

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

Die Bedeutung des linken prämotorischen Kortex für das Erlernen  
motorischer Sequenzen: Der Effekt der transkraniellen  
Gleichstromstimulation während der Akquisition

Dissertation

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

vorgelegt von  
Sylvia Kemmet  
2019

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

gez.:

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

Erstgutachterin: Prof. Dr. phil. Bettina Pollok

Zweitgutachter: Prof. Dr. phil. Wolfgang Wölwer

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Focke, J., Kemmet, S., Krause, V., Keitel, A., Pollok, B. (2017), Cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS) applied to the left premotor cortex (PMC) stabilizes a newly learned motor sequence. *Behav Brain Res.* (316) 87-93

## Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Effekte der transkraniellen Gleichstromstimulation (engl. transcranial direct current stimulation; tDCS) über dem linken prämotorischen Kortex (PMC) auf implizites motorisches Lernen. Diese Form des Lernens ist relevant für zahlreiche Aktivitäten des alltäglichen Lebens und beschreibt einen Prozess, bei dem der lernenden Person weder der zu lernende Inhalt bewusst ist noch die Tatsache, dass überhaupt gelernt wird. Motorisches Lernen kann in zwei Phasen unterteilt werden: die Akquisition, die dem Erwerb einer motorischen Fertigkeit dient, und die Konsolidierung, die der Akquisition folgt. Die Konsolidierung eines Bewegungsmusters kann sich *(i)* in Form eines Offlinelernens, also einer weiteren Verbesserung der Ausführung des Bewegungsmusters nach einer Pause ohne weiteres Training, oder *(ii)* in einer verminderten Interferenzanfälligkeit gegenüber einem ähnlichen Bewegungsmuster zeigen. Der primäre motorische Kortex (M1) nimmt eine Schlüsselrolle für die Akquisition und die frühe Konsolidierung einer Bewegungssequenz ein. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass neben dem M1 auch der PMC relevant für die Konsolidierung einer impliziten motorischen Sequenz sein könnte. Vorausgehende Arbeiten untersuchten vor allem die schlafabhängige späte Konsolidierung. Seine Rolle für die frühe Konsolidierung wurde bisher nicht untersucht.

Die tDCS ist eine non-invasive Methode zur Modulation der Exzitabilität kortikaler Areale. Durch eine Veränderung des Ruhemembranpotentials kortikaler Neurone kann sie in Abhängigkeit von der Polarität eine De- oder Hyperpolarisation bewirken. Die anodale tDCS führt zu einer Erhöhung und die kathodale zu einer Verminderung der kortikalen Exzitabilität. Die Untersuchung von Verhaltensänderungen, die mit einer Modulation der Exzitabilität eines umschriebenen Areals einhergehen, erlaubt Rückschlüsse über die Funktion dieses Areals für die Verhaltenssteuerung. In der vorliegenden Studie erlernten 18 gesunde, rechtshändige Probanden eine serielle Reaktionszeitaufgabe (engl. serial reaction time task; SRTT) mit der rechten Hand. Die SRTT stellt ein etabliertes Paradigma für die Untersuchung des impliziten motorischen Sequenzlernens dar. Motorisches Lernen zeigt sich in einer Abnahme von Reaktionszeiten im Verlauf des Trainings. Eine randomisierte Darbietung dient als Kontrollbedingung. In der vorliegenden Arbeit wurde eine anodale und kathodale tDCS während der Akquisition der SRTT mit der rechten Hand für 10 Minuten mit einer Stromstärke von 0.25 mA über dem kontralateralen PMC appliziert. Eine Scheinstimulation diente als Kontrollbedingung. Die Datenanalyse zeigte unter der anodalen Stimulation eine signifikante Beschleunigung der Reaktionszeiten zum Ende der Akquisition, die sich allerdings sowohl in der sequentiellen als auch in der randomisierten Bedingung zeigte und somit nicht spezifisch für den impliziten motorischen Lernprozess war. Darüber hinaus zeigte sich kein signifikanter Effekt der tDCS auf die frühe Konsolidierung der gelernten Sequenz. Die Daten der vorliegenden Arbeit weisen in Übereinstimmung mit vorausgehenden Daten darauf hin, dass *(i)* der linke PMC nicht in die Akquisition einer impliziten motorischen Sequenz involviert ist und dass *(ii)* die Modulation der PMC-Exzitabilität während der Akquisition keine geeignete Methode darstellt, um die frühe Konsolidierung zu beeinflussen.

## Abstract

The present study aims at investigating the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) applied to the left premotor cortex (PMC) on implicit motor sequence learning. This type of learning is relevant to many activities of daily living and describes an unintentional learning process in which the learner is not aware of the content to be learned or the fact that it is even learned. The learning process involves two stages. Following their initial acquisition through training, motor skills are consolidated into a more stable state. The term consolidation comprises two different possible outcomes: (i) offline-improvement as indicated by superior task execution between practice sessions without further training as well as (ii) reduced susceptibility to an interfering pattern. The primary motor cortex (M1) has been identified as a key structure for both, the acquisition as well as the consolidation process. There is evidence that the PMC might be involved in later stages of the consolidation process, in particular after over-night sleep. Its role for early, sleep-independent consolidation is still elusive.

