewegungsmuster ist anfangs noch fragil (Doyon & Benali, 2005) und durch eine interferierende Aufgabe, zum Beispiel eine andere motorische Sequenz, stöbar (Robertson et al., 2004a, Walker et al., 2003a). Als Konsequenz steigt die Fehlerzahl bei den nachfolgenden sequentiellen Durchgängen und die Reaktionszeiten nehmen wieder zu (Krakauer & Shadmehr, 2006, Robertson et al., 2004a, Walker et al., 2003a).

In der Phase der Konsolidierung wird das initial noch fragile Bewegungsmuster stabilisiert (Robertson et al., 2004a, Shadmehr & Brashers-Krug, 1997). Das zeigt sich unter anderem in einer geringeren Interferenzneigung (Übersicht in Krakauer & Shadmehr, 2006, Robertson et al., 2004a). Darüber hinaus kann es im Rahmen der Konsolidierung auch ohne zusätzliches Training zu einer Verbesserung der Reaktionszeiten kommen (Fischer et al., 2002, Robertson et al.,

2004a, Walker et al., 2002). Diese Form der Konsolidierung wird in der Literatur als *offline improvement* bezeichnet und kann bei verschiedenen Formen motorischen Lernens unterschiedlich ausfallen (Meier & Cock, 2014). Dabei ist nicht abschließend geklärt, ob *offline improvement* zeit- oder schlafabhängig ist (Korman et al., 2007, Robertson, 2009, Robertson et al., 2004b, Siengsukon & Boyd, 2009, Walker et al., 2002). So konnte in Experimenten mit transkranieller Magnetstimulation (TMS) gezeigt werden, dass die Verminderung der Exzitabilität des M1 mittels TMS *offline improvement* tagsüber, jedoch nicht nach einer Schlafphase blockiert, was für unterschiedliche Mechanismen der schlafabhängigen und –unabhängigen Konsolidierung spricht (Robertson et al., 2005). Eine Studie mit einer sequentiellen Fingertapping-Aufgabe (*engl.: sequential finger tapping task*; SEQTAP) konnte hingegen verbesserte Reaktionszeiten nach einer Schlafphase zeigen, während ein *offline improvement* über Tag ausblieb (Walker et al., 2002). Diese Daten deuten darauf hin, dass die Konsolidierungsprozesse vom Aufgabentyp abhängen könnten.

1.2 Motorisches Lernen – die beteiligten Hirnareale

Bildgebende Verfahren konnten zeigen, dass unterschiedliche Hirnareale am motorischen Lernen beteiligt sind (Übersicht in Doyon et al., 2011). Diese Arbeiten weisen darauf hin, dass die Akquisitions- und die Konsolidierungsphase mit Aktivitätsänderungen in verschiedenen kortikalen Arealen wie dem M1 (Karni et al., 1998), dem prämotorische Kortex (PMC) (Hazeltine et al., 1997), dem supplementären motorischen Areal (SMA) (Jenkins et al., 1994) und dem präfrontalen Kortex (PFC) (Miller & Cohen, 2001) einhergehen. Zudem sind das Cerebellum (Doyon et al., 2002) und subkortikale Regionen wie die Basalganglien (Übersicht in Brooks, 1995) und das limbische System (Schendan et al., 2003) involviert (*Abbildung 1*).

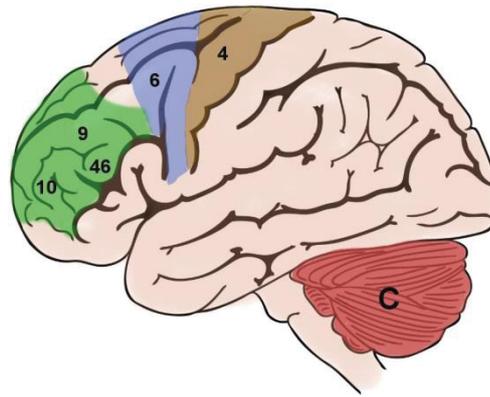


Abbildung 1: Dargestellt sind ausgewählte Brodmann-Areale (BA) des Neocortex und das Cerebellum, die am motorischen Lernen beteiligt sind. (BA 4 (braun) = M1; BA 6 (blau) = PMC; BA 9, 10 & 46 (grün) = PFC; C (rot) = Cerebellum; (modifiziert nach Mills, 1892))

1.2.1 Grundlagen des impliziten und expliziten motorischen Lernens

Implizites und explizites Lernen basieren wahrscheinlich auf unterschiedlichen Netzwerken. Das mit implizitem Lernen in Verbindung stehende System besteht aus einer kortiko-striatalen und einer kortiko-cerebellären Schleife (Ungerleider et al., 2002). Während die kortiko-striatale Schleife für das Lernen motorischer Sequenzen relevant ist, scheint die kortiko-cerebelläre Schleife eher relevant für Adaptionsprozesse zu sein, die eine Anpassung an sich ändernde Bedingungen z.B. der Umwelt widerspiegeln (Debas et al., 2010). In beide Schleifen ist der M1 involviert. So kommt es im Rahmen des Lernens motorischer Sequenzen zu einer Reorganisation des Cerebellum, des Striatum und des M1 (Ungerleider et al., 2002). Das Cerebellum ist hierbei vor allem während der Akquisitionsphase relevant (Debas et al., 2010, Galea et al., 2011, Hazeltine et al., 1997, Seidler, 2010, Ungerleider et al., 2002), das funktionell eng mit den Basalganglien verbunden ist (Doyon et al., 2002). Die Basalganglien wiederum sind mit dem M1, dem PMC, dem SMA und dem Cingulum funktionell verbunden (Miyachi et al., 2006). Die zentrale Funktion der Basalganglien besteht wahrscheinlich in der Initiierung und Planung von motorischen Sequenzen (Boecker et al., 2008, Doyon et al., 2009, Lehericy et al., 2005). Im Gegensatz zum Cerebellum finden sich Anhaltspunkte in bildgebenden Studien, dass das Striatum auch an der Konsolidierung erlernter Bewegungsmuster beteiligt sein könnte (Floyer-Lea & Matthews, 2005, Ungerleider et al., 2002).

Die Rolle des SMA für motorisches Lernen und die Konsolidierung ist noch nicht abschließend geklärt (Graziano & Aflalo, 2007). Das SMA scheint für die

Vorbereitung von Bewegungen in Interaktion mit anderen Kortexarealen wie dem M1, dem PMC und dem Cingulum relevant zu sein (Shibasaki et al., 1993, Tanji, 1996, Tanji, 2001). Es wird vermutet, dass das SMA während der Akquisition von motorischen Sequenzen funktionell relevant sein könnte (Goldberg, 1985, Platz et al., 2012, Tanji, 2001). Zudem ist es in die Kontrolle von motorischen Sequenzen und an der Koordination bimanueller Bewegungen involviert (Graziano & Aflalo, 2007).

Hirnareale, die mit explizitem Lernen in Verbindung gebracht werden, sind insbesondere der PMC und der PFC. Der PMC zeigt eine erhöhte Aktivität vor allem während der Akquisition expliziter Lerninhalte (Grafton et al., 1994, Jenkins et al., 1994, Katak et al., 2012). Eine Steigerung der PMC-Exzitabilität bewirkt eine Verminderung der Stabilisierung impliziter Inhalte. Das deutet darauf hin, dass implizite und explizite Lernprozesse kompetitiv ablaufen könnten (Brown & Robertson, 2007, Katak et al., 2012). Durch die Modulation der PMC-Exzitabilität mittels TMS und transkranieller Gleichstromstimulation (engl. *transcranial direct current stimulation*, tDCS) konnte auch die Exzitabilität des M1 in Abhängigkeit von Stimulationsstärke und -frequenz beeinflusst werden (Boros et al., 2008, Rizzo et al., 2004). Beide Studien unterstützen die Annahme, dass beide Areale funktionell verbunden sind (Tokuno & Nambu, 2000).

Der PFC scheint ähnlich wie der PMC eher für explizites denn implizites Lernen von Bedeutung zu sein (Honda et al., 1998). Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass der PFC auch beim impliziten Lernen während der Akquisition relevant sein könnte (Hazeltine et al., 1997, Kincses et al., 2004, Toni et al., 1998). Möglicherweise reflektiert diese Aktivitätszunahme Arbeitsgedächtnis-Funktionen, die relevant für beide Lerntypen sein könnten (Fregni et al., 2005, Maxwell et al., 2003, Zaehle et al., 2011).

Der Hippocampus scheint sowohl für explizite als auch implizite Lernprozesse wichtig zu sein (Schendan et al., 2003). Im Rahmen der Konsolidierung impliziter Lernprozesse scheint er vor allem in das schlafabhängige *offline improvement* involviert zu sein (Übersicht in Doyon et al., 2011). Während des Lernens scheinen der Hippocampus und das Striatum kompetitiv zu interagieren, während sie in der Phase der Konsolidierung kooperativ interagieren könnten (Albouy et al., 2008).

1.2.2 Der primäre motorische Kortex (M1)

Karni und Mitarbeiter (1995) zeigten, dass es während der Akquisition einer motorischen Sequenz zu einer Zunahme der Aktivität im M1 kommt und die Konsolidierung dieser Sequenz mit einer Vergrößerung dieses Areals einhergeht (Karni et al., 1995). Diese Daten deuten auf eine funktionelle Reorganisation hin (Karni et al., 1995). Im Einklang mit diesen Daten stehen die Ergebnisse einer TMS-Studie, die zeigte, dass während der Akquisition einer motorischen Sequenz die Repräsentation der involvierten Muskeln im M1 größer wird (Pascual-Leone et al., 1994). Diese Reorganisation scheint vor allem auf horizontalen Verbindungen zwischen den Neuronen des jeweiligen funktionellen Areals im M1 zu basieren (Sanes & Donoghue, 2000). Interessanterweise war diese Veränderung allein mit implizitem Lernen assoziiert. Die Größe der Repräsentationsareale ging auf das Ausgangsniveau zurück, sobald die Sequenz explizit erkannt wurde (Pascual-Leone et al., 1994).

Reorganisationsprozesse im M1 scheinen die Grundlage für die Akquisition und Konsolidierung zu bilden (Kantak et al., 2010, Karni et al., 1995, Robertson et al., 2005). Insbesondere in der Akquisitionsphase ist die Aktivität des M1 erhöht (Übersicht in Dayan & Cohen, 2011, Floyer-Lea & Matthews, 2005, Karni et al., 1995). In der Konsolidierungsphase konnte mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) eine über Wochen andauernde Steigerung der Aktivität im M1 dargestellt werden (Ungerleider et al., 2002).

Während bildgebende Verfahren die Gehirnaktivität abbilden, eignen sich die transkranielle Elektro- und Magnetstimulation zur gezielten non-invasiven Modulation der Erregbarkeit von kortikalen Arealen und erlauben eine Aussage über die Funktion der beteiligten Areale zum Beispiel für Lernvorgänge.

Dabei scheint es im Vergleich zu anderen motorischen Hirnarealen einfacher zu sein, über dem M1 Effekte hervorzurufen (Nitsche et al., 2003c, Savic & Meier, 2016). Neurophysiologisch gibt es Hinweise darauf, dass die Effektivität einer unter-schweligen Depolarisation mittels tDCS von der Morphologie der Zellen abhängt. Dabei scheinen Pyramidenzellen der inneren Pyramidenzellschicht (Schicht V) besonders sensibel für diese Art der Stimulation zu sein (Radman et al., 2009). Diese Zellform ist im M1 in Form von Betz-Riesenzellen besonders ausgeprägt (Welsch & Deller, 2010).

Vorausgehende Arbeiten zeigen, dass die Veränderung der motor-kortikalen Exzitabilität mittels tDCS sowohl die Akquisition (Nitsche et al., 2003c, Stagg et al., 2011) als auch die Konsolidierung einer motorischen Sequenz beeinflusst (Robertson et al., 2005, Übersicht in Savic & Meier, 2016). Diese Arbeiten unterstreichen die Relevanz des M1 für beide Phasen des motorischen Lernens. Dabei zeigte sich, dass der M1 insbesondere für die frühe Phase der Konsolidierung relevant ist (Ehsani et al., 2016, Muellbacher et al., 2002).

1.3 Neurophysiologische Grundlagen motorischen Lernens

Motorisches Lernen geht mit *long-term potentiation*- (LTP) und *long-term depression*- (LTD) ähnlichen Prozessen in motorischen Arealen wie dem M1 und dem Striatum und damit mit synaptischer Plastizität einher (Calabresi et al., 2007, Luft et al., 2004, Rioult-Pedotti et al., 2000). Bei der LTP führt ein exzitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP) zu einer Depolarisation und somit zu einer Veränderung des Ruhemembranpotentials einer Zelle (Bliss & Lomo, 1970). Diese Veränderung kann über mehrere Tage oder sogar Wochen anhalten (Bliss & Lomo, 1973). Die Depolarisation ist Glutamat-, γ -Aminobuttersäure- (GABA) und *N*-Methyl-D-Aspartat- (NMDA) Rezeptor-abhängig (Collingridge et al., 1983, Harris et al., 1984, Reymann et al., 1989, Trepel & Racine, 2000) und führt zu einer Freisetzung von Kalziumionen (Ca^{2+}) (Malenka et al., 1988). In Ruhe wird der Kalziumeinstrom durch Magnesiumionen (Mg^{2+}) blockiert (Nowak et al., 1984). Dabei wird über das Ausmaß an Ca^{2+} -Freisetzung determiniert, ob ein LTP- oder LTD-ähnlicher Prozess stattfindet (Lisman, 2001). Als Folge werden die Proteinkinase C und die Calmodulin-abhängige Proteinkinase aktiviert (Hu et al., 1987, Malenka et al., 1986). Dieser Vorgang induziert die Proteinbiosynthese und steigert die Anzahl und Ligandensensitivität der Rezeptoren im synaptischen Spalt (Bennett, 2000, Davies et al., 1989, Lynch et al., 1982).

LTP-ähnliche Prozesse, die damit einhergehenden neuroplastischen Veränderungen und somit auch motorische Lernprozesse, hängen auch von der Konstanz der neuronalen Aktivität ab (Miller, 1996), die als Homöostase bezeichnet wird und den pH-Wert, die Temperatur und die Elektrolytkonzentration der Zellen umfasst (Übersicht in Turrigiano & Nelson, 2004). Diese Faktoren beeinflussen die

Feuerrate und somit die Aktivität von Neuronen. Um starke Aktivitätsschwankungen zu verhindern, sorgen verschiedene Mechanismen dafür, dass eine überschießende Aktivität intrinsisch gedrosselt wird, während unterschwellige Aktivität verstärkt wird (Turrigiano et al., 1998). Diesen Mechanismen liegen Veränderungen der Konzentration des Neutropins BDNF und eine andauernde Depolarisation zugrunde (Leslie et al., 2001, Turrigiano, 1999). BDNF scheint dabei die Blockade von Pyramidenzellen zu verhindern und Interneurone zu inhibieren (Desai et al., 1999, Rutherford et al., 1998). Außerdem wird die dendritische Verzweigung von Neuronen beeinflusst (McAllister et al., 1996).

1.4 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Zur non-invasiven Modulation der kortikalen Exzitabilität gibt es verschiedene Techniken wie die TMS, die tDCS und die transkranielle Wechselstromstimulation (engl.: *transcranial alternating current stimulation*, tACS) (Übersicht in Paulus, 2011). Bei diesen Methoden wird die axonale Erregbarkeit mittels magnetischer oder elektrischer Felder verändert. Die TMS zeigt dabei eine bessere räumliche Auflösung. Die Elektrostimulation ist kostengünstiger und ermöglicht eine bessere Umsetzung einer Scheinstimulation (Gandiga et al., 2006), da die mit der tDCS einhergehende sensorische Wahrnehmung, wie ein leichtes Kribbeln, nach wenigen Sekunden nicht mehr wahrgenommen wird (Übersicht in Brunoni et al., 2012).

Die tACS scheint eher die Oszillationen innerhalb kortikaler Netzwerke – insbesondere im Bereich des stimulierten Areals – zu beeinflussen, während die tDCS die kortikale Exzitabilität modulieren kann (Übersicht in Antal & Herrmann, 2016, Brunoni et al., 2012, Herrmann et al., 2013, Paulus, 2011). Allerdings scheint die tACS in Abhängigkeit von den Stimulationsfrequenzen auch Effekte auf die kortikale Exzitabilität zu haben, die vergleichbar zu denen der tDCS sind (Übersicht in Reato et al., 2013).

Die tDCS erlaubt die Aktivität und somit die Feuerrate von Neuronen zu verändern (Übersicht in Orban de Xivry & Shadmehr, 2014). Die Stimulation kann sowohl eine Depolarisation als auch eine Hyperpolarisation des Ruhemembranpotentials bewirken (Liebetanz et al., 2002, Priori et al., 1998). Dabei ist das

elektrische Feld direkt unter der Elektrode am stärksten und die Potentialänderung linear abhängig von der Feldstärke (Bikson et al., 2004, Bikson et al., 2006, Parazzini et al., 2011, Sadleir et al., 2010). Die Richtung der Potentialänderung hängt von der Polarität des Stromflusses ab (Nitsche et al., 2008, Nitsche et al., 2003b, Nitsche & Paulus, 2000). Eine anodale Stimulation über dem zu stimulierenden Areal scheint dabei einen depolarisierenden, exzitatorischen Effekt auf das stimulierte Hirnareal zu haben, während eine kathodale Stimulation einen hemmenden Effekt durch eine Hyperpolarisation hat (Übersicht in Brunoni et al., 2012, Buch et al., 2017, Savic & Meier, 2016). Die Effekte der tDCS auf die kortikale Exzitabilität wurden vor allem im Bereich des M1 untersucht. Die anodale tDCS geht mit einer Zunahme der Amplitude motorisch evozierter Potentiale (MEP) einher, die mithilfe der TMS ausgelöst werden (Batsikadze et al., 2013), während bei der kathodalen tDCS gezeigt werden konnte, dass der Schwellenwert für die Depolarisationen erhöht wird und die MEP-Amplitude abnimmt (Ardolino et al., 2005). Scheinstimulationen, bei denen die tDCS über wenige Sekunden appliziert wird, eignen sich als Kontrollbedingung (Gandiga et al., 2006). Wegen der kurzen Stimulationsphase sind Effekte auf die Exzitabilität unwahrscheinlich.

Die Effekte der tDCS hängen neben der Polarität des Stromflusses auch von weiteren Parametern wie der Elektrodengröße, der Platzierung der Elektroden oder der Stimulationsintensität und -dauer ab. Bei der Standard-Montage wird die Stimulationselektrode über dem zu stimulierenden Areal und die Referenzelektrode über der kontralateralen Orbita angebracht. Der Effekt alternativer Elektrodenpositionierungen auf die Exzitabilität ist Gegenstand der aktuellen Forschung (Übersicht in Nasserri et al., 2015). Die Größe der Stimulations- und der Referenzelektrode ist entscheidend für die Fokalität der Stimulation (Nitsche et al., 2007a). So erhöht eine kleine aktive Elektrode in Kombination mit einer größeren Referenzelektrode die Fokalität im Bereich des stimulierten Areals (Nitsche et al., 2007a). Zudem wirkt sich der Abstand zwischen den Elektroden auf die Stromdichte aus, so dass ein größerer Elektrodenabstand einen geringeren Stromfluss durch die Kopfhaut und somit einen höheren Stromfluss ins Gehirn generiert, aber auch die Fokalität reduziert (Datta et al., 2008, Miranda et al., 2006, Moliadze et al., 2010).

Die Effekte der tDCS auf die kortikale Exzitabilität können auch über die Dauer der Stimulation hinausgehend beobachtet werden. So können die durch eine mindestens zehn-minütige tDCS induzierten Exzitabilitätsveränderungen bis zu 90 Minuten nach Ende der tDCS andauern (Koo et al., 2016, Nitsche & Paulus, 2001). Effekte der tDCS, die während der Stimulation auftreten, sogenannte *Online*-Effekte, scheinen bei der anodalen tDCS am ehesten über eine Veränderung des Kalziumspiegels hervorgerufen zu werden. Pharmakologische Experimente zeigen, dass kurzfristige Exzitabilitätsveränderungen bei der anodalen Stimulation durch eine Blockade von Natrium- und Kalziumkanälen unterdrückt werden können (Liebetanz et al., 2002, Nitsche et al., 2003a). Zudem konnten erhöhte intrazelluläre Kalziumspiegel durch die Applikation von anodaler tDCS gemessen werden (Islam et al., 1995). Langfristige – also über die Stimulation hinausgehende – Effekte, sogenannte *Offline*-Effekte, konnten experimentell vorrangig durch die pharmakologische Blockade von NMDA-Rezeptoren inhibiert werden (Nitsche et al., 2003a). Somit scheint die Induktion neuronaler Plastizität durch tDCS von der Aktivität von NMDA-Rezeptoren abzuhängen (Monte-Silva et al., 2013, Nitsche et al., 2004a, Nitsche et al., 2004b).

Zusätzlich scheint es mittels tDCS zu einer Induktion von LTP-ähnlichen Prozessen durch die Verminderung homöostatischer Prozesse wie einer Aktivitäts-abhängigen Veränderung des Schwellenwerts von Synapsen (Bienenstock et al., 1982) zu kommen (Jung & Ziemann, 2009, Nitsche et al., 2007b). Daraus ergibt sich ein mittelbarer Effekt der tDCS auf neuronale Plastizität. Die tDCS scheint damit Prozesse beeinflussen zu können, die auch mit motorischem Lernen einhergehen. Darüber hinaus haben weitere Hormone und Neurotransmitter Einfluss auf die Effekte von tDCS-induzierter Neuroplastizität. Dazu gehören unter anderem Acetylcholin (ACh), Dopamin, Serotonin, GABA und das Neurokin BDNF (Fritsch et al., 2010, Kuo et al., 2007, Kuo et al., 2008a, Nitsche et al., 2009, Nitsche et al., 2004c).

Einschränkend ist jedoch zu betonen, dass die beschriebenen Effekte der tDCS bei einer Stimulation des M1 beobachtet worden sind. Ob vergleichbare Effekte auf die Exzitabilität und Neuroplastizität auch bei anderen Stimulationsarealen auftreten, ist Gegenstand der aktuellen Forschung.

1.4.1 Sicherheit von tDCS-Anwendungen

Ein zentrales Kriterium bei der Applikation der tDCS ist das Einhalten der Sicherheitskriterien (Übersicht in Bikson et al., 2016). Danach sollte eine Stimulationsintensität von 4 mA und eine Stimulationsdauer von 40 Minuten pro Tag beim Menschen nicht überschritten werden. Zudem sollten Patienten mit schwerwiegenden internistischen, neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere Patienten mit Epilepsie, nicht an tDCS-Studien teilnehmen. Sofern diese Richtlinien eingehalten werden, kann das Auftreten von Nebenwirkungen als selten bezeichnet werden. Tierexperimentelle Studien haben die Stimulationsparameter Stromdichte, Gesamtladung und Ladung pro Zeit variiert (Agnew & McCreery, 1987, McCreery et al., 1990). Hier zeigten sich bei Ratten Schädigungen der Haut und intrakranielle Schädigungen durch Temperaturveränderungen, letztere auch durch Veränderungen der neuronalen Exzitabilität, insbesondere bei Stromstärken, die Aktionspotentiale auslösen. In tDCS-Experimenten am Menschen liegen diese Parameter weit unter dem empfohlenen Maximum und die neuronale Exzitabilität wird nur unterschwellig verändert, so dass solche Schäden bislang nicht berichtet worden sind (Bikson et al., 2016).

Die Stimulationsintensität kann auch durch Schädelplatten und Anomalien oder Deformitäten des Schädels beeinflusst werden und sich auf die Sicherheit der tDCS auswirken (Datta et al., 2010, Suh et al., 2009). Die Einnahme von zentralnervös wirksamen Medikamenten im Rahmen neurologischer oder psychiatrischer Krankheiten kann ebenso die kortikale Exzitabilität und somit die Wirkung von tDCS beeinflussen (Übersicht in Ridding & Ziemann, 2010).

Häufiger kann es zu einem Kribbeln der Haut im Bereich der Elektroden, zu Müdigkeit und seltener zu Kopfschmerzen, Schmerzen der Haut, Schwindel oder Schlaflosigkeit kommen (Minhas et al., 2010, Poreisz et al., 2007). Vereinzelt werden Rötungen oder kleine Läsionen der oberflächlichen Haut beobachtet, die mit einem erhöhten Hautwiderstand korreliert zu sein scheinen (Brunoni et al., 2012, Palm et al., 2008). Hautrötungen scheinen Prostaglandin-abhängig durch Vasodilatation hervorgerufen zu werden und verschwinden kurze Zeit nach Ende der tDCS-Applikation (Durand et al., 2002). Die kutanen Empfindungen wie Kribbeln oder Jucken scheinen von der Größe der Elektrode und der Stimulationsintensität abzuhängen. Größere Elektroden verursachen häufiger

Missempfindungen. Der Stromfluss, die Montage und der Zeitpunkt der Stimulation scheinen keinen Einfluss auf die Wahrnehmung kutaner Empfindungen zu haben (Fertonani et al., 2015).

Zusammenfassend ist die Anwendung der tDCS nach heutigem Kenntnisstand eine sichere Methode, sofern individuelle Ausschlusskriterien berücksichtigt und allgemeine Sicherheitsrichtlinien wie die maximale Stimulationsintensität und -dauer eingehalten werden (Übersicht in Brunoni et al., 2012, Woods et al., 2016).

1.4.2 Effekte der tDCS auf motorisches Lernen

TDCS-induzierte Veränderungen der motor-kortikalen Exzitabilität gehen mit einer Modulation der Reaktionszeiten im Rahmen einer implizit erlernten SRTT einher (Übersicht in Ammann et al., 2016, Buch et al., 2017, Hashemirad et al., 2016, Savic & Meier, 2016), wobei sich die Effekte der tDCS in Abhängigkeit von der Polarität und dem Zeitpunkt der Stimulation unterscheiden (Übersicht in Brunoni et al., 2012, Savic & Meier, 2016).

Effekte der anodalen tDCS

Vorausgehende Arbeiten weisen darauf hin, dass die Applikation der anodalen tDCS während der Akquisitionsphase motorisches Lernen fasilitieren kann und durch eine über das eigentliche Lernen hinausgehende Abnahme der Reaktionszeiten gekennzeichnet ist (Kantak et al., 2012, Molero-Chamizo et al., 2018, Nitsche et al., 2003c). Ein ähnlich positiver Effekt der anodalen tDCS über dem M1 zeigte sich auch bei anderen Aufgabentypen wie SEQTAPs, bei welchen jeweils die gesamte Sequenz auf eine Leinwand projiziert wird (Cuypers et al., 2013, Saucedo Marquez et al., 2013). Auch bei einer sequentiellen, visuo-isometrischen Fingerdruck-Aufgabe (engl.: *sequential visual isometric pinch tasks*; SVIPT), einem weiteren visuo-motorischen Standardparadigma zur Untersuchung des impliziten motorischen Lernens, konnte ein positiver Effekt der anodalen M1-Stimulation auf die Akquisition gezeigt werden (Übersicht in Hashemirad et al., 2016, Reis et al., 2009).

Einschränkend ist zu betonen, dass es auch Daten gibt, die keinen signifikanten Effekt der anodalen tDCS während der Akquisitionsphase auf die Reaktionszeiten zeigen (Ehsani et al., 2016, Vancleef et al., 2016). Eine Studie, in der die

anodale Stimulation über dem M1 vor und nicht während der SRTT appliziert wurde, zeigte ebenso keinen signifikanten Effekt auf motorisches Sequenzlernen im Vergleich zur Scheinstimulation (Kuo et al., 2008b). Allerdings deuten die Ergebnisse einer kürzlich erschienenen Arbeit darauf hin, dass der Zeitpunkt der Stimulation deren Effekte maßgeblich zu beeinflussen scheint. Molero-Chamizo und Mitarbeiter zeigten einen schwachen Effekt der anodalen tDCS, wenn dieser vor der Testung der Reaktionszeiten appliziert wurde. Dieser trat jedoch nicht auf, wenn dieselbe Stimulation 60 Minuten vor der SRTT verabreicht worden ist (Molero-Chamizo et al., 2018).

Weitere Arbeiten weisen zudem darauf hin, dass die anodale tDCS über dem M1 die Konsolidierung in Form von *offline improvement* einer neu erlernten motorischen Sequenz fördern kann (Übersicht in Ammann et al., 2016, Buch et al., 2017, Hashemirad et al., 2016). Dieser Effekt zeigte sich jedoch erst nach einer Pause von 35 Minuten und war auch nach 48 Stunden noch nachweisbar (Ehsani et al., 2016). Ein vergleichbarer Nacheffekt der anodalen tDCS auf das *offline improvement* 24 Stunden nach dem Lernen wurde in weiteren Studien gezeigt (Kang & Paik, 2011, Kantak et al., 2012). In dieser Arbeit wurde ebenfalls der M1 während der SRTT stimuliert. Interessanterweise scheint der Effekt der anodalen tDCS über dem M1 auf motorisches Lernen bei wiederholter Applikation im Vergleich zu einer einmaligen Stimulation im Sinne eines kumulativen Effekts stärker zu sein (Dumel et al., 2017, Hashemirad et al., 2016).

In weiteren Studien wurde die anodale tDCS nach der Akquisition appliziert (Krause et al., 2016, Tecchio et al., 2010). Die Arbeit von Krause und Mitarbeitern (2016) zeigte einen positiven Effekt der tDCS auf das *offline improvement*, der allerdings unabhängig von der Polarität auftrat. Einen ähnlich positiven Effekt berichten auch Tecchio und Mitarbeiter bei der Verwendung einer SEQTAP (Tecchio et al., 2010). Diese Arbeiten deuten darauf hin, dass der M1 sowohl in die Akquisition als auch in die Konsolidierung einer Bewegungssequenz involviert ist.

Effekte der kathodalen tDCS

Die kathodale tDCS über dem M1 geht mit einer Reduktion der motor-kortikalen Exzitabilität einher (Nitsche & Paulus, 2000) und sollte daher hemmende Effekte auf motorische Lernprozesse haben. Allerdings konnte diese Hypothese nicht

bestätigt werden (Nitsche et al., 2003c). Vielmehr zeigte diese Arbeit eine – wenn auch nicht signifikante – Verbesserung der Reaktionszeiten in einer SRTT (Nitsche et al., 2003c). In einer weiteren Studie mit einem visuo-motorischen Lernparadigma, in der während der Akquisition über dem M1 stimuliert wurde, zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Effekt der kathodalen Stimulation auf die Aufgabenausführung (Antal et al., 2004). Interessanterweise konnten langsamere Reaktionszeiten beobachtet werden, wenn die tDCS über M1 vor der SRTT appliziert wurde (Kuo et al., 2008b).

Zur Frage nach den Effekten der kathodalen tDCS auf die Konsolidierung einer SRTT wurde in einer vorausgehenden Studie nach der Akquisition über dem M1 stimuliert (Krause et al., 2016). Zwar zeigte sich im Vergleich zur Scheinstimulation eine signifikante Abnahme der Reaktionszeiten im Sinne eines *offline improvements*. Dieser Effekt zeigte sich allerdings unabhängig von der Polarität der Stimulation (Krause et al., 2016). Die Applikation der kathodalen tDCS über M1 während der SEQTAP ging mit einer erhöhten Fehlerhäufigkeit nach 90 Minuten und nach 24 Stunden einher (Zimerman et al., 2014). Dieser Effekt konnte allerdings nur bei Probanden im mittleren und höheren Lebensalter (58 bis 85 Jahre), aber nicht bei jüngeren Teilnehmern (22-35 Jahren) gezeigt werden (Zimerman et al., 2014).

Die genauen Effekte der kathodalen tDCS über dem M1 auf motorisches Sequenzlernen sind bislang wenig eindeutig. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass die kathodale Stimulation über dem M1 die funktionelle Konnektivität zwischen verschiedenen Hirnarealen modulieren könnte (Amadi et al., 2014). Dieser vermutete Effekt scheint für das motorische Lernen weniger relevant zu sein.

Zusammenfassend weisen die vorgestellten Arbeiten darauf hin, dass die anodale tDCS einen förderlichen Effekt sowohl auf die Akquisition als auch auf die Konsolidierung einer motorischen Sequenz haben kann. Hierbei wurde insbesondere das *offline improvement* als Maß für die Konsolidierung untersucht. Die Effekte der kathodalen tDCS auf motorisches Lernen und die Konsolidierung sind weniger konsistent.

1.4.3 Herleitung der Fragestellung und Hypothesen

Zusammenfassend stellt die Applikation von tDCS über dem M1 eine Möglichkeit dar, die Exzitabilität des M1 zu modulieren und damit motorische Lernprozesse zu beeinflussen. Da die Konsolidierung motorischer Sequenzen nach mehreren Stunden bis Tagen mittels tDCS moduliert werden konnte, stellt sich die Frage, ob auch die frühe Konsolidierung durch eine Stimulation über dem M1 moduliert werden kann. Zudem stellt sich die Frage ob und inwieweit *offline improvement* und Interferenzneigung identische Phänomene repräsentieren. Zu diesem Zweck wurde die tDCS mit anodaler und kathodaler Polarität über dem M1 während der Akquisitionsphase appliziert und die frühe Konsolidierung unmittelbar und dreißig Minuten nach der Akquisition untersucht. Als Maß für die Konsolidierung dienten die Interferenzneigung und das *offline improvement*. In Übereinstimmung mit der Literatur sollte die anodale tDCS die Akquisition der motorischen Sequenz faziilitieren. Sollte der M1 bedeutungsvoll für die frühe Konsolidierung sein, sollte die anodale tDCS das *offline improvement* fördern und die Interferenzneigung reduzieren. Da vorausgehende Arbeiten widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Effekte der kathodalen tDCS liefern, erlauben diese keine Hypothesen im Hinblick auf die Ergebnisse in der vorliegenden Studie.

2. Material und Methoden

2.1 Probanden/innen

An der Studie nahmen 18 gesunde, rechtshändige Versuchspersonen (VPN; 11 männlich) teil. Ausschlusskriterien waren gravierende internistische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, sowie die Einnahme von zentralnervös wirksamen Medikamenten. Zudem wurden auch Personen nicht berücksichtigt, deren Eltern oder Geschwister jemals einen epileptischen Anfall erlitten haben. Bei Teilnehmerinnen wurde darauf hingewiesen, dass eine Schwangerschaft weitgehend ausgeschlossen sein sollte. Die VPN rekrutierten sich größtenteils aus Studierenden, einem Schüler, sowie drei berufstätigen Personen. Das Alter

variierte zwischen 18 und 38 Jahren ($24,0 \pm 1,2$ Jahre; Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts). Die VPN wurden schriftlich und mündlich über den Ablauf, die Methoden und potenzielle Risiken der tDCS aufgeklärt. Danach wurde ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie und zur Verwendung der erhobenen Daten eingeholt. Sie konnten das Experiment jederzeit ohne Angabe von Gründen abbrechen. Die VPN waren im Hinblick auf die genaue Fragestellung des Experiments und die jeweilige Stimulationsbedingung naiv. Als Ziel der Studie wurde die Untersuchung des Effekts der tDCS auf Reaktionszeiten angegeben. Nach dem dritten Messtermin wurden alle VPN über die jeweiligen Stimulationsbedingungen und die exakte Fragestellung des Experiments informiert. Das Experiment wurde vor der Datenerhebung von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Düsseldorf genehmigt (Studiennummer 3347, Amendment vom 05.11.14).

2.2 Material

Im Folgenden werden die zur Durchführung der Experimente benötigten Materialien dargestellt.

2.2.1 Fragebogen

Um die Händigkeit der VPN formal zu testen, wurde das *Edinburgh Händigkeitinventar* (EHI) (Oldfield, 1971) verwendet. Dieser Test besteht aus 10 Fragen, die die Handpräferenz bei der Ausführung alltäglicher Aufgaben, wie Schreiben, Zähne putzen oder Werfen erfassen. Auf der Basis von Summenwerten kann ein Lateralisierungsquotient, der zwischen -100 (eindeutige Linkshändigkeit) und +100 (eindeutige Rechtshändigkeit) liegt, berechnet werden. In dem vorliegenden Experiment lag der Lateralisierungsquotient zwischen 80 und 100 ($96,7 \pm 1,6$).

Nach Abschluss jeder Messung wurde mithilfe eines Stimulationsfragebogens geprüft, inwieweit die VPN die unterschiedlichen Stimulationsarten unterscheiden konnten. So sollte die Güte der Verblindung geprüft werden. Dazu sollten die VPN angeben, welche Stimulation durchgeführt worden sein könnte und wie

sicher sie sich in ihrer Entscheidung auf einer Skala von 1 („völlig unsicher“) bis 10 („völlig sicher“) waren. Die VPN erkannten 44,4 % der Scheinstimulationen korrekt, während die anodale und kathodale Stimulation jeweils in 16,5 % der Messungen korrekt erkannt wurden. Die durchschnittliche Entscheidungssicherheit lag bei $5,2 \pm 0,4$. Außerdem wurden die VPN gebeten, Veränderungen wie z.B. ein Kribbeln auf der Kopfhaut anzugeben. Diese Angaben wurden durch den Versuchsleiter protokolliert.

2.2.2 Aufgaben

Zur Erhebung der Reaktionszeiten wurde eine SRTT (Nissen & Bullemer, 1987) verwendet. Die SRTT ist ein Standardparadigma zur Untersuchung des motorischen Sequenzlernens basierend auf Reaktionszeitveränderungen. Dabei wurden vier blaue Rechtecke auf eine Leinwand projiziert. Jedes der Rechtecke korrespondierte mit einer Taste einer Antwortbox, die aus insgesamt fünf Tasten bestand (siehe 2.2.3 Aufbau). Für das Experiment wurden nur die vier Tasten genutzt, die den ersten vier Fingern von Daumen bis Ringfinger zugeordnet waren. Sobald eines der Rechtecke hellblau aufleuchtete, sollten die VPN die entsprechende Taste so schnell wie möglich drücken. Das Signal endete, wenn die korrekte Taste gedrückt wurde. Das nächste Signal leuchtete mit einem zeitlichen Abstand von einer Sekunde auf. Die Antwortbox wurde am Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie der Universität Düsseldorf angefertigt.

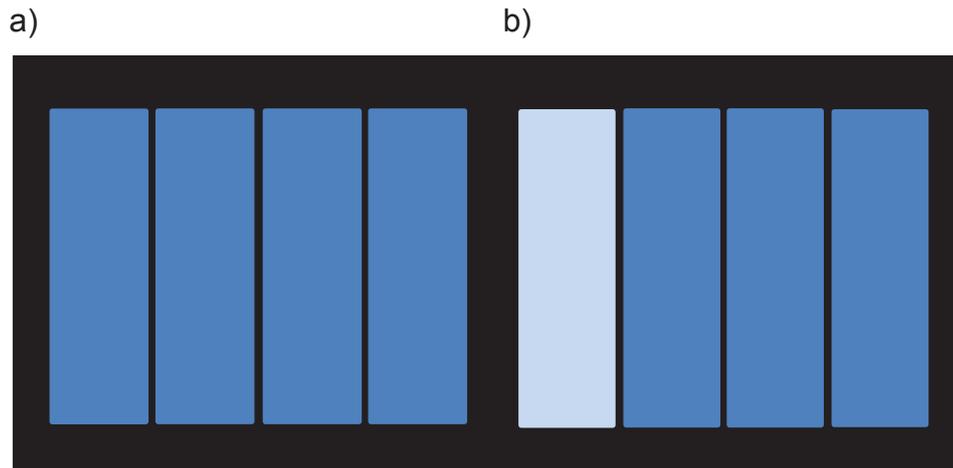


Abbildung 2: Dargestellt sind die Leinwandprojektionen während der SRTT. Teil a) stellt dabei die Grundeinstellung dar, während in Teil b) das visuelle Signal abgebildet ist, das das Drücken der dem Daumen zugeordneten Taste anzeigt.

Die Präsentation erfolgte sequentiell und randomisiert. Bei der sequentiellen Präsentation wurde die identische, aus acht Tasten bestehende Sequenz wiederholt dargeboten. Für diese Bedingung wurden drei Parallel-Versionen entwickelt. Unter der Voraussetzung, den Daumen als „1“, den Zeigefinger als „2“, den Mittelfinger als „3“ und den Ringfinger als „4“ zu bezeichnen, umfasste die erste Sequenz die Abfolge „4-2-1-3-4-3-1-2“, die Zweite „3-4-2-1-2-4-3-1“ und die Dritte die Abfolge „3-2-1-4-3-2-4-1“.

Vor Beginn des Experiments wurde eine Pilotstudie durchgeführt, um sicherzustellen, dass alle drei Parallel-Versionen ein gleiches Lernverhalten induzieren. Diese Pilotstudie umfasste sechs Messungen mit insgesamt sechs VPN. Dabei wurde jeweils bei zwei der VPN dieselbe Sequenz verwendet. Die Analyse der Reaktionszeiten als Maß für das Lernen motorischer Sequenzen erfolgte deskriptiv. VPN, die an der Pilotstudie teilgenommen haben, wurden von der Teilnahme am Hauptexperiment ausgeschlossen.