TDCS is a non-invasive brain stimulation technique that allows the modulation of cortical excitability. Anodal stimulation increases cortical excitability via depolarization while cathodal stimulation decreases it via hyperpolarization. The investigation of behavioral changes associated with alterations of the excitability of a specific cortical area reveals information regarding its functional significance.

In the present study 18 healthy volunteers received anodal and cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS) to the left PMC. Sham tDCS served as control condition. TDCS was applied for 10 minutes at 0.25 mA current intensity during training on a serial reaction time task (SRTT) with the right hand. The SRTT is an established paradigm for measuring implicit motor sequence learning which is indicated by faster reaction times as training on the task proceeds. Reaction times with respect to a randomly varying pattern served as control condition. In the present study, anodal tDCS to the left PMC yielded a significant acceleration of reaction times at the end of acquisition. Noteworthy, this effect was nonspecific, since reaction times improved in the sequential as well as in the random condition. Furthermore, tDCS applied during SRTT training did not result in any significant effects on early consolidation. The present results (i) support previous findings by showing that the left PMC is not involved in the acquisition of an implicitly learned motor sequence. Furthermore, the data imply that (ii) the modulation of PMC excitability by means of tDCS during SRTT training is not appropriate to influence early consolidation.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ANOVA</b>	Varianzanalyse (engl. analysis of variance)
<b>cAMP</b>	cyclisches Adenosinmonophosphat
<b>dPMC</b>	dorsaler prämotorischer Kortex (engl. dorsal premotor cortex)
<b>engl.</b>	englisch
<b>fMRT</b>	funktionelle Magnetresonanztomographie
<b>Hz</b>	Hertz
<b>k<math>\Omega</math></b>	Kiloohm
<b>LTP</b>	Langzeitpotenzierung (engl. long-term potentiation)
<b>m</b>	Meter
<b>mA</b>	Milliampere
<b>MEG</b>	Magnetenzephalographie
<b>Min.</b>	Minuten
<b>mm</b>	Millimeter
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>ms</b>	Millisekunden
<b>MEP</b>	motorisch evozierte Potenziale
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>M1</b>	primärer motorischer Kortex
<b>NMDA</b>	N-Methyl-D-Aspartat
<b>PET</b>	Positronenemissionstomographie
<b>PMC</b>	prämotorischer Kortex (engl. premotor cortex)
<b>PPC</b>	posteriorer parietaler Kortex
<b>REM</b>	schnelle Augenbewegungen (engl. rapid eye movement)
<b>RMS</b>	quadratisches Mittel (engl. root mean square)
<b>rTMS</b>	repetitive transkranielle Magnetstimulation
<b>SD</b>	Standardabweichung (engl. standard deviation)
<b>SRTT</b>	serielle Reaktionszeitaufgabe (engl. serial reaction time task)
<b>tDCS</b>	transkranielle Gleichstromstimulation (engl. transcranial direct current stimulation)

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	I
Abstract.....	II
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1. Einleitung.....	1
1.1 Implizites motorisches Lernen.....	2
1.2 Stadien des motorischen Lernens.....	3
1.3 Prämotorischer Kortex und motorisches Lernen .....	6
1.4 Grundlagen der tDCS.....	9
1.5 Die tDCS und die Modulation motorischer Lernprozesse.....	11
1.6 Herleitung der Fragestellung.....	13
2. Material und Methoden .....	15
2.1 Probanden .....	15
2.2 Versuchsaufbau und Versuchsdurchführung.....	15
2.3 SRTT.....	16
2.4 tDCS.....	19
2.4.1 Lokalisation des PMC als Stimulationsareal.....	20
2.4.2 Lokalisation des M1 .....	21
2.5 Datenauswertung.....	22
3. Ergebnisse.....	26
3.1 Effekte auf die Akquisition.....	26
3.2 Effekte auf den Verlauf der Akquisition.....	27
3.3 Effekte auf die Interferenzanfälligkeit während der Akquisition .....	29
3.4 Effekte auf die Reaktionszeiten nach der Pause von 30 Minuten.....	30
4. Diskussion .....	32
4.1 Die Rolle des linken PMC für die Akquisition.....	32
4.2 Die Rolle des linken PMC für den Verlauf der Akquisition.....	36
4.3 Die Rolle des linken PMC für die frühe Konsolidierung .....	37
4.4 Schlussfolgerung und Ausblick .....	42
5. Literaturverzeichnis .....	44
6. Abbildungsverzeichnis .....	52

## 1. Einleitung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die potenzielle Rolle des linken prämotorischen Kortex (PMC) für implizites motorisches Lernen mit Hilfe der transkraniellen Gleichstromstimulation (engl. transcranial direct current stimulation; tDCS) zu untersuchen. Motorisches Lernen kann als ein Prozess definiert werden, der dem Erwerb und Erhalt von Bewegungen dient, welche durch wiederholte Übung exakter, schneller und automatisierter ablaufen (Schmidt & Lee, 2005). Durch das Üben können erworbene Bewegungsabläufe stabilisiert und verfestigt werden und letztlich zu einer dauerhaften Verhaltensänderung führen (Halsband & Lange, 2006). Die damit einhergehende Automatisierung in der Ausführung von Bewegungen führt zu einer Einsparung von Ressourcen zur Bewegungsausführung (Crossman, 1959).