2.2.3 Aufbau

Die VPN nahmen auf einem Untersuchungsstuhl Platz, der sich in einem verdunkelten Raum befand. Der Abstand zu einer vor den VPN aufgebauten Leinwand betrug 2,55 Meter. Die Größe der Leinwand betrug 1,42 × 1,93 Meter. Die darauf projizierten Rechtecke hatten eine Größe von 61 × 21 Zentimetern mit einem Abstand von jeweils 2,3 Zentimetern. Daraus leitet sich eine Gesamtgröße des

visuellen Stimulus von 5544,9 cm² und ein Sehwinkel von 0,14° ab. Für die Projektion wurde ein handelsüblicher Projektor verwendet (U4-136, PLUS Corporation of America, Beaverton, USA).

Die VPN erhielten eine Unterlage, die auf die Beine gelegt und auf der die Antwortbox platziert wurde. Sowohl die Präsentation der Stimuli als auch die Aufzeichnung der Reaktionszeiten erfolgte mit Hilfe des Programms E-Prime 2.0 (E-Prime; Psychology Software Tools, inc.; Sharpsburgh, USA).

2.2.4 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Jede VPN durchlief drei Stimulationsbedingungen (anodal, kathodal, Scheinstimulation), die an drei verschiedenen Messtagen mit einem Abstand von mindestens einer Woche durchgeführt wurden, um Übertragungseffekte durch die vorausgehende Stimulation zu vermeiden. Lediglich bei einer VPN betrug der Abstand zwischen zwei Stimulationen aus organisatorischen Gründen 6 Tage. Die Reihenfolge der Stimulationsbedingungen war über alle VPN ausbalanciert.

Zunächst wurde mithilfe der TMS (MagPro, Mag Venture, Hückelhoven, Deutschland) der M1 lokalisiert. Bei der TMS macht man sich das Prinzip der elektromagnetischen Induktion zunutze, um mittels einer tangential zur Schädeloberfläche angelegten Magnetspule ein kurzzeitiges Magnetfeld zu erzeugen. Die überschwellige Stimulation führt zur Auslösung eines motorisch evozierten Potentials. Die Stimulation erfolgte mit einer Achterspule (MC-B70, MagPro, Mag Venture, Hückelhoven, Deutschland) über dem motorischen Handareal der linken Hemisphäre. Dazu wurde die Spule in einem 45° Winkel zum Scheitel positioniert. Der Griff zeigte somit schräg nach hinten. Die VPN wurden gebeten, die Unterarm- und Handmuskulatur der rechten Hand leicht zu kontrahieren. Die Spule wurde in 0,5 cm-Schritten auf der Kopfoberfläche verschoben, bis die stärkste motorische Antwort und somit die kortikale Repräsentation des motorischen Handareals lokalisiert werden konnte. Dieses Zielareal wurde anschließend mit einem hautfreundlichen Stift markiert.

Um den Hautwiderstand zu reduzieren wurde dieses Areal mit einem abrasiven Elektrolytgel gereinigt (Abralyt, HiCl Abrasive Electrolyte-Gel, Easycap, Herrsching, Deutschland) und anschließend mit einer 80 % Ethanollösung entfettet. Die tDCS wurde über zwei Elektroden, die an der Kopfhaut angebracht waren,

appliziert. Die Stimulationselektrode wurde über dem lokalisierten M1-Areal angebracht und hatte eine Größe von $3 \times 3 \text{ cm}^2$. Sie wurde mithilfe selbsthaftender Bandagen am Kopf befestigt (3M Coban Kompressionssystem, 3M Deutschland GmbH, Neuss, Deutschland; Breite 5 cm). Die Referenzelektrode wurde auf der Stirn oberhalb des rechten Auges fixiert und umfasste eine Größe von $7 \times 5 \text{ cm}^2$. Die selbsthaftenden Bandagen waren in diesem Fall 7,7 cm breit. Beide Elektroden waren von einer Schwammhülle umgeben, die in einer 0,9 % Natriumchlorid-Lösung (Fresenius, Kabi Deutschland GmbH, Deutschland) getränkt wurde. Bei der anodalen Stimulation dient die Stimulationselektrode als Anode und die Referenzelektrode als Kathode, bei der kathodalen Stimulation stellt die Stimulationselektrode die Kathode und die Referenzelektrode die Anode dar.

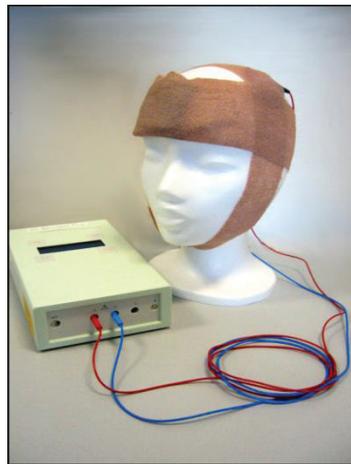


Abbildung 3: Fixierung der Stimulationselektroden. Die Elektroden sind mit dem Gleichstromstimulator verbunden.

Die unmittelbar vor der Stimulation gemessene Impedanz sollte einen Wert von $10 \text{ k}\Omega$ nicht überschreiten. In 10 von 54 Messungen wurde dieser Zielwert mit maximal $13,3 \text{ k}\Omega$ überschritten. Im Mittel betrug die Impedanz $8,1 \pm 0,3 \text{ k}\Omega$. Die Stimulation erfolgte mithilfe eines Gleichstromstimulators (DC-Stimulator plus, neuroConn, Ilmenau, Deutschland). Die aktive Stimulation erfolgte mit einer Stromstärke von $0,25 \text{ mA}$ über einen Zeitraum von 600 Sekunden. Zusätzlich wurde die Stromstärke über einen Zeitraum von 10 Sekunden ein- und ausgeleitet (fade-in/fade-out). Die Stromdichte unterhalb der Stimulationselektrode betrug $0,028 \text{ mA/cm}^2$ und unter der Referenzelektrode $0,0071 \text{ mA/cm}^2$. Bei der Scheinstimulation wurde die tDCS über 30 Sekunden mit zusätzlicher identischer Ein- und Ausleitungszeit von jeweils 10 Sekunden appliziert, um die typischen

sensorischen Effekte einer Stimulation, wie ein leichtes Kribbeln an der Kopfhaut, zu induzieren. Wegen der Kürze der Stimulation lassen sich Effekte auf die Exzitabilität weitgehend ausschließen.

2.3 Durchführung

Nach der mündlichen und schriftlichen Aufklärung durch den Versuchsleiter unterschrieben die VPN die Einverständniserklärung. Beim jeweils ersten Termin wurde die Händigkeit mittels EHI (siehe 2.2.1 Fragebögen) getestet. Die VPN wurden gebeten, metallische Gegenstände, wie Schmuck und Uhren, abzulegen. Anschließend wurde der M1 mittels TMS lokalisiert (siehe 2.2.4 Stimulation). Nach der Vorbereitung des Stimulationsareals und der Applikation der Stimulationselektroden wurden diese mit dem Stimulator verkabelt. Die Einstellung des Stimulators erfolgte durch eine zweite Versuchsleiterin, um eine Verblindung des Versuchsleiters bezüglich der Stimulationsbedingung zu gewährleisten. Unmittelbar vor Beginn der Stimulation wurde die Impedanz gemessen.

Um das Ausgangsniveau der Reaktionszeiten vor dem Lernen (t_1) zu bestimmen, wurden jeweils zwei randomisiert und sequentiell dargebotene Achterfolgen präsentiert. Die Reihenfolge der Darbietung (sequentiell vs. randomisiert) wurde über die VPN und Stimulationsbedingungen ausbalanciert. Unmittelbar im Anschluss wurden die tDCS und zeitgleich die drei Lernblöcke gestartet. Diese bestanden jeweils aus zwei randomisiert und vier sequentiell dargebotenen Achterfolgen. Zwischen den Lernblöcken lag eine Pause von jeweils zwei Minuten. In dieser Zeit wurden die VPN gebeten ruhig abzuwarten. Nach zehn Minuten endete die tDCS und direkt im Anschluss wurden die Reaktionszeiten bei zwei sequentiellen und zwei randomisierten Achterfolgen (t_2) als Maß für motorisches Lernen gemessen. Abschließend wurden die Reaktionszeiten bei zwei weiteren sequentiell dargebotenen Achterfolgen (t_3) bestimmt, um die frühe Interferenzneigung zu prüfen. Im Anschluss erfolgte eine 30-minütige Pause, während der die meisten VPN sich unterhielten. Zudem wurden die Elektroden gelöst. Abschließend folgte die erneute Erhebung der Reaktionszeiten bei zwei sequentiellen Darbietungen, die eine Aussage über ein *offline improvement* erlaubten (t_4).

Die abschließend zweifache sequentielle Darbietung diente der Beurteilung der späten Inferenzneigung (t_5). Der Ablauf ist in *Abbildung 4* grafisch dargestellt.

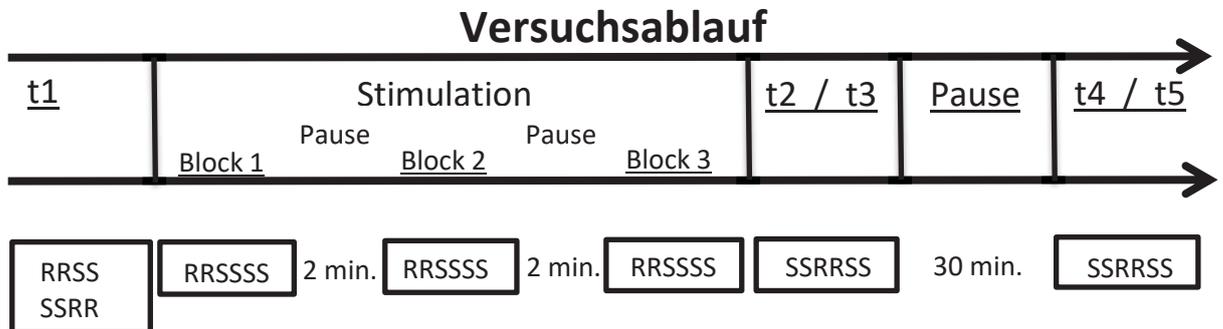


Abbildung 4: Ablauf des Experiments (R = randomisierte Achterfolge, S = Achtersequenz). Die Messung t_1 begann bei jeweils der Hälfte der VPN mit der randomisierten und der sequentiellen Darbietung. Die Reaktionszeiten zum Zeitpunkt t_2 dienen der Abschätzung des Ausmaßes motorischen Lernens. Die Reaktionszeiten zum Zeitpunkt t_3 dienen der Beurteilung der frühen Interferenzneigung. Zum Zeitpunkt t_4 wurden die Reaktionszeiten zur Abschätzung des *offline improvements* erhoben. Die Reaktionszeiten zum Zeitpunkt t_5 dienen der Beurteilung der späten Interferenzneigung. Die Reaktionszeiten wurden für jeden Zeitpunkt über jeweils 2 Achterfolgen gemittelt.

Nach jedem Messtermin füllten die VPN den Stimulationsfragebogen aus. Sie wurden gebeten, potenzielle Auffälligkeiten des Experiments zu nennen, um abschätzen zu können, ob die VPN die Sequenz erkannt haben. Bei 3 von 54 Messungen wurden maximal vier Elemente der Sequenz erkannt. Keine VPN konnte die gesamte Sequenz wiedergeben. Ein Experimentalprotokoll mit Auffälligkeiten während der Messung, Impedanz, Alter der VPN und Version der Sequenz wurde vom Versuchsleiter ausgefüllt. Die Stimulationsbedingung wurde nach Abschluss der Messungen ergänzt.

2.4 Datenauswertung

Alle individuellen E-prime-Datensätze wurden als Excel-Dateien (Microsoft Excel, Microsoft Corporation, Redmond, USA) exportiert. In einem ersten Schritt wurde die Bereinigung der Reaktionszeiten durchgeführt. Hierzu wurden Werte, die mehr als zwei Standardabweichungen vom individuellen Mittelwert und Gruppenmittelwert abwichen, separat für die Zeitpunkte t_1 – t_5 jeweils für die randomisierte und die sequentielle Bedingung bestimmt und nicht für die weitere

Auswertung berücksichtigt. Die Normalverteilung der Daten wurde anschließend mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov Anpassungstests geprüft.

Es sollten zwei zentrale Fragestellungen untersucht werden: Beeinflusst die tDCS in Abhängigkeit von der Polarität (anodal vs. kathodal vs. Scheinstimulation) (i) die Akquisition einer motorischen Sequenz und / oder (ii) deren Konsolidierung. Konsolidierung wurde zum einen als verminderte Interferenzneigung und zum anderen als *offline improvement* operationalisiert. Zur Beantwortung der ersten Frage wurde eine mehrfaktorielle Varianzanalyse (engl. *Analysis of variance*; ANOVA) mit den Faktoren *Zeit* ($t1$ vs. $t2$) und *Kondition* (sequentiell vs. randomisiert) berechnet. Zur Beantwortung der zweiten Frage wurde analog je eine ANOVA mit den Faktoren *Zeit* ($t2$ vs. $t4$) und *Kondition* (sequentiell vs. randomisiert) berechnet. Diese Analyse sollte Aufschluss über mögliche Effekte der tDCS auf ein *offline improvement* liefern. Zusätzlich wurde untersucht, ob die tDCS die Interferenzneigung beeinflusst. Zur Analyse der frühen Interferenzneigung wurde eine ANOVA mit dem Faktor *Zeit* ($t2$ vs. $t3$) berechnet. Die späte Interferenzneigung wurde mithilfe einer ANOVA mit dem Faktor *Zeit* ($t2$ vs. $t5$) berechnet. Die Analysen wurden separat für die drei tDCS-Bedingungen berechnet. Zur Beurteilung der frühen und späten Interferenzneigung wurden die Reaktionszeiten allein der sequentiellen Kondition berücksichtigt. Zusätzlich wurden separate ANOVAs zu den Zeitpunkten $t2$ und $t5$ für die randomisierte Bedingung berechnet, um zu prüfen, ob der beobachtete Effekt auch in dieser Bedingung auftritt oder Sequenz-spezifisch ist.

Darüber hinaus wurden Lernkurven analysiert. Da jeder Lernblock mit zwei randomisiert dargebotenen Achterfolgen begann, sollte zunächst die Frage geklärt werden, ob die tDCS die Interferenzneigung innerhalb der Lernblöcke moduliert. Zu diesem Zweck wurde für jeden der drei Lernblöcke eine ANOVA mit den Faktoren *Stimulation* (anodal vs. kathodal vs. Scheinstimulation) und *Kondition* (sequentiell vs. randomisiert) berechnet. Hierzu wurden die Reaktionszeiten der ersten randomisierten und der ersten sequentiellen Achterfolge verwendet.

In einem weiteren Schritt wurde geprüft, ob sich die Reaktionszeiten bei der sequentiellen Darbietung im Verlauf der Blöcke verändern und ob diese mithilfe der tDCS moduliert werden können. Die Reaktionszeiten wurden separat für jeden Block mithilfe einer ANOVA mit den Faktoren *Sequenz* (S1 vs. S2 vs. S3 vs. S4) und *Stimulation* (anodal vs. kathodal vs. Scheinstimulation) analysiert. Zur Post-

Hoc-Analyse der Daten wurden gepaarte t-Tests verwendet. Eine Alpha-Fehler Korrektur erfolgte mithilfe der sequentiellen Bonferroni-Korrektur (Holm, 1979). Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics Version 22.0 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland) mit einem Alphafehler-Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$.

3. Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Pilotstudie und anschließend die des Hauptexperiments dargestellt.

3.1 Pilotstudie

Die Pilotstudie wurde durchgeführt, um sicherzustellen, dass die drei SRTT-Versionen in vergleichbarem Maße Lernen induzieren. Wegen der kleinen Stichprobengröße ($N = 6$) wurde auf eine inferenzstatistische Auswertung verzichtet. Rein deskriptiv zeigen die Daten, dass die VPN in allen Versionen mit vergleichbaren Reaktionszeiten zum Zeitpunkt t_1 starteten und diese zum Zeitpunkt t_2 abnahmen. Bei Version 1 verbesserten sich die Reaktionszeiten um durchschnittlich 46,84 Millisekunden, bei Version 2 um 73,39 Millisekunden und bei Version 3 um 33,92 Millisekunden. Obwohl der Effekt bei Version 2 stärker ausgeprägt war, zeigten die VPN in allen Bedingungen eine Abnahme der Reaktionszeiten, die als Ausdruck motorischen Lernens interpretiert werden kann.

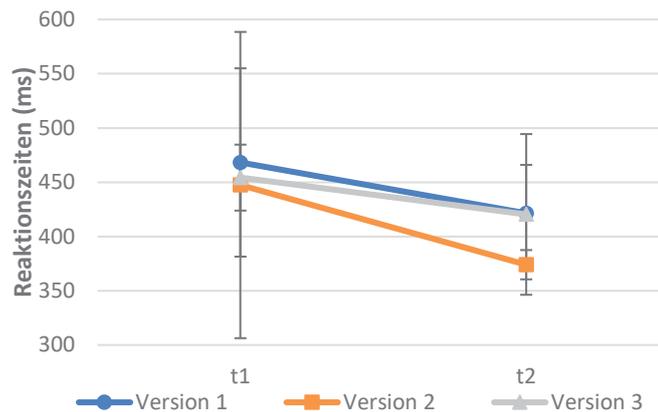


Abbildung 5: Ergebnisse der Pilotstudie. Dargestellt sind die mittleren Reaktionszeiten der drei SRTT-Versionen zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 . Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

3.2 Hauptexperiment

3.2.1 Effekte der tDCS auf die Akquisition

Die Analyse der Reaktionszeiten während der anodalen Stimulation zeigte einen signifikanten Haupteffekt des Faktors *Zeit* ($F(1, 16) = 6,77, p = 0,03$). Dieser lässt sich durch eine Abnahme der Reaktionszeiten zum Zeitpunkt t_2 im Vergleich zu t_1 erklären. Der Faktor *Kondition* ($F(1, 16) = 3,57, p = 0,08$) zeigte einen Trend zur Signifikanz, während die *Zeit x Kondition* Interaktion ($F(1, 16) = 0,01, p = 0,93$) nicht signifikant war. Während der kathodalen Stimulation zeigten sich weder signifikante Haupteffekte (*Zeit*: ($F(1, 16) = 2,44, p = 0,14$); *Kondition*: ($F(1, 16) = 3,20, p = 0,10$)) noch eine signifikante *Zeit x Kondition* Interaktion ($F(1, 16) = 0,03, p = 0,88$).

Die Analyse der Reaktionszeiten während der Scheinstimulation zeigte keine signifikanten Haupteffekte (*Zeit*: ($F(1, 16) = 0,27, p = 0,61$); *Kondition*: ($F(1, 16) = 2,45, p = 0,14$)) aber eine signifikante *Zeit x Kondition* Interaktion ($F(1, 16) = 6,01, p = 0,03$). Um diese aufzulösen, wurden separate ANOVAs mit dem Faktor *Kondition* (sequentiell vs. randomisiert) separat für die Zeitpunkte t_1 und t_2 berechnet. Für den Zeitpunkt t_1 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den

beiden Bedingungen ($F(1, 16) = 0,23, p = 0,64$), während zum Zeitpunkt t_2 ein signifikanter Haupteffekt zu beobachten war ($F(1, 16) = 11,20, p < 0,01$). Dieser ist darauf zurückzuführen, dass die Reaktionszeiten in der sequentiellen im Vergleich zur randomisierten Bedingung signifikant schneller waren. Die Sequenz des Hauptexperiments wurde in 3 von 54 Sitzungen zum Teil erkannt. Die Ergebnisse für die drei Stimulationsbedingungen sind in *Abbildung 6* dargestellt.

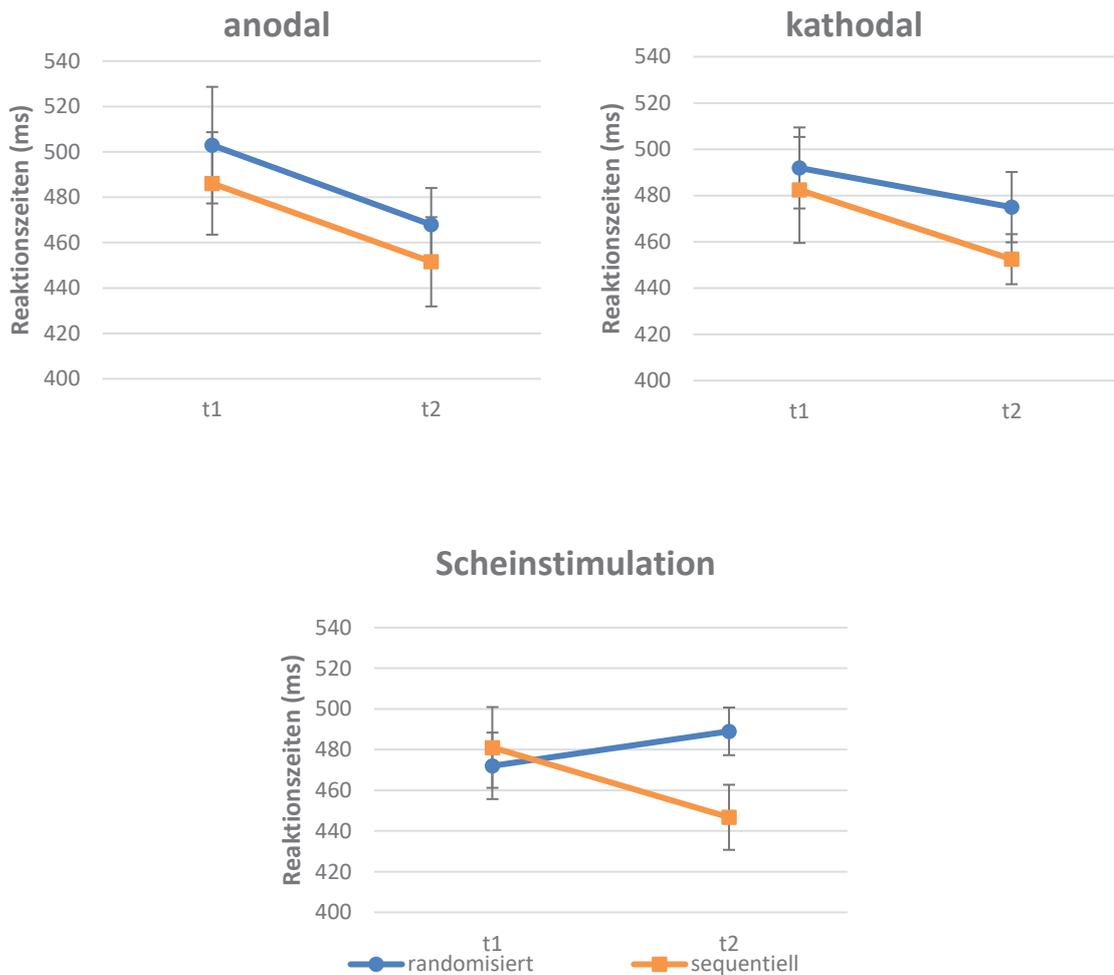


Abbildung 6: Mittlere Reaktionszeiten zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 in der sequentiellen und randomisierten Bedingung in Abhängigkeit von der Polarität der tDCS. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

3.2.2 Effekte der tDCS auf *offline improvement*

In einem zweiten Schritt wurden die Effekte der tDCS auf das *offline improvement* untersucht. Dazu wurden separate ANOVAs für die drei Stimulationsbedingungen mit den Zeitpunkten t_2 und t_4 berechnet.

Die Analyse der Reaktionszeiten nach anodaler Stimulation zeigte signifikante Haupteffekte der Faktoren *Zeit* ($F(1, 16) = 6,89, p = 0,02$) und *Kondition* ($F(1, 16) = 12,36, p < 0,01$). Die Interaktion *Zeit* \times *Kondition* ($F(1, 16) = 0,13, p = 0,72$) war nicht signifikant. Die Reaktionszeiten zum Zeitpunkt *t4* waren im Vergleich zu *t2* signifikant schneller. Ebenso zeigten sich – unabhängig vom Messzeitpunkt – schnellere Reaktionszeiten in der sequentiellen im Vergleich zur randomisierten Bedingung. Nach kathodaler tDCS zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt des Faktors *Kondition* ($F(1, 16) = 9,17, p = 0,01$), der auf schnellere Reaktionszeiten in der sequentiellen im Vergleich zur randomisierten Bedingung zurückzuführen ist. Der Faktor *Zeit* ($F(1, 16) = 1,24, p = 0,28$) und die *Zeit* \times *Kondition* Interaktion ($F(1, 16) = 0,02, p = 0,88$) waren nicht signifikant. Die ANOVA für die Scheinstimulation zeigte signifikante Haupteffekte der Faktoren *Zeit* ($F(1, 16) = 14,25, p < 0,01$) und *Kondition* ($F(1, 16) = 19,98, p < 0,01$), aber keine signifikante *Zeit* \times *Kondition* Interaktion ($F(1, 16) = 0,41, p = 0,53$). Wie in der anodalen Stimulation zeigten sich in der Scheinstimulation zum Zeitpunkt *t4* im Vergleich zu *t2* in beiden Bedingungen signifikant schnellere Reaktionszeiten und – unabhängig vom Zeitpunkt – schnellere Reaktionszeiten in der sequentiellen im Vergleich zur randomisierten Bedingung.

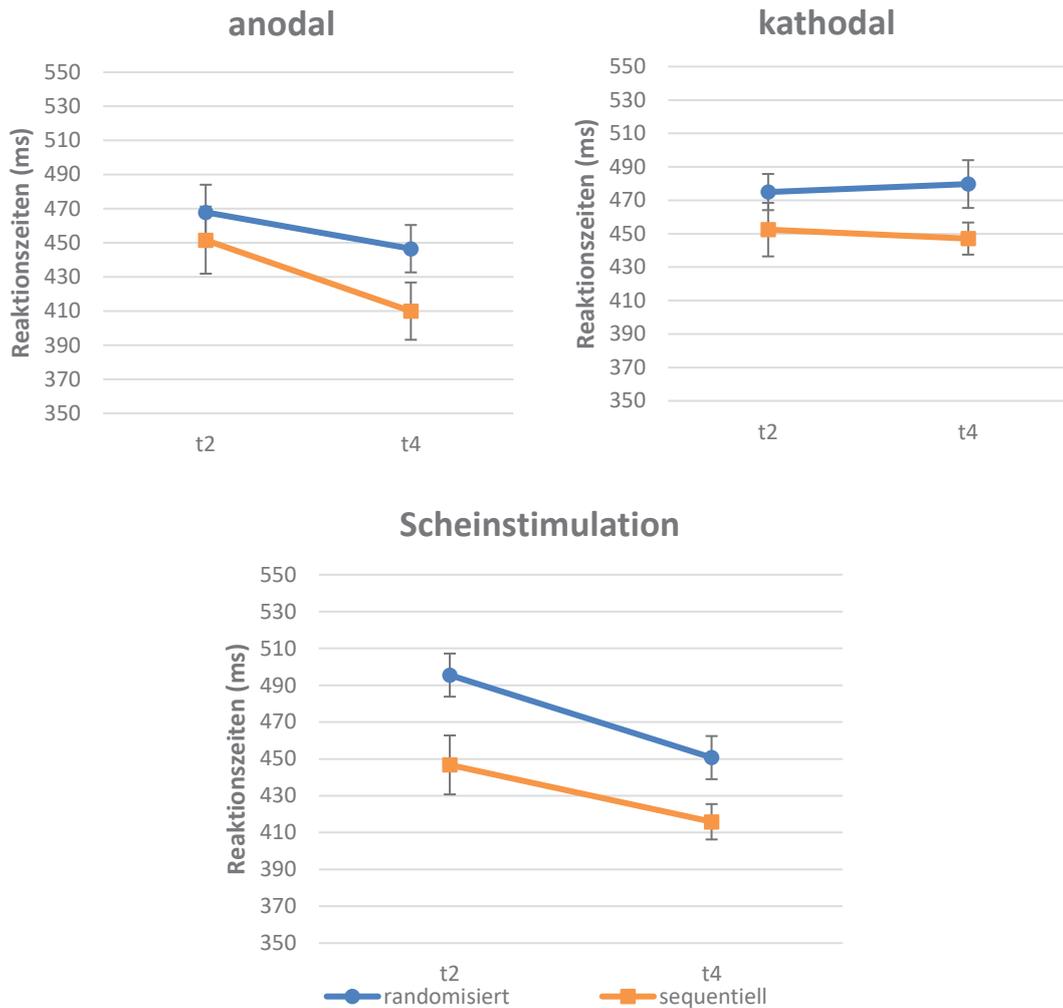


Abbildung 7: Mittlere Reaktionszeiten zu den Zeitpunkten t_2 und t_4 in der sequentiellen und randomisierten Bedingung in Abhängigkeit von der Polarität der tDCS. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

3.2.3 Effekte der tDCS auf die Interferenzneigung

Zur Beurteilung der frühen Interferenzneigung wurden die Reaktionszeiten in der sequentiellen Bedingung zu den Zeitpunkten t_2 und t_3 separat für jede der drei Stimulationsbedingungen verglichen. Die ANOVA zeigte in keiner Bedingung einen signifikanten Haupteffekt des Faktors *Zeit* (anodal: $(F(1, 16) = 0,02, p = 0,88)$; kathodal: $(F(1, 16) = 0,62, p = 0,44)$; Scheinstimulation: $(F(1, 16) = 0,12, p = 0,74, \text{Abbildung } 8)$).

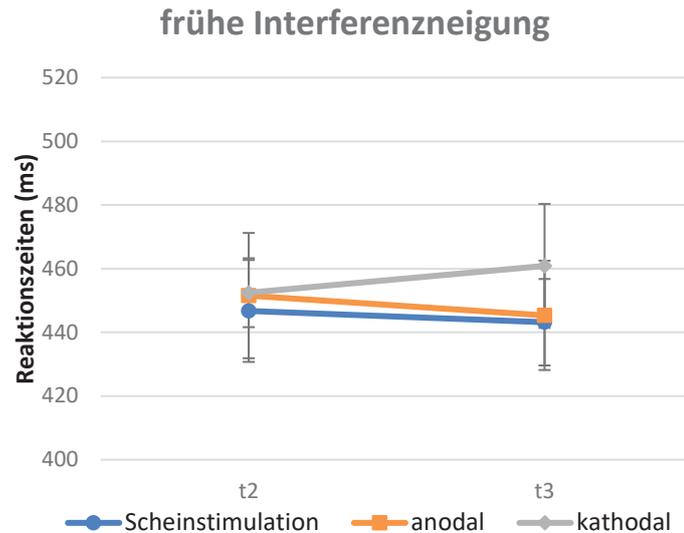


Abbildung 8: Mittlere Reaktionszeiten in der sequentiellen Bedingung zu den Zeitpunkten t_2 und t_3 in Abhängigkeit von der Polarität der tDCS. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

Der Vergleich der Reaktionszeiten zu den Zeitpunkten t_2 und t_5 diente der Beurteilung der späten Interferenzneigung. Die ANOVA für die anodale Stimulation zeigte einen signifikanten Haupteffekt des Faktors *Zeit* ($F(1, 16) = 4,65, p = 0,05$), während weder in der kathodalen Bedingung ($F(1, 16) = 0,21, p = 0,66$) noch in der Scheinstimulation ($F(1, 16) = 0,08, p = 0,78$; *Abbildung 9*) signifikante Effekte auftraten. Um zu prüfen, ob der beobachtete Effekt auch in der randomisierten Bedingung auftritt, wurde allein für die anodale Stimulationsbedingung eine ANOVA mit den Zeitpunkten t_2 und t_5 für diese Bedingung berechnet. Die Analyse zeigte keinen signifikanten Haupteffekt ($F(1, 16) = 2,52, p = 0,13$).

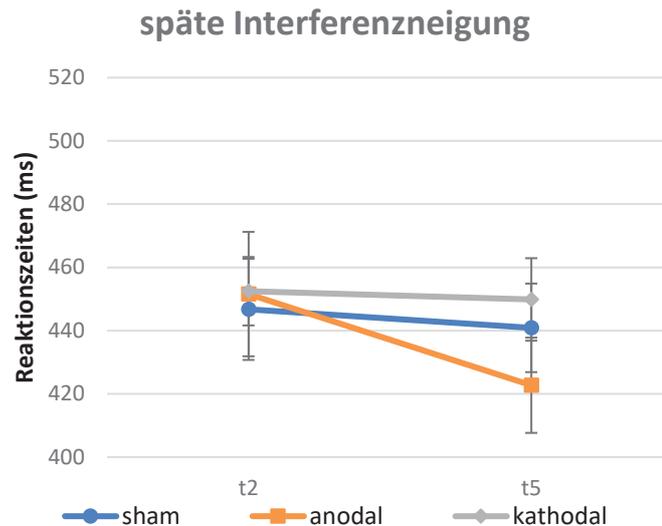


Abbildung 9: Mittlere Reaktionszeiten zu den Zeitpunkten t_2 und t_5 in Abhängigkeit von der Polarität der tDCS. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an

3.2.4 Modulation der Interferenzneigung während des Lernens

Um die Interferenzneigung während des Lernens zu analysieren, wurden in jedem der drei Lernblöcke die Reaktionszeiten der jeweils ersten sequentiellen Darbietung mit denen der vorausgehenden randomisierten Darbietung verglichen. Für jeden der drei Lernblöcke wurden separate ANOVAs mit den Faktoren *Stimulation* (anodal vs. kathodal vs. Scheinstimulation) und *Kondition* (sequentiell vs. randomisiert) berechnet.

Im ersten Block zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt des Faktors *Stimulation* ($F(2, 15) = 4,80, p = 0,03$) und eine signifikante *Stimulation* \times *Kondition* Interaktion ($F(2, 15) = 3,36, p = 0,05$). Der Faktor *Kondition* ($F(1, 16) = 0,09, p = 0,77$) wurde nicht signifikant. Der zweite Block ergab weder signifikante Haupteffekte (*Stimulation*: ($F(2, 15) = 0,55, p = 0,54$); *Kondition*: ($F(1, 16) = 1,84, p = 0,20$)) noch eine signifikante *Stimulation* \times *Kondition* Interaktion ($F(2, 15) = 0,06, p = 0,94$). Auch im dritten Block wurden weder die Faktoren *Stimulation* ($F(2, 15) = 0,20, p = 0,78$) und *Kondition* ($F(1, 16) = 0,80, p = 0,40$) noch die *Stimulation* \times *Kondition* Interaktion ($F(2, 15) = 2,27, p = 0,14$) signifikant.

Um die signifikante *Stimulation* \times *Kondition* Interaktion im ersten Block aufzulösen, wurden jeweils für die drei Stimulationsbedingungen die Reaktionszeiten in der sequentiellen und in der randomisierten Bedingung mithilfe von t-Tests

31 Ergebnisse

verglichen. Unter kathodaler Stimulation zeigte sich in der sequentiellen Bedingung ein Trend zu langsameren Reaktionszeiten ($t(18) = 1,85$, $p = 0,08$). In der anodalen und Scheinstimulation zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen (anodal: $t(18) = -0,31$, $p = 0,76$); Scheinstimulation: $t(18) = -1,40$, $p = 0,18$; *Abbildung 10*).

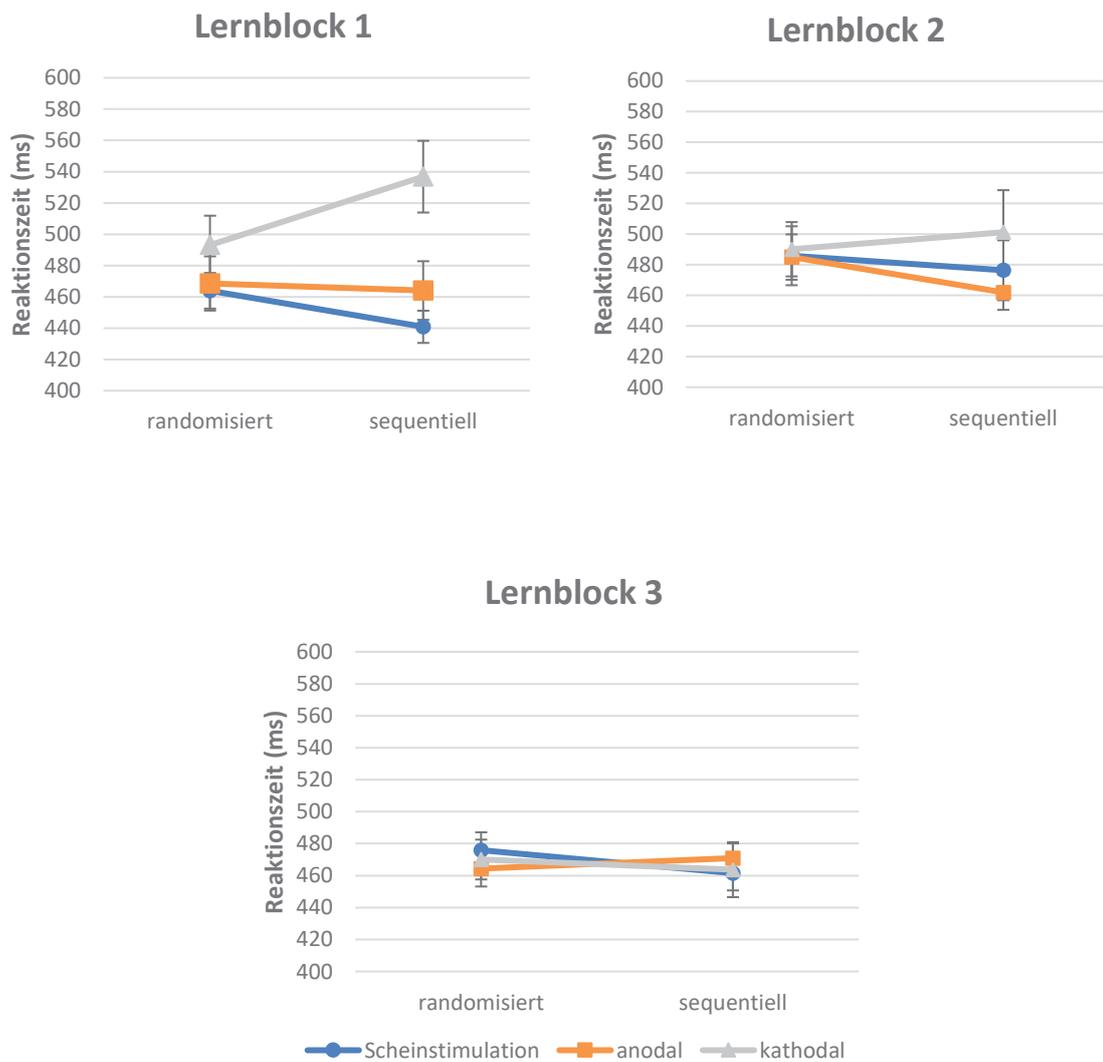


Abbildung 10: Mittlere Reaktionszeiten in der randomisierten und sequentiellen Bedingung in den drei Lernblöcken in Abhängigkeit von der Polarität der tDCS. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

3.2.5 Lernverlauf

Zur Analyse des Lernverlaufs wurden die Reaktionszeiten während der vier Sequenzen separat für die einzelnen Lernblöcke berechnet. Die Analyse des ersten Blocks zeigte einen signifikanten Haupteffekt des Faktors *Stimulation* ($F(2, 15) = 3,58, p = 0,05$) und eine signifikante *Sequenz* \times *Stimulation* Interaktion ($F(3, 14) = 3,62, p = 0,02$). Der Faktor *Sequenz* wurde nicht signifikant ($F(3, 14) = 1,27, p = 0,30$). Die Analyse des zweiten Blocks ergab keine signifikanten Haupteffekte (*Stimulation* ($F(2, 15) = 1,19, p = 0,32$); *Sequenz* ($F(3, 14) = 1,27, p = 0,30$) und keine signifikante *Stimulation* \times *Sequenz* Interaktion ($F(3, 14) = 0,76, p = 0,56$). Ebenso zeigten sich im dritten Block weder signifikante Haupteffekte (*Stimulation* ($F(2, 15) = 2,34, p = 0,13$); *Sequenz* ($F(3, 14) = 1,77, p = 0,19$)) noch eine signifikante *Stimulation* \times *Sequenz* Interaktion ($F(3, 14) = 1,12, p = 0,36$).