Der Prozess des motorischen Lernens lässt sich in eine Akquisitions- und Konsolidierungsphase unterteilen (Censor & Cohen, 2011; Luft & Buitrago, 2005; Robertson, Press, & Pascual-Leone, 2005). Während die Akquisition dem Erwerb motorischer Fertigkeiten dient, kommt es in der Konsolidierung zu deren Stabilisierung (Robertson, Pascual-Leone, & Miall, 2004). Die tDCS ist ein etabliertes Verfahren, um motorisches Lernen zu beeinflussen. Sie bewirkt durch eine Modulation des Ruhemembranpotentials kortikaler Neurone eine De- oder Hyperpolarisation. Die anodale tDCS führt zu einer Erhöhung und die kathodale tDCS zu einer Verminderung der kortikalen Exzitabilität (Nitsche, Liebetanz, Tergau, & Paulus, 2002). Durch die Untersuchung stimulationsinduzierter Verhaltenseffekte ermöglicht die tDCS die Charakterisierung des funktionellen Beitrags spezifischer kortikaler Areale für den motorischen Lernprozess. Sie trägt damit maßgeblich zum Verständnis der in diesen Prozess involvierten neuronalen Substrate bei. Nach heutigem Kenntnisstand kommt neben dem primären motorischen Cortex (M1) auch dem PMC eine zentrale Rolle beim Erlernen motorischer Fertigkeiten zu (Doyon et al., 2009). Vorausgehende tDCS-Studien weisen darauf hin, dass die anodale Stimulation des PMC motorisches Lernen fazitätieren kann (Kantak, Mummidisetty, & Stinear, 2012). Allerdings führte die anodale tDCS zu einer verminderten Konsolidierung nach 24 Stunden (Kantak et al., 2012). Dieser Befund deutet darauf hin, dass der PMC einen differenziellen Beitrag zur Akquisition und schlafabhängigen Konsolidierung einer motorischen Sequenz leisten könnte. Allerdings ist die Frage nach der Rolle des PMC für die frühe, schlafunabhängige Konsolidierung

unmittelbar nach der Akquisition bislang unklar. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden daher die Effekte der tDCS über dem linken PMC auf die Akquisition und frühe Konsolidierung einer einfachen motorischen Lernaufgabe untersucht.

### **1.1 Implizites motorisches Lernen**

Die Fähigkeit zum motorischen Lernen ist für die erfolgreiche Interaktion mit der Umwelt von grundlegender Bedeutung. Ohne sie wäre man weder in der Lage, einfachste Tätigkeiten auszuüben, noch komplexe Handlungsabfolgen wie Autofahren, Radfahren oder das Spielen eines Musikinstruments durchzuführen. Das Erlernen motorischer Fertigkeiten kann sowohl explizit als auch implizit erfolgen (Willingham, 2001). Explizite Lernprozesse laufen typischerweise bewusst ab. Der Lernprozess ist geplant, Informationen werden bewusst aufgenommen und sind bei Bedarf aktiv abrufbar (Berry, Berry, Dienes, & Dienes, 1993). Diese Leistung wird auch als deklaratives Gedächtnis bezeichnet (Squire, 1992) und kann beispielsweise mit dem Lernen von Wortlisten (Kinoshita, 1995) oder dem Wiedergeben von Bildern (Rajaram, 1996) untersucht werden. Im Gegensatz hierzu steht der implizite Lernprozess. Er weist zwei wesentliche Kennzeichen auf: der lernenden Person ist weder der zu lernende Inhalt bewusst, noch die Tatsache, dass überhaupt gelernt wird (A. S. Reber, 1993). Das in diesem Lernprozess erworbene Wissen kann nicht bewusst abgerufen und auf Nachfrage hin nur schwer wiedergegeben werden. Typischerweise zeigen Änderungen des Verhaltens, dass ein Lernprozess stattgefunden hat (Berry et al., 1993). Die im Rahmen des impliziten Lernprozesses erworbenen Gedächtnisinhalte werden im nichtdeklarativen Gedächtnis gespeichert (Squire, 1992).

Der implizite Lernprozess steht im Fokus der vorliegenden Arbeit. Zur experimentellen Untersuchung impliziter Lernprozesse hat sich bereits früh das sogenannte motorische Sequenzlernen durchgesetzt (Clegg, Digirolamo, & Keele, 1998). In Studien, die Sequenzlernen untersuchen, werden die Probanden aufgefordert, auf jedes Element einer sequentiellen, meist visuell dargebotenen Sequenz zu reagieren, dabei wird die Reaktionszeit der Probanden auf die dargebotene Sequenz gemessen und über deren Abnahme im Verlauf wiederholter Durchgänge indirekt auf den Lernprozess geschlossen (Clegg et al., 1998). Als eine der ersten zeigten Nissen & Bullemer (1987), dass Probanden in der Lage sind, die sequentielle Struktur von Stimuli zu lernen, ohne zu wissen, dass die Präsentation einem spezifischen Muster folgt (Nissen & Bullemer, 1987). Patientenstudien

können die Annahme, dass eine Stimulussequenz ausschließlich implizit gelernt werden kann, untermauern. Patienten mit selektiver Beeinträchtigung der deklarativen Gedächtnisfunktion, beispielsweise durch eine Schädigung des Diencephalon, wie sie im Rahmen eines Korsakow-Syndroms auftreten kann, und einer damit einhergehenden Störung der Fähigkeit, eine Sequenz explizit zu lernen, zeigten dennoch Hinweise auf implizites Lernen (Nissen & Bullemer, 1987; P. J. Reber & Squire, 1994).