Um die signifikante *Stimulation* \times *Sequenz* Interaktion im ersten Block aufzulösen, wurden ANOVAs mit dem Faktor *Stimulation* jeweils für die einzelnen Sequenzen berechnet. Ein signifikanter Haupteffekt zeigte sich allein in der ersten Sequenz ($F(2, 15) = 9,14, p < 0,01$), aber nicht in den nachfolgenden Sequenzen (Sequenz II: ($F(2, 15) = 2,91, p = 0,07$); Sequenz III: ($F(2, 15) = 0,83, p = 0,42$); Sequenz IV: ($F(2, 15) = 0,51, p = 0,58$)). Gepaarte t-Tests zeigten signifikant langsamere Reaktionszeiten in der kathodalen Bedingung im Vergleich zur anodalen tDCS ($t(18) = -2,85, p = 0,02$) und im Vergleich zur Scheinstimulation ($t(18) = 3,70, p < 0,01$). Der Vergleich zwischen der anodalen tDCS und der Scheinstimulation ergab keinen signifikanten Unterschied ($t(18) = 1,15, p = 0,27$; *Abbildung 11*).

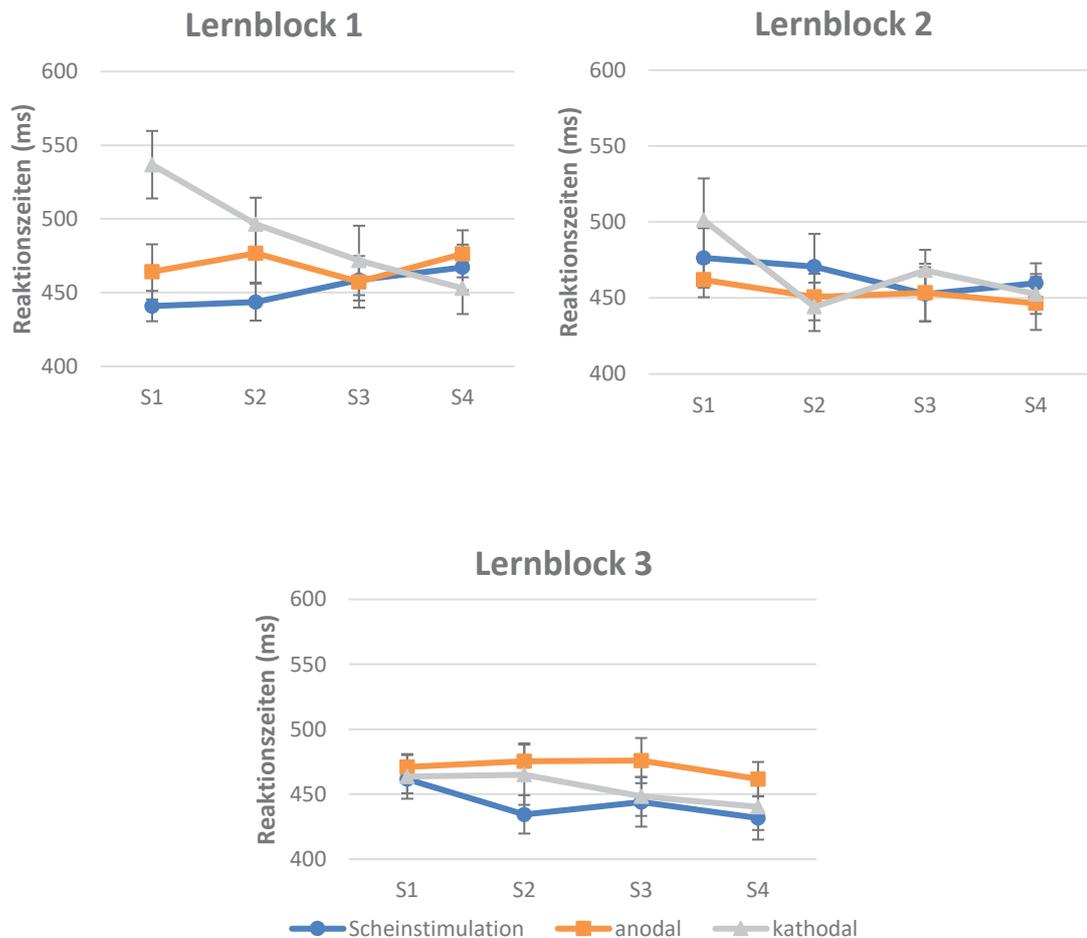


Abbildung 11: Veränderung der Reaktionszeiten während der Lernblöcke Dargestellt sind die Mittelwerte der Reaktionszeiten der vier Achtersequenzen (S1, S2, S3, S4) für jeden der Lernblöcke in Abhängigkeit von der Polarität der tDCS.

4. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit lag darin, die funktionelle Bedeutung des M1 für die Akquisition und die frühe Konsolidierung einer motorischen Sequenz genauer zu charakterisieren. Zu diesem Zweck wurde die M1-Exzitabilität mithilfe der tDCS während des Trainings einer SRTT moduliert.

Zur Untersuchung der Akquisition wurden die Reaktionszeiten zwischen den Zeitpunkten t_1 und t_2 verglichen. Während sich in der Scheinstimulation eine Reduktion der Reaktionszeiten lediglich in der sequentiellen Bedingung als Ausdruck des Sequenzlernens zeigte, konnte in der anodalen Stimulationsbedingung eine unspezifische Abnahme der Reaktionszeiten sowohl in der sequentiellen als

auch in der randomisierten Bedingung beobachtet werden. Die Reaktionszeiten während der kathodalen Stimulation zeigten keine signifikante Veränderung und weisen damit auf einen inhibitorischen Effekt der kathodalen tDCS auf die Akquisition einer motorischen Sequenz hin. Die Analyse des Lernverlaufs weist darauf hin, dass dieser Effekt transient ist und allein im ersten Lernblock auftrat.

Der Vergleich der Reaktionszeiten zwischen den Zeitpunkten t_2 und t_4 diente der Darstellung eines möglichen *offline improvements*. Sowohl in der anodalen als auch in der Scheinstimulation zeigte sich eine unspezifische Abnahme der Reaktionszeiten, während die kathodale Stimulation keine signifikant veränderten Reaktionszeiten nach sich zog.

Der Vergleich der Reaktionszeiten zwischen den Zeitpunkten t_2 und t_3 liefert keinen Hinweis auf eine Modulation der frühen Interferenzneigung durch die tDCS. Allerdings zeigte sich 30 Minuten nach Ende der anodalen tDCS eine signifikant verminderte Interferenzneigung, die durch den Vergleich der Reaktionszeiten zu den Zeitpunkten t_2 und t_5 untersucht wurde. Weder in der kathodalen noch in der Scheinstimulation konnten signifikante Effekte beobachtet werden.

4.1 Effekte auf die Akquisition

Während der Scheinstimulation zeigte sich eine Verbesserung der Reaktionszeiten zum Zeitpunkt t_2 in der sequentiellen, nicht jedoch in der randomisierten Bedingung. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass in der vorliegenden Studie Sequenzlernen in Übereinstimmung mit den ursprünglichen Befunden zur SRTT stattgefunden hat (Nissen & Bullemer, 1987) und das Paradigma prinzipiell dazu geeignet ist, Sequenzlernen zu induzieren.

4.1.1 Effekte anodaler tDCS auf die Akquisition

Unter Applikation der anodalen tDCS zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Reaktionszeiten unabhängig von der Bedingung. Entgegen der Ergebnisse vorausgehender Arbeiten (Nitsche et al., 2003c) zeigte sich somit kein

spezifischer Effekt auf das Lernen motorischer Sequenzen, sondern eine unspezifische Beschleunigung der Reaktionszeiten.

In der zitierten Arbeit von Nitsche und Kollegen wurde eine signifikante Abnahme der Reaktionszeiten in der sequentiellen Bedingung im Vergleich zur randomisierten Kontrollbedingung beobachtet, wenn die anodale tDCS über dem M1 während des Lernens einer SRTT appliziert wurde (Nitsche et al., 2003c). Allerdings zeigte auch in dieser Arbeit die Analyse der absoluten Reaktionszeiten eine signifikante Abnahme in der randomisierten Bedingung. Dieser Effekt stellte sich jedoch in der Auswertung standardisierter Reaktionszeiten nicht mehr signifikant dar (Nitsche et al., 2003c). Weitere Studien zeigten generelle und nicht Lern-spezifische Verbesserungen der Reaktionszeiten bei der SEQTAP (Cuypers et al., 2013, Saucedo Marquez et al., 2013). In einer weiteren Studie konnte ein Trend zu verringerten Reaktionszeiten beobachtet werden, wenn die anodale tDCS während des Lernens einer motorischen Sequenz appliziert wurde (Kantak et al., 2012). Allerdings zeigten andere Arbeiten keinen signifikanten Effekt der anodalen tDCS auf die Akquisition, wenn diese während (Ehsani et al., 2016) oder vor dem SRTT-Training (Kuo et al., 2008b, Molero-Chamizo et al., 2018) appliziert worden ist.

Zusammenfassend ist die Datenlage hinsichtlich der Effekte der tDCS auf motorisches Sequenzlernen uneinheitlich. Eine Möglichkeit, diese Diskrepanz zu erklären, könnte in der Unterscheidung zwischen implizitem und explizitem Lernen bestehen. Stagg und Mitarbeiter zeigten, dass die anodale tDCS über dem M1 während des Lernens einen positiven Effekt auf das explizite Lernen einer motorischen Sequenz hat (Stagg et al., 2011). Es ist daher nicht auszuschließen, dass das zufällige explizite Lernen der Sequenz die Ergebnisse mitbeeinflusst haben könnten. In der vorliegenden Arbeit wurden Teile der Sequenz in 3 Sitzungen erlernt. Dieses Ergebnis unterstützt die Annahme, dass tatsächlich implizites Lernen erfolgt ist. Ob in den anderen zitierten Studien dieser Aspekt kontrolliert worden ist, bleibt unklar. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Art des Lernens (implizit vs. explizit) die Effekte der tDCS auf das Erlernen einer motorischen Sequenz beeinflussen könnte.

Ein alternativer Erklärungsansatz für die uneinheitliche Datenlage zu den Effekten der tDCS auf motorisches Sequenzlernen ergibt sich aus Studien, in denen durch die Applikation anodaler tDCS unterschiedliche Effekte auf MEPs

beobachtet werden konnten, je nachdem welcher Aufgabentyp verwendet wurde (Bortoletto et al., 2015, Shirota et al., 2017). So konnten bei einer Exzitabilitätssteigernden Aufgabe die MEPs durch anodale tDCS reduziert werden und bei einer Aufgabe, die kein Lernen induzierte, die MEPs erhöht werden (Bortoletto et al., 2015). Eine weitere Studie konnte zeigen, dass die anodale tDCS bei einer Aufgabe, in der der Indexfinger nach medial adduziert wurde, die MEPs 60 Minuten nach der Stimulation reduzierte (Shirota et al., 2017). Im Gegensatz dazu wurden die MEPs durch anodale tDCS bei einer Abduktion des Indexfingers nach lateral facilitiert. Diese Beobachtung deutet auf eine Aufgabenabhängigkeit der Wirkung der tDCS auf motorisches Lernen hin. Dennoch erklärt sie nicht, warum in der vorliegenden Arbeit ein unspezifischer Effekt der anodalen tDCS auf die Reaktionszeiten beobachtet worden ist, während Nitsche und Kollegen (2003) einen spezifischen Effekt auf die Akquisition zeigen konnten.

Ein weiterer möglicher Erklärungsansatz für das Ausbleiben eines Lernspezifischen Effekts könnte in den zwei-minütigen Pausen zwischen den einzelnen Lernblöcken liegen. So wurden in vorausgegangenen Studien, die einen signifikanten Effekt anodaler tDCS über dem M1 auf die Akquisition einer motorischen Sequenz zeigten, keine Pausen während der Akquisition eingelegt (Kantak et al., 2012, Nitsche et al., 2003c). Gegen diese Interpretation spricht allerdings die Beobachtung, dass während der Scheinstimulation eine Sequenzspezifische Beschleunigung der Reaktionszeiten beobachtet werden konnte. Dieses Ergebnis unterstützt die Annahme, dass das Paradigma prinzipiell geeignet ist, motorisches Sequenzlernen zu induzieren.

Die vorliegende Arbeit unterstützt die Hypothese, dass die anodale tDCS über dem M1 Reaktionszeiten unspezifisch beschleunigt (Devanathan & Madhavan, 2016, Leite et al., 2011, Schambra et al., 2011, Vines et al., 2008, Waters-Metenier et al., 2014). Da die Effekte von Exzitabilitätsänderungen durch die anodale tDCS vorrangig von unterschwelligen Veränderungen des Ruhemembranpotentials abhängen (Nitsche et al., 2005), ist die Annahme naheliegend, dass die unspezifische Facilitierung der Reaktionszeiten auf solchen Veränderungen des Ruhemembranpotentials basiert.

4.1.2 Effekte kathodaler tDCS auf die Akquisition

Während der kathodalen Stimulation kam es weder zu Lern-spezifischen noch zu unspezifischen Veränderungen der Reaktionszeiten zum Zeitpunkt t_2 . Da es in der Scheinstimulation hingegen Sequenz-spezifische Verbesserungen der Reaktionszeiten gab, deutet dieses Ergebnis darauf hin, dass die kathodale tDCS über dem M1 einen hemmenden Effekt auf die Akquisition einer motorischen Sequenz haben könnte. Dieser Effekt ist am ehesten mit einer Abnahme der kortikalen Exzitabilität des M1 zu erklären (Ardolino et al., 2005, Nitsche & Paulus, 2000, Nitsche et al., 2003c).

Das vorliegende Ergebnis steht jedoch im Widerspruch zu vorausgehenden Arbeiten, die keinen signifikanten Effekt der kathodalen Stimulation über dem M1 auf das Lernen motorischer Sequenzen gezeigt haben (Antal et al., 2004, Nitsche et al., 2003c). Interessanterweise zeigte sich in der Studie von Nitsche und Kollegen auf deskriptiver Ebene sogar eine Beschleunigung der Reaktionszeiten während der kathodalen Stimulation (Nitsche et al., 2003c). Die Autoren erklärten dieses unerwartete Ergebnis damit, dass die kathodale tDCS möglicherweise nicht-Aufgaben-spezifische Aktivität reduziert und so zu einer Beschleunigung der Reaktionszeiten führen könnte. Allerdings bleibt unklar, warum die Stimulation keinen hemmenden Effekt auf die Aufgaben-spezifische neuronale Aktivität haben sollte.

Interessanterweise zeigten sich allerdings in einer vorausgehenden Studie langsamere Reaktionszeiten als Ausdruck verminderten Lernens, wenn die kathodale tDCS über dem M1 unmittelbar vor der SRTT appliziert wurde (Kuo et al., 2008b). Hierbei handelt es sich zwar um eine pharmakologische Arbeit, allerdings lässt die Placebo-Kondition einen Vergleich zu den vorliegenden Daten zu.

Die Analyse des Lernverlaufs zeigte eine ausgeprägtere Störanfälligkeit in der sequentiellen Bedingung allein nach der kathodalen tDCS und allein im ersten Lernblock. Diese zeigte sich als Trend zu signifikant langsameren Reaktionszeiten während der sequentiellen Bedingung im Vergleich zur vorausgehenden randomisierten Bedingung. Interessanterweise zeigte sich dieser hemmende Effekt der kathodalen tDCS allein in der ersten Sequenz des ersten Blocks. Die kathodale Stimulation hatte somit einen transienten Effekt auf die Akquisition. Die Kurzlebigkeit dieses Effekts könnte als Erklärung dienen,

warum die vorliegende und auch vorausgehende Arbeiten keinen signifikanten Effekt der kathodalen tDCS auf das Sequenzlernen finden konnten (Antal et al., 2004, Nitsche et al., 2003c). Es stellt sich die Frage, inwieweit dieser Effekt Sequenz-spezifisch ist. Die vorliegenden Daten legen diese Interpretation zwar nahe, einschränkend ist aber zu sagen, dass die Sequenz zum Zeitpunkt, zu dem der hemmende Effekt beobachtet werden konnte, erst zum dritten Mal präsentiert worden ist. Daher ist nicht davon auszugehen, dass die Sequenz bereits gelernt worden ist. Vielmehr scheint es wahrscheinlicher, dass der Effekt der tDCS mit einer kurzen zeitlichen Verzögerung eintritt, der eher zufällig die Reaktionszeiten in der sequentiellen Bedingung beeinflusst haben könnte. Der beobachtete Effekt wäre damit zeitlich spezifisch, aber nicht notwendigerweise Sequenz-spezifisch. Die vorliegenden Daten erlauben keine Prüfung dieser Hypothese. Es ist aber denkbar, dass der Effekt der tDCS auf die motor-kortikale Exzitabilität nicht unmittelbar mit Stimulationsbeginn, sondern mit einer zeitlichen Verzögerung einsetzen könnte. Diese Überlegung steht zumindest im Einklang mit der Beobachtung, dass die kurzzeitige tDCS-Applikation während der Scheinstimulation keine Effekte auf die Exzitabilität nach sich zieht. Letztlich müsste die Frage, ob und inwieweit die beobachteten Effekte der tDCS auf die Reaktionszeiten in der sequentiellen Bedingung tatsächlich zeitabhängig oder Lern-spezifisch ist, in einem nachfolgenden Experiment geprüft werden.

Die Beobachtung, dass dieser inhibitorische Effekt sehr kurzlebig und nach ungefähr einer Minute nicht mehr zu beobachten war, steht im Widerspruch zu Studien, die Veränderungen der kortikalen Exzitabilität durch tDCS bis zu 90 Minuten nach Ende der Stimulation darstellen konnten (Koo et al., 2016, Nitsche & Paulus, 2001). Dieser Unterschied ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass die tDCS während der Bewegungsausführung und – anders als bei den zitierten Studien – nicht unter Ruhe appliziert worden ist. Da das Lernen einer motorischen Sequenz mit einer Zunahme der motor-kortikalen Aktivität einhergeht (Karni et al., 1995), könnte diese die Exzitabilitäts-reduzierenden Effekte der kathodalen tDCS kompensiert haben. Diese Vermutung stimmt mit der Beobachtung überein, dass die Effekte der tDCS von der Exzitabilität des stimulierten Areals abhängen (Bortoletto et al., 2015).

Der im vorliegenden Experiment beobachtete Effekt der kathodalen tDCS auf die Akquisition lässt sich somit am ehesten durch eine Reduktion motor-kortikaler

Exzitabilität erklären (Nitsche & Paulus, 2000). Die Induktion neuronaler Plastizität durch NMDA-Rezeptoren scheint als Erklärung unwahrscheinlich, da einerseits der beobachtete Effekt transient war und andererseits neuroplastische Prozesse eher bei Nacheffekten im Rahmen der Konsolidierung beobachtet werden konnten (Nitsche et al., 2004b).

4.2 Effekte auf die Konsolidierung

In der vorliegenden Arbeit wurden Effekte der tDCS auf die Konsolidierung anhand zweier Parameter untersucht: einer verminderten Interferenzneigung (Übersicht in Krakauer & Shadmehr, 2006) und des *offline improvement*, einer Reaktionszeitverbesserung ohne weiteres Training der Aufgabe (Übersicht in Robertson et al., 2004a).

4.2.1 *Offline improvement*

Zur Überprüfung eines *offline improvement* wurde die Veränderung der Reaktionszeiten zwischen den Zeitpunkten t_2 , dem Ende der Akquisition und t_4 , dem Abruf der Sequenz nach dreißig-minütiger Pause, analysiert.

Effekte der anodalen tDCS

Die erhobenen Daten zeigen sowohl nach der Scheinstimulation als auch nach der anodalen tDCS eine signifikante Abnahme der Reaktionszeiten zum Zeitpunkt t_4 . Allerdings zeigte sich dieser Effekt sowohl in der sequentiellen als auch der randomisierten Bedingung. Wegen der fehlenden Sequenz-Spezifität weisen die vorliegenden Daten erneut auf einen unspezifischen Effekt hin, der nicht als *offline improvement* interpretiert werden kann. Da sich kein signifikanter Unterschied zwischen der anodalen und der Scheinstimulation zeigte, zeigen die Daten zudem keine spezifische Fazilitierung der anodalen tDCS.