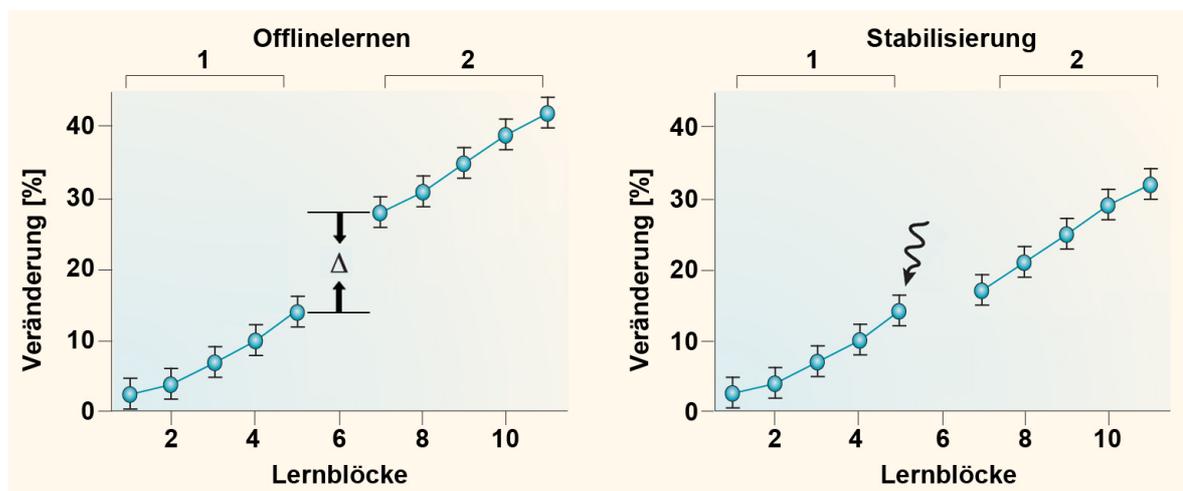
Dies legt die Hypothese nahe, dass implizite und explizite Lernprozesse voneinander unabhängig sein könnten und zumindest teilweise auf unterschiedlichen zentralen Netzwerken beruhen (P. J. Reber & Squire, 1998).

Die serielle Reaktionszeitaufgabe (engl. serial reaction time task; SRTT) hat sich als Standardparadigma zur Untersuchung impliziter motorischer Lernprozesse anhand von Reaktionszeitveränderungen etabliert (Nissen & Bullemer, 1987). In der vorliegenden Arbeit wurde eine Modifikation der ursprünglichen Version vorgenommen, um neben der Akquisition sowohl das Offlinelernen als auch die Stabilisierung als Maße der Konsolidierung untersuchen zu können. In der SRTT wird den Probanden typischerweise ein visueller Stimulus in Form eines Balkens präsentiert, der an einer von vier Positionen auf einem Computerbildschirm erscheint. Jeder Position entspricht eine Taste einer Antwortbox. Die Aufgabe der Probanden besteht darin, die Taste der jeweiligen Stimulus-Position so schnell und so korrekt wie möglich zu drücken. Dabei wurde die Zeitspanne von der Präsentation des Stimulus bis zum Tastendruck gemessen. Die Darbietung erfolgt zum einen sequentiell (z.B. Bildschirmpositionen 1,2,4,2,3,2,1,4,2,3) und zum anderen in randomisierter Reihenfolge. Die Probanden werden dabei nicht über das Vorhandensein der Sequenz informiert, um zu verhindern, dass diese explizit gelernt wird. Die Untersuchung von Nissen & Bullemer (1987) zeigte, dass die Reaktionszeiten bei der sequentiellen Präsentation signifikant abnehmen, während sie in der randomisierten Bedingung in der Regel stabil bleiben.

## **1.2 Stadien des motorischen Lernens**

Das Erlernen motorischer Fertigkeiten ist ein komplexer Prozess, welcher spezifische Stadien durchläuft (Censor & Cohen, 2011; Luft & Buitrago, 2005; Robertson et al., 2005). Hierbei unterscheidet man die Akquisitions- von der Konsolidierungsphase. Die Akquisitionsphase, die dem initialen Lernen der motorischen Aufgabe entspricht, stellt

dabei die frühe Phase des motorischen Lernprozesses dar. Sie zeichnet sich durch einen schnellen Lernzuwachs aus, gleichzeitig aber auch durch eine hohe Variabilität in der Bewegungsausführung und eine hohe Störanfälligkeit gegenüber interferierenden Reizen (Halsband, 2014). Mit zunehmender Übung kommt es zu einer Steigerung der Geschwindigkeit und Genauigkeit der jeweiligen Bewegung und gleichzeitig zu einer Reduktion der Variabilität der Bewegungsausführung (Halsband, 2014). Der Akquisition schließt sich die Konsolidierungsphase an. Es kommt zur Bildung neuer Gedächtnisspuren als Folge synaptischer Veränderungen und damit einhergehend zu einer Stabilisierung neu gelernter Gedächtnisinhalte (McGaugh, 2000). In dieser Phase kann es auch ohne weiteres Training der neu gelernten Bewegung zu einem weiteren Lernzuwachs zwischen aufeinanderfolgenden Trainingsphasen kommen, der in der Literatur als Offlinelernen beschrieben worden ist (Censor & Cohen, 2011; Robertson, Pascual-Leone, & Miall, 2004). Neben diesem ist die Stabilisierung, die sich in einer verminderten Interferenzanfälligkeit gegenüber ähnlichen Bewegungsmustern zeigt, Kennzeichen der Konsolidierung (Abb. 1).



**Abb. 1: Offlinelernen und Stabilisierung als Ausdruck der Konsolidierung:** Dargestellt sind zwei Übungseinheiten beispielhaft für eine einfache motorische Lernaufgabe (1 und 2) bestehend aus mehreren Lernblöcken. Veränderungen der motorischen Fertigkeit werden dabei als Veränderung in % angegeben. Offlinelernen (links) zeigt sich durch eine Steigerung der motorischen Fertigkeit ( $\Delta$ ) zwischen zwei Übungseinheiten, ohne zusätzliches Training. Bei der Stabilisierung (rechts) zeigt sich eine verminderte Interferenzanfälligkeit gegenüber einem ähnlichen Bewegungsmuster (geschwungener Pfeil) (modifiziert nach Robertson et al., 2004).

Die Vorstellung, dass auf die Akquisition die Phase der Konsolidierung folgt und das neu erlernte Bewegungsmuster vor dem Ende der Konsolidierungsphase für Störeinflüsse labil ist, kann durch Studien, die die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

verwendet haben, untermauert werden (Muellbacher et al., 2002; Robertson et al., 2005). Nach der Akquisition eines einfachen motorischen Bewegungsmusters wurde den Probanden eine rTMS mit einer Frequenz von 1 Hz über dem M1 appliziert. Die 1 Hz rTMS geht mit einer Abnahme der kortikalen Exzitabilität und somit mit einer Einschränkung der Funktion des stimulierten Areals einher (Chen et al., 1997). Bei der Untersuchung des motorischen Lernens zeigten sich signifikant langsamere Reaktionszeiten beim Abruf der erlernten Bewegung, wenn die Stimulation des M1 unmittelbar nach der Akquisition erfolgte (Muellbacher et al., 2002; Robertson et al., 2005). Erfolgte die Stimulation des M1 hingegen sechs Stunden nach der Akquisition, konnten keine Effekte der rTMS mehr nachgewiesen werden, die Konsolidierung der neu erworbenen motorischen Fertigkeit wurde zu diesem Zeitpunkt nicht mehr beeinträchtigt (Muellbacher et al., 2002).

Diese und nachfolgende Untersuchungen deuten auf ein kritisches Zeitfenster hin, in dem M1 relevant für die Konsolidierung eines neu erlernten Bewegungsmusters ist (Brashers-Krug, Shadmehr, & Bizzi, 1996; Press, Casement, Pascual-Leone, & Robertson, 2005). Neben der Verwendung der 1 Hz rTMS kann die Konsolidierung auch durch eine weitere, interferierende motorische Lernaufgabe gestört werden, wenn diese unmittelbar nach dem Erlernen der ersten trainiert wird. Dies war jedoch nicht der Fall, wenn ein Zeitfenster von vier Stunden zwischen dem Erlernen der beiden motorischen Fertigkeiten eingehalten wurde (Brashers-Krug et al., 1996). Nachfolgende Arbeiten replizieren die Effekte einer unmittelbaren (Korman et al., 2007) oder verzögerten interferierenden motorischen Lernaufgabe auf die Konsolidierung (Press et al., 2005).