Der ausbleibende Effekt der anodalen tDCS auf *offline improvement* steht im Widerspruch zu einer vorausgehenden Studie, bei der allein nach anodaler tDCS ein fazilitierender Effekt bereits 35 Minuten nach dem Ende der Akquisition gezeigt werden konnte (Ehsani et al., 2016). Trotz des sehr ähnlichen

Versuchsaufbaus beider Studien gab es Unterschiede in der Stimulation. So wurde bei Ehsani und Mitarbeitern über 20 Minuten eine Stromstärke von 2 mA appliziert und eine Elektrodengröße von 5 x 5 cm² verwendet (Ehsani et al., 2016), während in der vorliegenden Arbeit eine Stromstärke von 0,25 mA über 10 Minuten und eine kleinere Elektrode von 3 x 3 cm² appliziert wurde. In der Arbeit von Ehsani und Mitarbeitern (2016) lag die Stromdichte unter der Stimulationselektrode mit 0,08 mA/cm² deutlich über der des vorliegenden Experiments (0,028 mA/cm²). Das Ausbleiben eines fazillitierenden Effekts der anodalen tDCS über dem M1 auf *offline improvement* in der vorliegenden Arbeit könnte somit in der geringeren Stimulationsintensität und -dauer begründet sein und legt den Verdacht nahe, dass höhere Stromstärken und längere Stimulationszeiten notwendig sind, um einen solchen Effekt beobachten zu können. Diese Vermutung wird von weiteren Arbeiten gestützt, die einen fazillitierenden Effekt der anodalen tDCS auf das *offline improvement* nach 24 Stunden zeigen konnten (Kang & Paik, 2011, Kantak et al., 2012). Die Stromdichte unter der Stimulationselektrode lag bei 0,125 mA/cm² (Kantak et al., 2012) und 0,08 mA/cm² (Kang & Paik, 2011), die tDCS wurde in beiden Studien für mindestens 15 Minuten appliziert.

Ein alternativer Erklärungsansatz für das Ausbleiben eines spezifischen Effekts der anodalen tDCS auf *offline improvement* könnte darin bestehen, dass längere Zeitintervalle für die Konsolidierung einer motorischen Sequenz essentiell sein könnten. So konnte eine Studie das notwendige Zeitintervall für die Ausbildung von *offline improvement* beim Lernen von motorischen Sequenzen näher eingrenzen, indem die Reaktionszeiten der Probanden in einem Zeitintervall von einer, vier und zwölf Stunden nach der Akquisition im Rahmen einer SRTT gemessen wurden (Press et al., 2005). Nach einer Stunde zeigten sich keine signifikanten Reaktionszeitverbesserungen, während die Reaktionszeiten nach vier und zwölf Stunden signifikant niedriger waren (Press et al., 2005). In diesem Sinne könnten Nacheffekte durch die Applikation anodaler tDCS über dem M1 erst in späteren Zeitintervallen messbar sein. Diese Vermutung steht im Einklang mit Studien, in denen ein fazillitierender Effekt der anodalen tDCS über dem M1 auf *offline improvement* beobachtet wurde, wenn ein längeres Zeitintervall von 24 Stunden vorlag (Kang & Paik, 2011, Kantak et al., 2012). Dadurch könnte in der vorliegenden Arbeit das Ausbleiben eines Effekts der anodalen tDCS auf

offline improvement nach 30 Minuten erklärt werden, obwohl der M1 vorrangig für frühe Phasen der Konsolidierung relevant ist (Muellbacher et al., 2002).

Einschränkend konnte jedoch bei höherer Stimulationsintensität als in den vorliegenden Daten bereits 35 Minuten nach Erlernen einer motorischen Sequenz ein modulierender Effekt anodaler tDCS über dem M1 auf *offline improvement* beobachtet werden, während sich in der Scheinstimulation keine Verbesserung der Reaktionszeiten zeigte (Ehsani et al., 2016).

Diese Arbeit legt die Hypothese nahe, dass höhere Stimulationsintensitäten möglicherweise ein früheres Auftreten des *offline improvements* fördern könnten. Eine Modulation von *offline improvement* mittels anodaler tDCS und eine potentielle Zeitabhängigkeit der Effekte wären im Rahmen einer Wiederholungstestung nach mehreren Stunden und am Folgetag möglich und in zukünftigen Experimentaldesigns zu implementieren. Zudem wäre die systematische Variation der Stimulationsintensität sinnvoll, um diese Hypothese zu prüfen.

Des Weiteren finden sich in der Literatur Hinweise auf die Bedeutung von Schlaf für die Ausbildung von *offline improvement*. So zeigten Probanden, die zwischen dem Training und dem Abruf einer motorischen Aufgabe geschlafen hatten, signifikant schnellere Reaktionszeiten im Vergleich zur Kontrollgruppe (Walker et al., 2002, Walker et al., 2003b). Gegenteilig konnte Schlafentzug das Ausmaß an *offline improvement* reduzieren (Fischer et al., 2002). Interessanterweise konnte verbessertes *offline improvement* nach der Applikation von anodaler tDCS in Intervallen beobachtet werden, in denen Schlaf zwischen dem Ende des Trainings und dem Abruf der Sequenz lag (Kang & Paik, 2011, Katak et al., 2012). Lediglich bei Ehsani und Kollegen konnte ein verbessertes *offline improvement* durch die Applikation der anodalen tDCS über dem M1 bei implizit sequentiellern Lernen beobachtet werden (2016), ohne dass vor dem Abruf geschlafen wurde. Allerdings scheint die Verbesserung von *offline improvement* durch Schlaf bei implizitem Lernen vom M1 unabhängig zu sein (Übersicht in Song, 2009). In weiteren Studien konnte demonstriert werden, dass vorrangig explizites Lernen schlafabhängig konsolidiert wird, während das *offline improvement* implizit motorischen Lernens eher zeitabhängig konsolidiert wird (Reis et al., 2015, Robertson et al., 2004b). Zusammenfassend deutet die Studienlage darauf hin, dass das Ausbleiben eines Effektes anodaler tDCS über

dem M1 auf *offline improvement* in den vorliegenden Daten eher durch das kurze Zeitintervall und die niedrige Stimulationsintensität als durch das Fehlen von Schlaf zu erklären ist.

Ein weiterer Erklärungsansatz für das Ausbleiben differentieller Effekte der anodalen tDCS auf *offline improvement* könnte im Zeitpunkt der Stimulation liegen. So wurde in einer vorausgehenden Arbeit eine anodale und kathodale tDCS nach und nicht während der SRTT über dem M1 appliziert. Die Daten zeigten eine signifikante Verringerung der Reaktionszeiten bei dem Abruf der gelernten Sequenz nach einer 10-minütigen Pause und somit *offline improvement* bei gleicher Stimulationsintensität wie in den vorliegenden Daten (Krause et al., 2016). Auch bei einer SEQTAP konnten die Reaktionszeiten beim Abruf der Sequenz bereits nach 30 Minuten signifikant durch die anodale Stimulation verbessert und somit *offline improvement* beobachtet werden, wenn bei gleicher Stimulationsintensität nach der Akquisition über dem M1 stimuliert wurde (Tecchio et al., 2010). Allerdings erfolgte in der Studie von Tecchio und Mitarbeitern die Aufgabenausführung mit der linken Hand (Tecchio et al., 2010), weswegen sich diese Ergebnisse nicht direkt mit denen der vorliegenden Arbeit vergleichen lassen (Vines et al., 2006). Analog zu den Experimenten an gesunden Probanden (Krause et al., 2016, Tecchio et al., 2010) konnte die Konsolidierung des Lernens motorischer Sequenzen bei Patienten nach einem subkortikalen Schlaganfall mit Oberarmparese mittels anodaler tDCS über dem M1 fazillitiert werden, wenn nach der Akquisition stimuliert wurde (Hummel et al., 2006). Die zitierten Arbeiten legen die Vermutung nahe, dass die Stimulation nach dem Lernen eines neuen Bewegungsmusters zu konsistenteren Ergebnissen führt. Diese Vermutung ließe sich dadurch erklären, dass bei der Applikation von tDCS während des Lernens, die Exzitabilitätsveränderungen durch das Lernen an sich (Karni et al., 1995) und die Exzitabilitätsveränderungen durch die tDCS (Nitsche & Paulus, 2000) interagieren. Bei Stimulation nach Abschluss des Lernprozesses würde lediglich der exzitabilitätssteigernde Effekt der tDCS die Konsolidierung stabilisieren. Da diese vorrangig auf neuroplastischen Prozessen basiert (Liebetanz et al., 2002), könnte die während des Lernens induzierte Neuroplastizität durch die anschließende Applikation von tDCS fazillitiert werden.

Effekte der kathodalen tDCS

Während der kathodalen Stimulation zeigte sich weder ein signifikanter Effekt auf die Reaktionszeiten in der sequentiellen noch auf die in der randomisierten Bedingung. Diese Daten deuten darauf hin, dass die kathodale tDCS mit einer unspezifischen Reaktionszeitverlangsamung einhergeht, die die Stimulationszeit überdauert.

Die Daten stehen im Einklang mit einer Studie, in der der inhibitorische Einfluss der kathodalen Stimulation auf die kortikale Exzitabilität (Nitsche & Paulus, 2000) zu einer erhöhten Fehlerhäufigkeit 90 Minuten und 24 Stunden nach dem Erlernen einer SEQTAP führte, wenn während der Akquisition über dem M1 stimuliert wurde (Zimmerman et al., 2014). Da der Effekt der kathodalen tDCS auf die Akquisition in den vorliegenden Daten transient war stellt sich jedoch die Frage, warum es im Rahmen der Konsolidierung zu einer unspezifischen Reaktionszeitverlangsamung kommt, die die Stimulationszeit überdauert. Die oben angebotene Erklärung basiert auf der Annahme, dass die tDCS während der Bewegungsausführung und nicht unter Ruhe appliziert worden ist und der Exzitabilitäts-reduzierende Effekt der kathodalen tDCS (Nitsche & Paulus, 2000) durch die Zunahme der motor-kortikalen Aktivität durch die Bewegungsausführung (Karni et al., 1995) kompensiert worden sein könnte. Da die Effekte der tDCS bis zu 90 Minuten nach Ende der Stimulation persistieren können (Koo et al., 2016, Nitsche & Paulus, 2001) könnte der Effekt der kathodalen tDCS weiter nachgewirkt haben. Somit könnte die kathodale tDCS ihren inhibitorischen Effekt unter Ruhe entfaltet und die Konsolidierung gestört haben. In Ermangelung neurophysiologischer Daten ist dieser Erklärungsansatz jedoch rein spekulativ und müsste in nachfolgenden Experimenten geprüft werden.

Als alternative Erklärung könnte das Ausbleiben eines *offline improvements* die Folge der Stimulationseffekte auf die Akquisition darstellen. Wenn die Sequenz nicht gelernt worden ist, kann auch keine Konsolidierung erfolgen. Es stellt sich daher die Frage, ob der beobachtete Effekt der kathodalen tDCS auf das *offline improvement* tatsächlich spezifisch die Konsolidierung betrifft oder eher eine Folge des Effekts der Stimulation auf die Akquisitionsphase ist.

4.2.2 Interferenzneigung

In der vorliegenden Arbeit wurden separat die frühe (t_2 vs. t_3) und die späte Interferenzneigung (t_2 vs. t_5) untersucht. Dabei zeigte sich kein signifikanter Effekt der anodalen und der kathodalen tDCS auf die frühe Interferenzneigung. Im Gegensatz dazu konnten signifikant schnellere Reaktionszeiten zum Zeitpunkt t_5 und somit eine verminderte Interferenzneigung 30 Minuten nach Ende der anodalen Stimulation beobachtet werden. Dieser Effekt war spezifisch und zeigte sich lediglich in der sequentiellen Bedingung. Die Ergebnisse deuten somit darauf hin, dass allein die anodale tDCS zwar keinen Einfluss auf *offline improvement* und die frühe, sehr wohl aber auf die späte Interferenzneigung hat. Die Beobachtung eines zeitlich verzögerten Auftretens des Stimulationseffekts steht im Einklang mit vorausgehenden Daten (Kang & Paik, 2011, Kantak et al., 2012). Allerdings wurde in diesen Arbeiten der Effekt auf die Konsolidierung nach einer Schlafphase und damit nach einem längeren Zeitintervall untersucht.

Einen vergleichbaren Einfluss des M1 auf die Konsolidierung einer Bewegungssequenz legen Studien nahe, in denen die Konsolidierung mittels repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) über M1 gestört wurde, wobei das kritische Zeitfenster für die Konsolidierung bei etwa 60 Minuten nach Erlernen der Sequenz lag (Richardson et al., 2006, Robertson et al., 2005).

Während die Effekte der tDCS während der Stimulation am ehesten auf eine Veränderung der motor-kortikalen Exzitabilität zurückzuführen sind (Nitsche & Paulus, 2000), gehen die *offline* Effekte auf die Konsolidierung am ehesten mit neuroplastischen Prozessen einher, die NMDA-Rezeptor vermittelt sind (Liebetanz et al., 2002). Der fazillitierende Einfluss der anodalen tDCS auf die späte Interferenzneigung ist somit am ehesten durch Effekte auf die NMDA-Rezeptoren des M1 zu erklären. Vorausgehende Studien zeigten, dass es bei motorischem Lernen zur Induktion von LTP-ähnlichen Prozessen und somit zu Neuroplastizität in Form von Proteinbiosynthese im M1 kommt (Luft et al., 2004, Rioult-Pedotti et al., 2000). Pharmakologische Studien zeigten, dass Neuroplastizität im M1 durch die Applikation von NMDA-Antagonisten blockiert werden (Butefisch et al., 2000) und durch die Gabe von NMDA-Agonisten verstärkt werden kann (Butefisch et al., 2002). Daher ist naheliegend, dass in der vorliegenden Arbeit die anodale Stimulation über NMDA-Rezeptoren vermittelte

LTP-ähnliche Prozesse verstärkt und dadurch die Interferenzneigung verringert hat. Diese Vermutung steht im Einklang mit der Beobachtung von tDCS-Studien in denen die Gabe von NMDA-Rezeptor-Agonisten oder Antagonisten die Induktion neuronaler Plastizität durch tDCS verstärken oder stören konnte (Kuo et al., 2017, Monte-Silva et al., 2013, Nitsche et al., 2004a, Nitsche et al., 2004b). Interessanterweise konnte die Exzitabilität des M1 durch die Kombination eines NMDA-Agonisten mit der anodalen tDCS bis zum nächsten Morgen erhöht werden. Diese Beobachtung unterstützt die Annahme, dass NMDA-Rezeptoren für die verzögerten Nacheffekte der anodalen tDCS relevant sind (Nitsche et al., 2004a).

4.2.3 *Offline Improvement* versus Interferenzneigung

Da sich in den vorliegenden Daten bei gleicher Stimulationsintensität Effekte der anodalen tDCS auf die späte Interferenzneigung, nicht aber auf *offline improvement* zeigten, könnten die erhobenen Ergebnisse in Zusammenschau mit der Literatur einen Hinweis darauf liefern, dass die Interferenzneigung und *offline improvement*, die beide als Verhaltensphänomene der Konsolidierung motorischen Lernens interpretiert werden (Übersicht in Robertson et al., 2004a), tatsächlich auf unterschiedlichen Prozessen basieren.

Für diese Vermutung sprechen Studien in denen ein spezifischer, fazilitierender Effekt der anodalen tDCS auf *offline improvement* beobachtet werden konnte, wenn die Stimulationsintensität höher lag als in den vorliegenden Daten (Ehsani et al., 2016, Kang & Paik, 2011, Kantak et al., 2012). Im Gegensatz dazu konnte die späte Interferenzneigung in der vorliegenden Arbeit bereits bei einer niedrigeren Stimulationsintensität von 0,25 mA über 10 Minuten spezifisch fazillitiert werden. Ein weiteres Indiz für diese Vermutung liefern Studien, die einen spezifischen Effekt der anodalen tDCS auf *offline improvement* zeigen, wenn ein wesentlich längeres Zeitintervall zwischen Training und Abruf der Sequenz liegt (Kang & Paik, 2011, Kantak et al., 2012, Reis et al., 2009), während die Interferenzneigung in der vorliegenden Arbeit bereits nach dreißig Minuten moduliert werden konnte. Somit scheinen die Parameter Zeit und Stimulationsintensität die Effekte der tDCS über dem M1 auf *offline improvement* und Interferenzneigung unterschiedlich zu beeinflussen. Diese Beobachtung

könnte darauf hindeuten, dass beide Phänomene auf unterschiedlichen zentralen Prozessen beruhen könnten. Auch wenn auf der Basis der vorliegenden Daten nur spekuliert werden kann, könnte es im Verlauf der Konsolidierung impliziter Sequenzen erst zu einer Stabilisierung kommen, die sich zunächst als verringerte Interferenzneigung zeigt und erst im weiteren Verlauf zu einem *offline-improvement*. Eine systematische Untersuchung dieser Frage wurde bislang nicht durchgeführt.

4.3 Limitationen

Die zentrale Limitation der vorliegenden Arbeit besteht in der geringen Stimulationsintensität von 0,25 mA, die deutlich unter der vorausgehender Arbeiten liegt. Allerdings zeigen sich trotz dieser geringen Stimulationsintensität signifikante Effekte der kathodalen tDCS auf die Anfangsphase der Akquisition und der anodalen tDCS auf die Interferenzneigung 30 Minuten nach dem Lernen. Diese Daten legen somit einen polaritätsabhängigen Effekt der tDCS bereits bei geringer Stimulationsintensität nahe.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Arbeit ist, dass keinerlei neurophysiologische Maße der M1-Exzitabilität erhoben worden sind. Die vorliegende Arbeit untersucht die mit der tDCS einhergehenden Verhaltenseffekte, gemessen an den Reaktionszeiten in einer SRTT. Daher kann über die zugrunde liegenden Mechanismen der beobachteten Effekte nur spekuliert werden.

Ein weiterer Kritikpunkt bezieht sich auf die Frage, ob das verwendete Paradigma tatsächlich dazu geeignet ist motorisches Lernen zu induzieren. Die Daten der Scheinstimulation unterstützen die Annahme, dass das Paradigma prinzipiell für diesen Zweck einsetzbar ist. So zeigt sich im Rahmen der Akquisition eine Beschleunigung der Reaktionszeiten allein in der sequentiellen Bedingung.

Die Wahl einer randomisierten Achterfolge als interferierende Bedingung hat keine Verschlechterung der Reaktionszeiten hervorgerufen. Dadurch könnte die Frage aufgeworfen werden, ob die gewählte Bedingung tatsächlich als interferierende Bedingung geeignet ist. Denkbar wäre, dass eine andere

Sequenz oder aber die häufigere Wiederholung der randomisierten Abfolge stärkere Effekte auf die Wiedergabe der gelernten Sequenz haben könnte.

Letztlich kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass auch benachbarte Kortexareale stimuliert worden sind. Um die Wahrscheinlichkeit einer Ko-Stimulationen so gering wie möglich zu halten, wurde eine kleinere Stimulationselektrode von 3 x 3 cm² gewählt, die eine höhere Fokalität als konventionelle Elektroden aufweist (Nitsche et al., 2007a). Um die Fokalität im Bereich der Referenzelektrode zu erhöhen und damit die Wahrscheinlichkeit einer räumlich spezifischen Stimulation des PFC so weit wie möglich zu reduzieren, wurde die Referenzelektrode mit 7 x 5 cm² etwas größer gewählt (Nitsche et al., 2007a). Zudem scheint die Stimulationssensibilität des M1 im Vergleich zu anliegenden Kortexarealen relativ hoch und die Stimulusintensität direkt unter der Elektrode am höchsten zu sein (Nitsche et al., 2003c, Parazzini et al., 2011, Sadleir et al., 2010). Beides spricht dafür, dass die differentiellen Effekte auf einer Stimulation des M1 basieren. Die Ko-Stimulation angrenzender Areale kann jedoch nicht komplett ausgeschlossen werden.

Eine weitere grundlegende Limitation der tDCS ist die vergleichsweise hohe Variabilität von tDCS-Effekten auf die motor-kortikale Exzitabilität (Übersicht in Molero-Chamizo et al., 2018). Die Variabilität wird vom Geschlecht, dem Alter, der Genetik und endogenen Hirnoszillationen beeinflusst (Ridding & Ziemann, 2010). Damit einhergehend treten vergleichsweise häufig sogenannte *Non-Responder* auf. So wurden in einer Studie die anodale und die kathodale tDCS appliziert und zu mehreren Zeitpunkten die MEPs als Maß für die kortikale Exzitabilität gemessen. Dabei zeigte sich, dass die tDCS unabhängig von der Polarität bei der Hälfte der Probanden keine Veränderungen hervorrief (Wiethoff et al., 2014). Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass solche Effekte die vorliegenden Daten beeinflusst haben könnten.