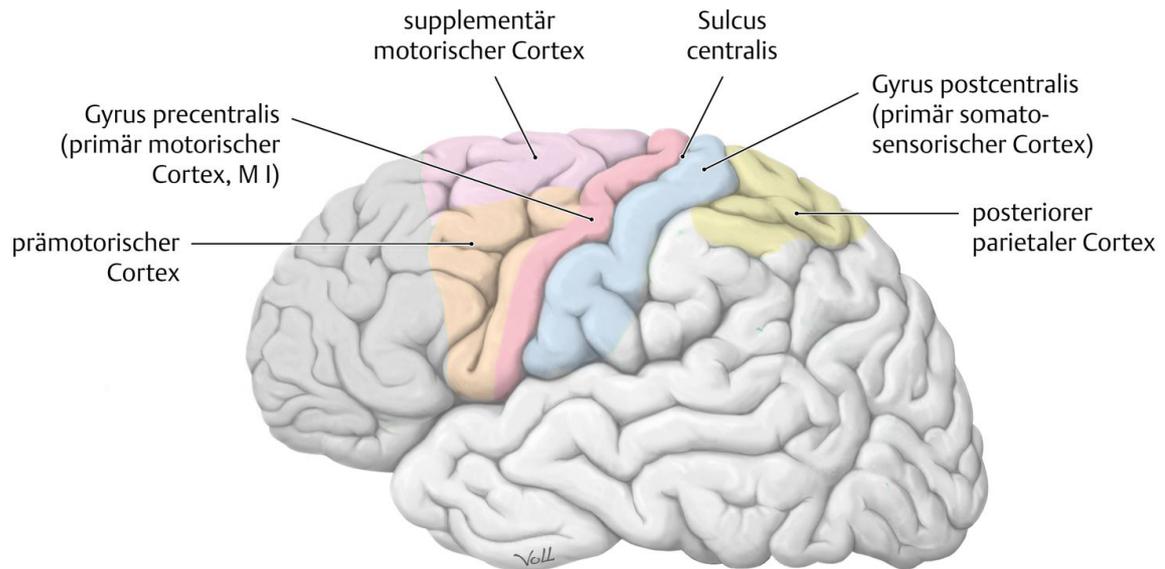
Diese Arbeiten weisen darauf hin, dass motorisches Lernen dann besonders effizient ist, wenn zwischen den Übungseinheiten Pausen eingebaut werden. Diese Hypothese wurde durch eine tierexperimentelle Arbeit unterstützt (Aziz et al., 2014). Diese Arbeit zeigt, dass Pausen zwischen den Trainingseinheiten mit einer Beschleunigung neuroplastischer Prozesse einhergehen und die daraus resultierenden strukturellen Veränderungen des Gehirns länger andauern als ohne Pause. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass die Konsolidierung einer explizit gelernten Sequenz schlafabhängig ist (Robertson, Pascual-Leone, & Press, 2004). In dieser Arbeit zeigte sich, dass das Offlinelernen einer explizit gelernten Sequenz nur dann nachgewiesen werden kann, wenn auf die Akquisition eine Schlafphase mit genügend REM-Schlaf folgt. Im Gegensatz dazu zeigen die Autoren, dass Offlinelernen einer implizit gelernten Sequenz, wie sie auch Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist, schlafunabhängig zu sein scheint. Allerdings zeigte sich dieser

Effekt erst nach einer Pause von zwölf Stunden. Wenn die Pause zwischen den Trainingsblöcken lediglich 15 Minuten betrug, konnte kein Offlinelernen nachgewiesen werden. Press et al. (2005) konnten in einer nachfolgenden Arbeit Offlinelernen nach einer Pause von vier Stunden nachweisen (Press et al., 2005). Diese Daten legen die Hypothese nahe, dass das kritische Zeitfenster für die Konsolidierung einer implizit erlernten Sequenz zwischen 15 Minuten und vier Stunden liegt.

Die Mehrheit der vorausgehenden Arbeiten untersuchten Konsolidierungsprozesse mehrere Stunden nach der Akquisition. Diese Arbeiten weisen darauf hin, dass eine Modulation der M1-Exzitabilität nach vier bis sechs Stunden keine Effekte auf die Bewegungsausführung hat. Diese Ergebnisse legen die Hypothese nahe, dass M1 relevant für die frühe Phase der Konsolidierung ist, spätere Phasen aber unabhängig von M1 sein könnten. Die frühe Konsolidierung – unmittelbar nach dem Erlernen eines neuen Bewegungsmusters – einer implizit gelernten Sequenz wurde bislang nur in wenigen Arbeiten untersucht. Bei Pollok et al. (2014) zeigte sich bereits zehn Minuten nach der Akquisition eine Stabilisierung des implizit gelernten Inhalts (Pollok, Latz, Krause, Butz, & Schnitzler, 2014). In der vorliegenden Arbeit wurde die frühe Konsolidierung nach einer Pause von 30 Minuten untersucht.

### **1.3 Prämotorischer Kortex und motorisches Lernen**

An der Steuerung der Willkürmotorik, die entscheidend für motorische Lernprozesse ist (Grafton, Hazeltine, & Ivry, 1995), sind verschiedene Regionen des zentralen Nervensystems beteiligt, so auch der PMC (Zilles & Rehkämper, 1998) (Abb. 2). Er ist auf der lateralen Hemisphärenoberfläche lokalisiert, grenzt rostral an den M1 und auf Höhe der Mantelkante an den supplementär motorischen Kortex. Beide Areale repräsentieren den sog. sekundären motorischen Kortex (Zilles & Rehkämper, 1998). Der PMC steuert vor allem die proximale Extremitätenmuskulatur der jeweils kontralateralen Körperseiten und ist sowohl in die Ausführung komplexer Bewegungsabläufe (Huppelsberg & Walter, 2009) als auch die Bewegungskoordination involviert (Zilles & Rehkämper, 1998).



**Abb. 2: Motorkortikale Areale:** Dargestellt sind die Kortexareale, die relevant für die Steuerung der Willkürmotorik und für motorisches Lernen sind (modifiziert nach Schünke et al., 2015).

Der PMC und der supplementär motorische Kortex dienen im Wesentlichen der Konzeption und Initiierung einer motorischen Aktion (Zilles & Rehkämper, 1998). Neben dem posterioren parietalen Kortex (PPC) projizieren der PMC und der supplementär motorische Kortex unter anderem auf den M1. Dieser bildet den zentralen Bestandteil der Endstrecke des motorischen Systems und dient, gemeinsam mit dem PMC sowie dem Cerebellum und den Basalganglien, der Ausführung motorischer Programme, die in den übergeordneten Rindenfeldern gespeichert sind (Zilles & Rehkämper, 1998). Im M1 sind die Pyramidenbahnzellen lokalisiert, deren neuronale Fortsätze hauptsächlich ins Rückenmark hinabziehen, um die dortigen Motoneurone direkt oder nach synaptischer Umschaltung auf spinale Interneurone zu steuern und die Ausführung einer motorischen Aktion zu ermöglichen (Zilles & Rehkämper, 1998). Auf Höhe der *Decussatio pyramidarum* kreuzt der größte Teil dieser deszendierenden Bahnen jeweils auf die Gegenseite des Rückenmarks. Somit sind die Pyramidenbahnzellen der linken Hemisphäre für die Steuerung der jeweils kontralateralen Extremität zuständig (Zilles & Rehkämper, 1998).

Einen genauen Einblick in die Interaktion kortikaler und subkortikaler Areale während motorischen Lernens liefern bildgebende Studien (Destrebecqz et al., 2005; Doyon et al., 2009; Grafton et al., 1995). Grafton et al. (1995) zeigten mittels Positronenemissionstomographie (PET), dass in Abhängigkeit von der Art des Lernens

(implizit vs. explizit) unterschiedliche Areale an der Bewegungsplanung und –ausführung beteiligt sind (Grafton et al., 1995). Für den impliziten motorischen Lernprozess, der im Fokus der vorliegenden Arbeit steht, sind das Striatum, das Cerebellum, der supplementär motorische Kortex, der M1 sowie der PMC entscheidend (Destrebecqz et al., 2005).

Der dorsale PMC (dPMC) scheint eine entscheidende Rolle bei der gezielten Auswahl von Bewegungen zu spielen (Bestmann et al., 2008). So führen Läsionen in diesem Bereich zu Beeinträchtigungen in verschiedenen motorischen Lernaufgaben (Rushworth, Nixon, Wade, Renowden, & Passingham, 1998). Darüber hinaus ist der dPMC an der Auswahl und Steuerung von Bewegungen auf einen visuellen Reiz hin beteiligt (Boussaoud & Wise, 1993; Picton et al., 2007). Invasive Mikrostimulations-Untersuchungen an Neuronen des dPMC von Affen deuten zudem auf seine Relevanz für die Erstellung von Bewegungsprogrammen hin (Ohbayashi, Ohki, & Miyashita, 2003).

Mithilfe bildgebender Untersuchungen konnte für den PMC eine Aktivitätserhöhung während der Akquisition einer SRTT mit der rechten Hand gezeigt werden (Hardwick, Rottschy, Miall, & Eickhoff, 2013). Im Gegensatz zum M1 konnte für den PMC sowohl eine gesteigerte Aktivität während der Akquisition der SRTT als auch während der Akquisition sensomotorischer Lernaufgaben dokumentiert werden, was nahelegt, dass dieses Areal unabhängig von der spezifischen Aufgabe eine Schlüsselrolle im motorischen Lernprozess einnimmt (Hardwick et al., 2013). PET-Untersuchungen während der Ausübung schneller, zielgerichteter Bewegungen mit einem robotergesteuerten Handgriff zeigen, dass es innerhalb der ersten sechs Stunden nach der Akquisition zu einer Veränderung des neuronalen Aktivitätsmusters kommt. Es kommt zu einer Verlagerung der kortikalen Aktivität vom präfrontalen Kortex hin zum posterioren parietalen Kortex (PPC) und dem PMC. Das deutet darauf hin, dass der PMC eher an der Konsolidierung als an der Akquisition eines neuen Bewegungsmusters beteiligt ist (Shadmehr & Holcomb, 1997). Untersuchungen mittels rTMS konnten diese Hypothese untermauern (Boyd & Lindsell, 2009). Im Rahmen dieser Untersuchungen erfolgte die Applikation der rTMS mit einer Frequenz von 5 Hz oder von 1 Hz über dem linken dPMC unmittelbar vor dem Training einer motorischen *Tracking*-Aufgabe. Bei diesem Aufgabentyp erscheint ein Zielpunkt auf einem Bildschirm, zu dem die Probanden mit Hilfe eines Joysticks navigieren sollen. Die Lokalisationen des Zielpunktes erfolgen dabei sequentiell, worüber die Probanden nicht informiert waren. Unabhängig von der Stimulationsfrequenz kam es bei allen Probanden zu einem Lernzuwachs während des Trainings der Aufgabe. Einzig nach der 5 Hz rTMS, welche die Exzitabilität des Stimulationsareals erhöht, konnte jedoch

Offlinelernen nachgewiesen werden, was für eine Beteiligung des PMC an der Konsolidierung spricht (Boyd & Lindsell, 2009).