4.4 Konklusion

Zusammenfassend zeigen die Daten der vorliegenden Arbeit, dass die anodale tDCS über dem M1 zu einer unspezifischen Fazilitierung von Reaktionszeiten führt, während die kathodale tDCS die Akquisition einer Sequenz hemmt. Obwohl

aufgrund der widersprüchlichen Datenlage vorrausgehender Studien keine Hypothese in Hinblick auf die Ergebnisse der Applikation kathodaler tDCS formuliert wurde, konnte somit bestätigt werden, dass die kathodale tDCS über dem M1 einen inhibitorischen Einfluss auf die Akquisition einer Sequenz hat. Interessanterweise zeigte sich dieser Effekt allein zu Beginn der Akquisition und liefert damit möglicherweise einen Erklärungsansatz für die bisher beobachteten, inkonsistenten Effekte der kathodalen tDCS auf motorisches Lernen. Hinsichtlich der Effekte auf die Konsolidierung liefern die vorliegenden Daten keinen Hinweis auf Effekte in der frühen Phase der Konsolidierung. Die Hypothese, dass die Applikation der tDCS über dem M1 einen Einfluss auf das *offline improvement* motorischer Sequenzen hat, konnte somit nicht bestätigt werden. Im Gegensatz dazu ging die anodale tDCS mit einer verminderten Interferenzneigung dreißig Minuten nach dem Ende der Akquisition einher. Die Daten legen damit die Hypothese nahe, dass *offline improvement* und Interferenzneigung als unterschiedliche Verhaltensphänomene im Rahmen der Konsolidierung betrachtet werden sollten. Insgesamt unterstützen die Daten die Relevanz des M1 für die Akquisition und die frühe Konsolidierung einer motorischen Sequenz. Darüber hinaus weisen die Daten erstmals auf die transienten Effekte der kathodalen tDCS während eines motorischen Trainings und die verzögerten Effekte der anodalen tDCS auf die Interferenzneigung als Maß der Konsolidierung hin. Diese Beobachtung gibt zudem Anlass für die Hypothese, dass die tDCS in Abhängigkeit von ihrer Polarität über unterschiedliche zentrale Mechanismen wirken könnte.

4.5 Ausblick

Die erhobenen Daten fügen den aktuellen Forschungsergebnissen einen Mosaikstein zum Verständnis der funktionellen Bedeutung des M1 für die Akquisition und die frühe Konsolidierung einer Bewegungssequenz hinzu. Jedoch führen sie auch zu weiteren, unbeantworteten Fragen. Die Inkonsistenz von Effekten der anodalen tDCS auf die Akquisition im Kontext der Literatur könnte durch unterschiedliche Effekte der tDCS auf implizites und explizites Lernen zu erklären sein. Eine systematische Untersuchung der Effekte der anodalen tDCS über dem M1

auf explizites im Vergleich zum impliziten Sequenzlernen stellt einen interessanten und notwendigen Versuchsaufbau für zukünftige Studien dar.

Der transiente Effekt der kathodalen Stimulation könnte darauf zurückgeführt werden, dass die Stimulation zwar einen Effekt auf die motor-kortikale Exzitabilität haben könnte, jedoch ohne, dass es zu einer Induktion von NMDA-Rezeptor-abhängiger Neuroplastizität kommt. In zukünftigen Studien könnte somit geprüft werden, ob und in welchem Maße es zur Induktion von Neuroplastizität kommt. Hierzu bieten sich insbesondere TMS-Stimulationsprotokolle wie die gepaarte assoziative Stimulation (engl.: *paired associative stimulation*; PAS) an. Mit diesem Verfahren konnten neuroplastische Prozesse bei motorischem Lernen nachgewiesen werden (Stefan et al., 2002, Ziemann et al., 2004). Der Einsatz der Elektroenzephalografie (EEG) könnte weiteren Aufschluss über die der tDCS in Kombination mit motorischem Lernen zugrunde liegenden Mechanismen liefern. Alternativ könnte die Gabe eines NMDA-Antagonisten (Nitsche et al., 2004b) Rückschlüsse auf die Beteiligung von NMDA-Rezeptoren während der Akquisition und der frühen Konsolidierung und den Effekt der anodalen und kathodalen Stimulation erlauben. Da sich in den vorliegenden Daten differentielle Effekte der tDCS auf die Konsolidierung 30 Minuten nach dem Lernen zeigten, wären in diesem Kontext Messungen, die Rückschlüsse auf die NMDA-Rezeptor-abhängige Neuroplastizität zu verschiedenen Zeitpunkten zulassen, besonders interessant. Es müsste auch die Frage geprüft werden, inwieweit die Effekte der tDCS davon abhängen, ob die Stimulation unter Ruhe oder während einer Bewegung erfolgt. Im Rahmen der Konsolidierung zeigte sich in den vorliegenden Daten ein spezifischer Effekt der anodalen tDCS auf die späte Interferenzneigung, nicht jedoch auf *offline improvement*. Beide Phänomene werden in der Literatur zur Beschreibung der Konsolidierung motorischer Lernprozesse herangezogen (Robertson et al., 2004a). Es stellt sich jedoch die Frage, ob beide Maße auf identischen Prozessen basieren. Zukünftige Studien müssten die funktionalen Mechanismen beider Phänomene näher beleuchten. Zudem könnte in zukünftigen Studien der funktionelle Beitrag weiterer für das implizite motorische Lernen relevanter Hirnareale wie dem PMC und der SMA genauer charakterisiert werden.

Schließlich legt das Ausbleiben eines spezifischen Effektes der anodalen tDCS insbesondere auf die Akquisition, aber auch auf das *offline improvement*, die Vermutung nahe, dass die applizierte Stimulationsintensität von 0,25 mA über 10

Minuten zu gering sein könnte, um die neuronale Exzitabilität zu modulieren. Eine Studie in der die Effekte der Intensität und der Dauer der Stimulation unter Einhaltung der Sicherheitskriterien (Übersicht in Woods et al., 2016) systematisch variiert werden, wäre sinnvoll und würde zum Verständnis der Grundlagen der tDCS beitragen.

Literaturverzeichnis

- Adams, J. A. (1971). A closed-loop theory of motor learning. *J Mot Behav*, 3(2), 111-149
- Agnew, W. F. & McCreery, D. B. (1987). Considerations for safety in the use of extracranial stimulation for motor evoked potentials. *Neurosurgery*, 20(1), 143-147
- Albouy, G., Sterpenich, V., Balteau, E., Vandewalle, G., Desseilles, M., Dang-Vu, T., Darsaud, A., Ruby, P., Luppi, P. H., Degueldre, C., Peigneux, P., Luxen, A. & Maquet, P. (2008). Both the hippocampus and striatum are involved in consolidation of motor sequence memory. *Neuron*, 58(2), 261-272
- Amadi, U., Ilie, A., Johansen-Berg, H. & Stagg, C. J. (2014). Polarity-specific effects of motor transcranial direct current stimulation on fMRI resting state networks. *Neuroimage*, 88, 155-161
- Ammann, C., Spampinato, D. & Marquez-Ruiz, J. (2016). Modulating Motor Learning through Transcranial Direct-Current Stimulation: An Integrative View. *Front Psychol*, 7, 1981
- Antal, A. & Herrmann, C. S. (2016). Transcranial Alternating Current and Random Noise Stimulation: Possible Mechanisms. *Neural Plast*, 2016, 3616807
- Antal, A., Nitsche, M. A., Kincses, T. Z., Kruse, W., Hoffmann, K. P. & Paulus, W. (2004). Facilitation of visuo-motor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans. *Eur J Neurosci*, 19(10), 2888-2892
- Ardolino, G., Bossi, B., Barbieri, S. & Priori, A. (2005). Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol*, 568(2), 653-663
- Bandura, A. (1976). Lernen am Modell. Ansätze zu einer sozial-kognitiven Lerntheorie, *Klett Verlag*, Stuttgart, 115-129
- Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M. F. & Nitsche, M. A. (2013). Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *J Physiol*, 591(7), 1987-2000
- Bennett, M. R. (2000). The concept of long term potentiation of transmission at synapses. *Prog Neurobiol*, 60(2), 109-137
- Bienenstock, E. L., Cooper, L. N. & Munro, P. W. (1982). Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J Neurosci*, 2(1), 32-48
- Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A. L., Jiang, J., Adnan, T., Mourdoukoutas, A. P., Kronberg, G., Truong, D., Boggio, P., Brunoni, A. R., Charvet, L., Fregni, F., Fritsch, B., Gillick, B., Hamilton, R. H., Hampstead, B. M., Jankord, R., Kirton, A., Knotkova, H., Liebetanz, D., Liu, A., Loo, C., Nitsche, M. A., Reis, J., Richardson, J. D., Rotenberg, A., Turkeltaub, P. E. & Woods, A. J. (2016). Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul*, 9(5), 641-661

- Bikson, M., Inoue, M., Akiyama, H., Deans, J. K., Fox, J. E., Miyakawa, H. & Jefferys, J. G. (2004). Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro. *J Physiol*, 557(1), 175-190
- Bikson, M., Radman, T. & Datta, A. (2006). Rational modulation of neuronal processing with applied electric fields. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 1, 1616-1619
- Bliss, T. V. & Lomo, T. (1970). Plasticity in a monosynaptic cortical pathway. *J Physiol*, 207(2), 61P
- Bliss, T. V. & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 232(2), 331-356
- Boecker, H., Jankowski, J., Ditter, P. & Scheef, L. (2008). A role of the basal ganglia and midbrain nuclei for initiation of motor sequences. *Neuroimage*, 39(3), 1356-1369
- Boros, K., Poreisz, C., Munchau, A., Paulus, W. & Nitsche, M. A. (2008). Premotor transcranial direct current stimulation (tDCS) affects primary motor excitability in humans. *Eur J Neurosci*, 27(5), 1292-1300
- Bortoletto, M., Pellicciari, M. C., Rodella, C. & Miniussi, C. (2015). The interaction with task-induced activity is more important than polarization: a tDCS study. *Brain Stimul*, 8(2), 269-276
- Brooks, D. J. (1995). The role of the basal ganglia in motor control: contributions from PET. *J Neurol Sci*, 128(1), 1-13
- Brown, R. M. & Robertson, E. M. (2007). Inducing motor skill improvements with a declarative task. *Nat Neurosci*, 10(2), 148-149
- Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., Edwards, D. J., Valero-Cabre, A., Rotenberg, A., Pascual-Leone, A., Ferrucci, R., Priori, A., Boggio, P. S. & Fregni, F. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul*, 5(3), 175-195
- Buch, E. R., Santarnecchi, E., Antal, A., Born, J., Celnik, P. A., Classen, J., Gerloff, C., Hallett, M., Hummel, F. C., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., Paulus, W. J., Reis, J., Robertson, E. M., Rothwell, J. C., Sandrini, M., Schambra, H. M., Wassermann, E. M., Ziemann, U. & Cohen, L. G. (2017). Effects of tDCS on motor learning and memory formation: A consensus and critical position paper. *Clin Neurophysiol*, 128(4), 589-603
- Butefisch, C. M., Davis, B. C., Sawaki, L., Waldvogel, D., Classen, J., Kopylev, L. & Cohen, L. G. (2002). Modulation of use-dependent plasticity by d-amphetamine. *Ann Neurol*, 51(1), 59-68
- Butefisch, C. M., Davis, B. C., Wise, S. P., Sawaki, L., Kopylev, L., Classen, J. & Cohen, L. G. (2000). Mechanisms of use-dependent plasticity in the human motor cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(7), 3661-3665
- Calabresi, P., Picconi, B., Tozzi, A. & Di Filippo, M. (2007). Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity. *Trends Neurosci*, 30(5), 211-219

- Collingridge, G. L., Kehl, S. J. & McLennan, H. (1983). Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *J Physiol*, 334, 33-46
- Cuypers, K., Leenus, D. J., van den Berg, F. E., Nitsche, M. A., Thijs, H., Wenderoth, N. & Meesen, R. L. (2013). Is motor learning mediated by tDCS intensity? *PLoS One*, 8(6), e67344
- Datta, A., Bikson, M. & Fregni, F. (2010). Transcranial direct current stimulation in patients with skull defects and skull plates: high-resolution computational FEM study of factors altering cortical current flow. *Neuroimage*, 52(4), 1268-1278
- Datta, A., Elwassif, M., Battaglia, F. & Bikson, M. (2008). Transcranial current stimulation focality using disc and ring electrode configurations: FEM analysis. *J Neural Eng*, 5(2), 163-174
- Davies, S. N., Lester, R. A., Reymann, K. G. & Collingridge, G. L. (1989). Temporally distinct pre- and post-synaptic mechanisms maintain long-term potentiation. *Nature*, 338(6215), 500-503
- Dayan, E. & Cohen, L. G. (2011). Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron*, 72(3), 443-454
- Debas, K., Carrier, J., Orban, P., Barakat, M., Lungu, O., Vandewalle, G., Hadj Tahar, A., Bellec, P., Karni, A., Ungerleider, L. G., Benali, H. & Doyon, J. (2010). Brain plasticity related to the consolidation of motor sequence learning and motor adaptation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(41), 17839-17844
- Desai, N. S., Rutherford, L. C. & Turrigiano, G. G. (1999). BDNF regulates the intrinsic excitability of cortical neurons. *Learn Mem*, 6(3), 284-291
- Devanathan, D. & Madhavan, S. (2016). Effects of anodal tDCS of the lower limb M1 on ankle reaction time in young adults. *Exp Brain Res*, 234(2), 377-385
- Doyon, J., Bellec, P., Amsel, R., Penhune, V., Monchi, O., Carrier, J., Lehericy, S. & Benali, H. (2009). Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behav Brain Res*, 199(1), 61-75
- Doyon, J. & Benali, H. (2005). Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr Opin Neurobiol*, 15(2), 161-167
- Doyon, J., Orban, P., Barakat, M., Debas, K., Lungu, O., Albouy, G., Fogel, S., Proulx, S., Laventure, S., Deslauriers, J., Duchesne, C., Carrier, J. & Benali, H. (2011). [Functional brain plasticity associated with motor learning]. *Med Sci (Paris)*, 27(4), 413-420
- Doyon, J., Song, A. W., Karni, A., Lalonde, F., Adams, M. M. & Ungerleider, L. G. (2002). Experience-dependent changes in cerebellar contributions to motor sequence learning. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(2), 1017-1022
- Dumel, G., Bourassa, M. E., Charlebois-Plante, C., Desjardins, M., Doyon, J., Saint-Amour, D. & De Beaumont, L. (2017). Multisession anodal transcranial direct current stimulation induces motor cortex plasticity enhancement and motor learning generalization in an aging population. *Clin Neurophysiol*,

- Durand, S., Fromy, B., Bouye, P., Saumet, J. L. & Abraham, P. (2002). Vasodilatation in response to repeated anodal current application in the human skin relies on aspirin-sensitive mechanisms. *J Physiol*, *540*(1), 261-269
- Ehsani, F., Bakhtiary, A. H., Jaberzadeh, S., Talimkhani, A. & Hajjhasani, A. (2016). Differential effects of primary motor cortex and cerebellar transcranial direct current stimulation on motor learning in healthy individuals: A randomized double-blind sham-controlled study. *Neurosci Res*, *112*, 10-19
- Fertonani, A., Ferrari, C. & Miniussi, C. (2015). What do you feel if I apply transcranial electric stimulation? Safety, sensations and secondary induced effects. *Clin Neurophysiol*, *126*(11), 2181-2188
- Fischer, S., Hallschmid, M., Elsner, A. L. & Born, J. (2002). Sleep forms memory for finger skills. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *99*(18), 11987-11991
- Floyer-Lea, A. & Matthews, P. M. (2005). Distinguishable brain activation networks for short- and long-term motor skill learning. *J Neurophysiol*, *94*(1), 512-518
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M., Berman, F., Antal, A., Feredoes, E., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., Silva, M. T., Paulus, W. & Pascual-Leone, A. (2005). Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res*, *166*(1), 23-30
- Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H. M., Ji, Y., Cohen, L. G. & Lu, B. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*, *66*(2), 198-204
- Galea, J. M., Vazquez, A., Pasricha, N., de Xivry, J. J. & Celnik, P. (2011). Dissociating the roles of the cerebellum and motor cortex during adaptive learning: the motor cortex retains what the cerebellum learns. *Cereb Cortex*, *21*(8), 1761-1770
- Gandiga, P. C., Hummel, F. C. & Cohen, L. G. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol*, *117*(4), 845-850
- Goldberg, G. (1985). Supplementary motor area structure and function: Review and hypotheses. *Behavioral and Brain Sciences*, *8*(4), 567-616
- Goodwin, G. M., McCloskey, D. I. & Matthews, P. B. (1972). Proprioceptive illusions induced by muscle vibration: contribution by muscle spindles to perception? *Science*, *175*(4028), 1382-1384
- Grafton, S. T., Woods, R. P. & Tyszka, M. (1994). Functional imaging of procedural motor learning: Relating cerebral blood flow with individual subject performance. *Hum Brain Mapp*, *1*(3), 221-234
- Graziano, M. S. & Aflalo, T. N. (2007). Mapping behavioral repertoire onto the cortex. *Neuron*, *56*(2), 239-251
- Harris, E. W., Ganong, A. H. & Cotman, C. W. (1984). Long-term potentiation in the hippocampus involves activation of N-methyl-D-aspartate receptors. *Brain Res*, *323*(1), 132-137
- Hashemirad, F., Zoghi, M., Fitzgerald, P. B. & Jaberzadeh, S. (2016). The effect of anodal transcranial direct current stimulation on motor sequence learning in

- healthy individuals: A systematic review and meta-analysis. *Brain Cogn*, 102, 1-12
- Hazeltine, E., Grafton, S. T. & Ivry, R. (1997). Attention and stimulus characteristics determine the locus of motor-sequence encoding. A PET study. *Brain*, 120(1) 123-140
- Herrmann, C. S., Rach, S., Neuling, T. & Struber, D. (2013). Transcranial alternating current stimulation: a review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes. *Front Hum Neurosci*, 7, 279
- Hikosaka, O., Nakamura, K., Sakai, K. & Nakahara, H. (2002). Central mechanisms of motor skill learning. *Curr Opin Neurobiol*, 12(2), 217-222
- Holm, S. (1979). A simply sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of Statistics* 6(2), 65-70
- Honda, M., Deiber, M. P., Ibanez, V., Pascual-Leone, A., Zhuang, P. & Hallett, M. (1998). Dynamic cortical involvement in implicit and explicit motor sequence learning. A PET study. *Brain*, 121 (11), 2159-2173
- Hu, G. Y., Hvalby, O., Walaas, S. I., Albert, K. A., Skjeflo, P., Andersen, P. & Greengard, P. (1987). Protein kinase C injection into hippocampal pyramidal cells elicits features of long term potentiation. *Nature*, 328(6129), 426-429
- Hummel, F. C., Voller, B., Celnik, P., Floel, A., Giraux, P., Gerloff, C. & Cohen, L. G. (2006). Effects of brain polarization on reaction times and pinch force in chronic stroke. *BMC Neurosci*, 7, 73
- Islam, N., Aftabuddin, M., Moriwaki, A., Hattori, Y. & Hori, Y. (1995). Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Res*, 684(2), 206-208
- Janacek, K. & Nemeth, D. (2012). Predicting the future: from implicit learning to consolidation. *Int J Psychophysiol*, 83(2), 213-221
- Jenkins, I. H., Brooks, D. J., Nixon, P. D., Frackowiak, R. S. & Passingham, R. E. (1994). Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J Neurosci*, 14(6), 3775-3790
- Jung, P. & Ziemann, U. (2009). Homeostatic and nonhomeostatic modulation of learning in human motor cortex. *J Neurosci*, 29(17), 5597-5604
- Kang, E. K. & Paik, N. J. (2011). Effect of a tDCS electrode montage on implicit motor sequence learning in healthy subjects. *Exp Transl Stroke Med*, 3(1), 4
- Kantak, S. S., Mummidisetty, C. K. & Stinear, J. W. (2012). Primary motor and premotor cortex in implicit sequence learning--evidence for competition between implicit and explicit human motor memory systems. *Eur J Neurosci*, 36(5), 2710-2715
- Kantak, S. S., Sullivan, K. J., Fisher, B. E., Knowlton, B. J. & Winstein, C. J. (2010). Neural substrates of motor memory consolidation depend on practice structure. *Nat Neurosci*, 13(8), 923-925
- Karni, A., Meyer, G., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R. & Ungerleider, L. G. (1995). Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*, 377(6545), 155-158

- Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R. & Ungerleider, L. G. (1998). The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(3), 861-868
- Kincses, T. Z., Antal, A., Nitsche, M. A., Bartfai, O. & Paulus, W. (2004). Facilitation of probabilistic classification learning by transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex in the human. *Neuropsychologia*, 42(1), 113-117
- Koo, H., Kim, M. S., Han, S. W., Paulus, W., Nitsche, M. A., Kim, Y. H., Kim, H. I., Ko, S. H. & Shin, Y. I. (2016). After-effects of anodal transcranial direct current stimulation on the excitability of the motor cortex in rats. *Restor Neurol Neurosci*, 34(5), 859-868
- 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
- Krakauer, J. W. & Shadmehr, R. (2006). Consolidation of motor memory. *Trends Neurosci*, 29(1), 58-64
- 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
- Kuo, H. I., Paulus, W., Batsikadze, G., Jamil, A., Kuo, M. F. & Nitsche, M. A. (2017). Acute and chronic effects of noradrenergic enhancement on transcranial direct current stimulation-induced neuroplasticity in humans. *J Physiol*, 595(4), 1305-1314
- Kuo, M. F., Grosch, J., Fregni, F., Paulus, W. & Nitsche, M. A. (2007). Focusing effect of acetylcholine on neuroplasticity in the human motor cortex. *J Neurosci*, 27(52), 14442-14447
- Kuo, M. F., Paulus, W. & Nitsche, M. A. (2008a). Boosting focally-induced brain plasticity by dopamine. *Cereb Cortex*, 18(3), 648-651
- Kuo, M. F., Unger, M., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., Paulus, W. & Nitsche, M. A. (2008b). Limited impact of homeostatic plasticity on motor learning in humans. *Neuropsychologia*, 46(8), 2122-2128
- Lehericy, S., Benali, H., Van de Moortele, P. F., Pelegrini-Issac, M., Waechter, T., Ugurbil, K. & Doyon, J. (2005). Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(35), 12566-12571
- Leite, J., Carvalho, S., Fregni, F. & Goncalves, O. F. (2011). Task-specific effects of tDCS-induced cortical excitability changes on cognitive and motor sequence set shifting performance. *PLoS One*, 6(9), e24140
- Leslie, K. R., Nelson, S. B. & Turrigiano, G. G. (2001). Postsynaptic depolarization scales quantal amplitude in cortical pyramidal neurons. *J Neurosci*, 21(19), RC170
- Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F. & Paulus, W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, 125(10), 2238-2247

- Lisman, J. E. (2001). Three Ca²⁺ levels affect plasticity differently: the LTP zone, the LTD zone and no man's land. *J Physiol*, 532(2), 285
- Luft, A. R., Buitrago, M. M., Ringer, T., Dichgans, J. & Schulz, J. B. (2004). Motor skill learning depends on protein synthesis in motor cortex after training. *J Neurosci*, 24(29), 6515-6520
- Lynch, G., Halpain, S. & Baudry, M. (1982). Effects of high-frequency synaptic stimulation on glutamate receptor binding studied with a modified in vitro hippocampal slice preparation. *Brain Res*, 244(1), 101-111
- Malenka, R. C., Kauer, J. A., Zucker, R. S. & Nicoll, R. A. (1988). Postsynaptic calcium is sufficient for potentiation of hippocampal synaptic transmission. *Science*, 242(4875), 81-84
- Malenka, R. C., Madison, D. V. & Nicoll, R. A. (1986). Potentiation of synaptic transmission in the hippocampus by phorbol esters. *Nature*, 321(6066), 175-177
- Maxwell, J. P., Masters, R. S. & Eves, F. F. (2003). The role of working memory in motor learning and performance. *Conscious Cogn*, 12(3), 376-402
- McAllister, A. K., Katz, L. C. & Lo, D. C. (1996). Neurotrophin regulation of cortical dendritic growth requires activity. *Neuron*, 17(6), 1057-1064
- McCreery, D. B., Agnew, W. F., Yuen, T. G. & Bullara, L. (1990). Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng*, 37(10), 996-1001
- Meier, B. & Cock, J. (2014). Offline consolidation in implicit sequence learning. *Cortex*, 57, 156-166
- Miller, E. K. & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, 24, 167-202
- Miller, K. D. (1996). Synaptic economics: competition and cooperation in synaptic plasticity. *Neuron*, 17(3), 371-374
- Mills, T. W., (1892). Brain Drawing, unter https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Brain_Drawing.svg
- Minhas, P., Bansal, V., Patel, J., Ho, J. S., Diaz, J., Datta, A. & Bikson, M. (2010). Electrodes for high-definition transcutaneous DC stimulation for applications in drug delivery and electrotherapy, including tDCS. *J Neurosci Methods*, 190(2), 188-197
- Miranda, P. C., Lomarev, M. & Hallett, M. (2006). Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol*, 117(7), 1623-1629
- Miyachi, S., Lu, X., Imanishi, M., Sawada, K., Nambu, A. & Takada, M. (2006). Somatotopically arranged inputs from putamen and subthalamic nucleus to primary motor cortex. *Neurosci Res*, 56(3), 300-308
- Molero-Chamizo, A., Alameda Bailen, J. R., Garrido Bejar, T., Garcia Lopez, M., Jaen Rodriguez, I., Gutierrez Lerida, C., Perez Panal, S., Gonzalez Angel, G., Lemus Corchero, L., Ruiz Vega, M. J., Nitsche, M. A. & Rivera-Urbina, G. N. (2018). Poststimulation time interval-dependent effects of motor cortex anodal tDCS on reaction-time task performance. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 18(1), 167-175

- Moliadze, V., Antal, A. & Paulus, W. (2010). Electrode-distance dependent after-effects of transcranial direct and random noise stimulation with extracephalic reference electrodes. *Clin Neurophysiol*, 121(12), 2165-2171
- Monte-Silva, K., Kuo, M. F., Hessenthaler, S., Fresnoza, S., Liebetanz, D., Paulus, W. & Nitsche, M. A. (2013). Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul*, 6(3), 424-432
- Muellbacher, W., Ziemann, U., Wissel, J., Dang, N., Kofler, M., Facchini, S., Boroojerdi, B., Poewe, W. & Hallett, M. (2002). Early consolidation in human primary motor cortex. *Nature*, 415(6872), 640-644
- Nasseri, P., Nitsche, M. A. & Ekhtiari, H. (2015). A framework for categorizing electrode montages in transcranial direct current stimulation. *Front Hum Neurosci*, 9, 54
- Nissen, M. & Bullemer, P. (1987). Attentional requirements of Learning: Evidence from performance measures. *Cogn Psychol*, 19, 1-32
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P. S., Fregni, F. & Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul*, 1(3), 206-223
- Nitsche, M. A., Doemkes, S., Karakose, T., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F. & Paulus, W. (2007a). Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol*, 97(4), 3109-3117
- Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., Henning, S., Tergau, F. & Paulus, W. (2003a). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol*, 553(1), 293-301
- Nitsche, M. A., Grundey, J., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F. & Paulus, W. (2004a). Catecholaminergic consolidation of motor cortical neuroplasticity in humans. *Cereb Cortex*, 14(11), 1240-1245
- Nitsche, M. A., Jaussi, W., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F. & Paulus, W. (2004b). Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1573-1578
- Nitsche, M. A., Kuo, M. F., Karrasch, R., Wachter, B., Liebetanz, D. & Paulus, W. (2009). Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans. *Biol Psychiatry*, 66(5), 503-508
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F. & Paulus, W. (2003b). Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol*, 56, 255-276
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Schlitterlau, A., Henschke, U., Fricke, K., Frommann, K., Lang, N., Henning, S., Paulus, W. & Tergau, F. (2004c). GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *Eur J Neurosci*, 19(10), 2720-2726
- Nitsche, M. A. & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, 527 (3), 633-639

- Nitsche, M. A. & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, *57*(10), 1899-1901
- Nitsche, M. A., Roth, A., Kuo, M. F., Fischer, A. K., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F. & Paulus, W. (2007b). Timing-dependent modulation of associative plasticity by general network excitability in the human motor cortex. *J Neurosci*, *27*(14), 3807-3812
- Nitsche, M. A., Schauenburg, A., Lang, N., Liebetanz, D., Exner, C., Paulus, W. & Tergau, F. (2003c). 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
- Nitsche, M. A., Seeber, A., Frommann, K., Klein, C. C., Rochford, C., Nitsche, M. S., Fricke, K., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Paulus, W. & Tergau, F. (2005). Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Physiol*, *568*(1), 291-303
- Nowak, L., Bregestovski, P., Ascher, P., Herbet, A. & Prochiantz, A. (1984). Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature*, *307*(5950), 462-465
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97-113
- Orban de Xivry, J. J. & Shadmehr, R. (2014). Electrifying the motor engram: effects of tDCS on motor learning and control. *Exp Brain Res*, *232*(11), 3379-3395
- Palm, U., Keeser, D., Schiller, C., Fintescu, Z., Nitsche, M., Reisinger, E. & Padberg, F. (2008). Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimul*, *1*(4), 386-387
- Parazzini, M., Fiocchi, S., Rossi, E., Paglialonga, A. & Ravazzani, P. (2011). Transcranial direct current stimulation: estimation of the electric field and of the current density in an anatomical human head model. *IEEE Trans Biomed Eng*, *58*(6), 1773-1780
- Pascual-Leone, A., Grafman, J. & Hallett, M. (1994). Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science*, *263*(5151), 1287-1289
- Paulus, W. (2011). Transcranial electrical stimulation (tES - tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychol Rehabil*, *21*(5), 602-617
- Platz, T., Roschka, S., Christel, M. I., Duecker, F., Rothwell, J. C. & Sack, A. T. (2012). Early stages of motor skill learning and the specific relevance of the cortical motor system--a combined behavioural training and theta burst TMS study. *Restor Neurol Neurosci*, *30*(3), 199-211
- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A. & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull*, *72*(4-6), 208-214
- Press, D. Z., Casement, M. D., Pascual-Leone, A. & Robertson, E. M. (2005). The time course of off-line motor sequence learning. *Brain Res Cogn Brain Res*, *25*(1), 375-378

- Priori, A., Berardelli, A., Rona, S., Accornero, N. & Manfredi, M. (1998). Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport*, *9*(10), 2257-2260
- Radman, T., Ramos, R. L., Brumberg, J. C. & Bikson, M. (2009). Role of cortical cell type and morphology in subthreshold and suprathreshold uniform electric field stimulation in vitro. *Brain Stimul*, *2*(4), 215-228, 228 e211-213
- Reato, D., Rahman, A., Bikson, M. & Parra, L. C. (2013). Effects of weak transcranial alternating current stimulation on brain activity-a review of known mechanisms from animal studies. *Front Hum Neurosci*, *7*, 687
- Reis, J., Fischer, J. T., Prichard, G., Weiller, C., Cohen, L. G. & Fritsch, B. (2015). Time- but not sleep-dependent consolidation of tDCS-enhanced visuomotor skills. *Cereb Cortex*, *25*(1), 109-117
- Reis, J., Schambra, H. M., Cohen, L. G., Buch, E. R., Fritsch, B., Zarahn, E., Celnik, P. A. & Krakauer, J. W. (2009). Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *106*(5), 1590-1595
- Reymann, K. G., Matthies, H. K., Schulzeck, K. & Matthies, H. (1989). N-methyl-D-aspartate receptor activation is required for the induction of both early and late phases of long-term potentiation in rat hippocampal slices. *Neurosci Lett*, *96*(1), 96-101
- Richardson, A. G., Overduin, S. A., Valero-Cabre, A., Padoa-Schioppa, C., Pascual-Leone, A., Bizzi, E. & Press, D. Z. (2006). Disruption of primary motor cortex before learning impairs memory of movement dynamics. *J Neurosci*, *26*(48), 12466-12470
- Ridding, M. C. & Ziemann, U. (2010). Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. *J Physiol*, *588*(13), 2291-2304
- Rioult-Pedotti, M. S., Friedman, D. & Donoghue, J. P. (2000). Learning-induced LTP in neocortex. *Science*, *290*(5491), 533-536
- Rizzo, V., Siebner, H. R., Modugno, N., Pesenti, A., Munchau, A., Gerschlager, W., Webb, R. M. & Rothwell, J. C. (2004). Shaping the excitability of human motor cortex with premotor rTMS. *J Physiol*, *554*(2), 483-495
- Robertson, E. M. (2009). From creation to consolidation: a novel framework for memory processing. *PLoS Biol*, *7*(1), e19
- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A. & Miall, R. C. (2004a). Current concepts in procedural consolidation. *Nat Rev Neurosci*, *5*(7), 576-582
- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A. & Press, D. Z. (2004b). Awareness modifies the skill-learning benefits of sleep. *Curr Biol*, *14*(3), 208-212
- Robertson, E. M., Press, D. Z. & Pascual-Leone, A. (2005). Off-line learning and the primary motor cortex. *J Neurosci*, *25*(27), 6372-6378
- Rutherford, L. C., Nelson, S. B. & Turrigiano, G. G. (1998). BDNF has opposite effects on the quantal amplitude of pyramidal neuron and interneuron excitatory synapses. *Neuron*, *21*(3), 521-530

- Sadleir, R. J., Vannorsdall, T. D., Schretlen, D. J. & Gordon, B. (2010). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in a realistic head model. *Neuroimage*, 51(4), 1310-1318
- Sanes, J. N. & Donoghue, J. P. (2000). Plasticity and primary motor cortex. *Annu Rev Neurosci*, 23, 393-415
- Saucedo Marquez, C. M., Zhang, X., Swinnen, S. P., Meesen, R. & Wenderoth, N. (2013). Task-specific effect of transcranial direct current stimulation on motor learning. *Front Hum Neurosci*, 7, 333
- Savic, B. & Meier, B. (2016). How Transcranial Direct Current Stimulation Can Modulate Implicit Motor Sequence Learning and Consolidation: A Brief Review. *Front Hum Neurosci*, 10, 26
- Schambra, H. M., Abe, M., Luckenbaugh, D. A., Reis, J., Krakauer, J. W. & Cohen, L. G. (2011). Probing for hemispheric specialization for motor skill learning: a transcranial direct current stimulation study. *J Neurophysiol*, 106(2), 652-661
- Schendan, H. E., Searl, M. M., Melrose, R. J. & Stern, C. E. (2003). An fMRI study of the role of the medial temporal lobe in implicit and explicit sequence learning. *Neuron*, 37(6), 1013-1025
- Schmidt, R. A., Lee, T. (2011). Motor Control and Learning: A Behavioral Emphasis 5th Edition, *Human Kinetics*, Champaign, IL., 136-222
- Seidler, R. D. (2010). Neural correlates of motor learning, transfer of learning, and learning to learn. *Exerc Sport Sci Rev*, 38(1), 3-9
- Shadmehr, R. & Brashers-Krug, T. (1997). Functional stages in the formation of human long-term motor memory. *J Neurosci*, 17(1), 409-419
- Shibasaki, H., Sadato, N., Lyshkow, H., Yonekura, Y., Honda, M., Nagamine, T., Suwazono, S., Magata, Y., Ikeda, A., Miyazaki, M. & et al. (1993). Both primary motor cortex and supplementary motor area play an important role in complex finger movement. *Brain*, 116 (6), 1387-1398
- Shirota, Y., Terney, D., Antal, A. & Paulus, W. (2017). Influence of Concurrent Finger Movements on Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)-Induced Aftereffects. *Front Behav Neurosci*, 11, 169
- Siengsukon, C. F. & Boyd, L. A. (2009). Sleep to learn after stroke: implicit and explicit off-line motor learning. *Neurosci Lett*, 451(1), 1-5
- Song, S. (2009). Consciousness and the consolidation of motor learning. *Behav Brain Res*, 196(2), 180-186
- Stagg, C. J., Jayaram, G., Pastor, D., Kincses, Z. T., Matthews, P. M. & Johansen-Berg, H. (2011). Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation in explicit motor learning. *Neuropsychologia*, 49(5), 800-804
- Stefan, K., Kunesch, E., Benecke, R., Cohen, L. G. & Classen, J. (2002). Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol*, 543(Pt 2), 699-708

- Suh, H. S., Kim, S. H., Lee, W. H. & Kim, T. S. (2009). Realistic simulation of transcranial direct current stimulation via 3-d high-resolution finite element analysis: Effect of tissue anisotropy. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2009, 638-641
- Tanji, J. (1996). New concepts of the supplementary motor area. *Curr Opin Neurobiol*, 6(6), 782-787
- Tanji, J. (2001). Sequential organization of multiple movements: involvement of cortical motor areas. *Annu Rev Neurosci*, 24, 631-651
- Tecchio, F., Zappasodi, F., Assenza, G., Tombini, M., Vollaro, S., Barbati, G. & Rossini, P. M. (2010). Anodal transcranial direct current stimulation enhances procedural consolidation. *J Neurophysiol*, 104(2), 1134-1140
- Tokuno, H. & Nambu, A. (2000). Organization of nonprimary motor cortical inputs on pyramidal and nonpyramidal tract neurons of primary motor cortex: An electrophysiological study in the macaque monkey. *Cereb Cortex*, 10(1), 58-68
- Toni, I., Krams, M., Turner, R. & Passingham, R. E. (1998). The time course of changes during motor sequence learning: a whole-brain fMRI study. *Neuroimage*, 8(1), 50-61
- Trepel, C. & Racine, R. J. (2000). GABAergic modulation of neocortical long-term potentiation in the freely moving rat. *Synapse*, 35(2), 120-128
- Turrigiano, G. G. (1999). Homeostatic plasticity in neuronal networks: the more things change, the more they stay the same. *Trends Neurosci*, 22(5), 221-227
- Turrigiano, G. G., Leslie, K. R., Desai, N. S., Rutherford, L. C. & Nelson, S. B. (1998). Activity-dependent scaling of quantal amplitude in neocortical neurons. *Nature*, 391(6670), 892-896
- Turrigiano, G. G. & Nelson, S. B. (2004). Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat Rev Neurosci*, 5(2), 97-107
- Ungerleider, L. G., Doyon, J. & Karni, A. (2002). Imaging brain plasticity during motor skill learning. *Neurobiol Learn Mem*, 78(3), 553-564
- Vancleef, K., Meesen, R., Swinnen, S. P. & Fujiyama, H. (2016). tDCS over left M1 or DLPFC does not improve learning of a bimanual coordination task. *Sci Rep*, 6, 35739
- Vines, B. W., Cerruti, C. & Schlaug, G. (2008). Dual-hemisphere tDCS facilitates greater improvements for healthy subjects' non-dominant hand compared to uni-hemisphere stimulation. *BMC Neurosci*, 9, 103
- Vines, B. W., Nair, D. G. & Schlaug, G. (2006). Contralateral and ipsilateral motor effects after transcranial direct current stimulation. *Neuroreport*, 17(6), 671-674
- Walker, M. P., Brakefield, T., Hobson, J. A. & Stickgold, R. (2003a). Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*, 425(6958), 616-620
- Walker, M. P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J. A. & Stickgold, R. (2002). Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, 35(1), 205-211

- Walker, M. P., Brakefield, T., Seidman, J., Morgan, A., Hobson, J. A. & Stickgold, R. (2003b). Sleep and the time course of motor skill learning. *Learn Mem*, 10(4), 275-284
- Waters-Metenier, S., Husain, M., Wiestler, T. & Diedrichsen, J. (2014). Bihemispheric transcranial direct current stimulation enhances effector-independent representations of motor synergy and sequence learning. *J Neurosci*, 34(3), 1037-1050
- Welsch, U. & Deller, T. (2010). Lehrbuch Histologie, *Elsevier GmbH*, München, 548
- Wiethoff, S., Hamada, M. & Rothwell, J. C. (2014). Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain Stimul*, 7(3), 468-475
- Willingham, D. B. (1998). A neuropsychological theory of motor skill learning. *Psychol Rev*, 105(3), 558-584
- Woods, A. J., Antal, A., Bikson, M., Boggio, P. S., Brunoni, A. R., Celnik, P., Cohen, L. G., Fregni, F., Herrmann, C. S., Kappenman, E. S., Knotkova, H., Liebetanz, D., Miniussi, C., Miranda, P. C., Paulus, W., Priori, A., Reato, D., Stagg, C., Wenderoth, N. & Nitsche, M. A. (2016). A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clin Neurophysiol*, 127(2), 1031-1048
- Zaehle, T., Sandmann, P., Thorne, J. D., Jancke, L. & Herrmann, C. S. (2011). Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex modulates working memory performance: combined behavioural and electrophysiological evidence. *BMC Neurosci*, 12, 2
- Ziemann, U., Ilic, T. V., Pauli, C., Meintzschel, F. & Ruge, D. (2004). Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *J Neurosci*, 24(7), 1666-1672
- Zimmerman, M., Heise, K. F., Gerloff, C., Cohen, L. G. & Hummel, F. C. (2014). Disrupting the ipsilateral motor cortex interferes with training of a complex motor task in older adults. *Cereb Cortex*, 24(4), 1030-1036