#### 1.4 Grundlagen der tDCS

Die tDCS ermöglicht über eine Modulation der Exzitabilität des stimulierten Areals die Erzeugung von Neuroplastizität und eröffnet die Möglichkeit, motorisches Lernen zu beeinflussen (Reis et al., 2008). Über zwei an der Kopfoberfläche befestigte Elektroden, wobei eine Elektrode die aktive und die andere die Referenzelektrode ist, wird mithilfe der tDCS ein konstanter Gleichstrom mit einer Intensität von 1 bis 2 mA über einen Zeitraum von bis zu 20 Minuten erzeugt, welcher in der Lage ist, neuronale Exzitabilitätsveränderungen zu induzieren (Nitsche et al., 2008). Die Stimulationspolarität beeinflusst die Effekte der tDCS (Nitsche et al., 2002). Durch eine Veränderung des Ruhemembranpotentials führt die anodale tDCS zu einer Depolarisation, die kathodale hingegen zu einer Hyperpolarisation kortikaler Neurone. Dadurch kann die Entstehung eines Aktionspotentials gefördert oder gehemmt werden, jedoch ohne dieses auszulösen (Nitsche et al., 2003; Reis et al., 2008; Stagg & Nitsche, 2011). Tierexperimentelle Studien an Ratten zeigen, dass durch die invasive Applikation eines schwachen Gleichstroms mittels epiduraler und intrazerebraler Elektroden Veränderungen der neuronalen Aktivität induziert werden können, die bei kurzer Stimulationsdauer (< 5 Min.) nicht fortbestehen, wohingegen sie bei längerer Stimulation bis zu fünf Stunden über Stimulationsende hinaus anhalten (Bindman, Lippold, & Redfearn, 1964). Diese langanhaltenden Exzitabilitätsveränderungen sind Ausdruck einer gesteigerten neuronalen Proteinbiosynthese. Letztere ist bedingt durch eine Zunahme des intrazellulären cyclischen Adenosinmonophosphat- (cAMP) und Calciumspiegels, ähnlich den Effekten der Langzeitpotenzierung (engl. long-term potentiation; LTP) (Hattori, Moriwaki, & Hori, 1990; Islam, Aftabuddin, Moriwaki, Hattori, & Hori, 1995; Moriwaki, 1991).

Dass eine non-invasive Methode wie die tDCS in der Lage ist, einen relevanten intrakraniellen Stromfluss zu erzeugen, konnten erstmals Rush und Driscoll (1968) an einem Kopfmodell und in vivo im tierexperimentellen Versuch am Affen zeigen (Rush & Driscoll, 1968). Später konnten Dymond et al. (1975) im Rahmen der invasiven präoperativen Epilepsiediagnostik erstmals für den Menschen zeigen, dass eine non-invasive Stimulation über oberflächlich angebrachte Elektroden mit einer Intensität von bis zu 1,5 mA einen relevanten intrakraniellen Stromfluss hervorrufen kann (Dymond, Coger,

& Serafetinides, 1975). Aufgrund mangelnder Möglichkeiten der Quantifizierung der ausgelösten Effekte konnte sich die Methode in humanexperimentellen Untersuchungen zunächst nicht durchsetzen. Erst die Kombination der tDCS mit der TMS ermöglichte es, tDCS-induzierte Modifikationen der kortikalen Exzitabilität des M1 zu quantifizieren. So konnten durch die Untersuchungen von Priori et al. (1998) mit Hilfe motorisch evozierter Potenziale (MEP), deren Amplitude als Parameter der kortikalen Exzitabilität gilt (Rothwell, 1993), tDCS-induzierte Veränderungen der M1-Exzitabilität nachgewiesen werden (Priori, Berardelli, Rona, Accornero, & Manfredi, 1998). Einige Jahre später konnten Nitsche et al. (2000) zeigen, dass nach fünfminütiger anodaler tDCS über dem M1 Veränderungen der kortikalen Exzitabilität ausgelöst werden können, die sich in einer bis zu 40%igen Erhöhung der MEP-Amplituden widerspiegeln. Außerdem wiesen sie eine entsprechende Exzitabilitätsverminderung nach kathodaler Stimulation nach. Sie untersuchten zudem verschiedene Elektrodenanordnungen, wobei die Kombination der aktiven Elektrode über dem M1 und der Referenzelektrode über der kontralateralen Orbita die größten Effekte auf die kortikale Exzitabilität hatte (Nitsche & Paulus, 2000).

Evidenz für die Annahme eines kortikalen Ursprungs der tDCS-induzierten Exzitabilitätsveränderungen liefern Untersuchungen mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), wo sich eine verstärkte kortikale Aktivierung nach anodaler sowie deren Verminderung nach kathodaler tDCS darstellen ließ (Baudewig, Nitsche, Paulus, & Frahm, 2001). Darüber hinaus konnten weitere Untersuchungen zeigen, dass weder das zweite Motoneuron noch der den Muskel innervierende periphere Nerv unmittelbar durch die tDCS beeinflusst werden, was dafür spricht, dass sich die Exzitabilitätsveränderungen auf kortikaler und nicht auf subkortikaler Ebene abspielen (Nitsche et al., 2003a). Neben den unmittelbaren Effekten der tDCS auf das Ruhemembranpotential ist sie, je nach Stimulationsdauer und Intensität, in der Lage, langanhaltende Effekte zu erzeugen, die noch nach Ende der Stimulation nachweisbar sind (Nitsche et al., 2008). Bereits eine neunminütige Stimulation des M1 führt bei gesunden Probanden zu Exzitabilitätsveränderungen, die noch bis zu einer Stunde nach Stimulation nachweisbar sind (Nitsche & Paulus, 2001). Durch pharmakologische Studien konnte auch für den Menschen am Beispiel des M1 gezeigt werden, dass die Kurzzeiteffekte der tDCS durch die Modulation der Membranpolarität bedingt sind (Nitsche et al., 2003b), wohingegen die Langzeiteffekte am ehesten auf einer NMDA-Rezeptor-abhängigen Modulation der synaptischen Übertragung beruhen (Liebetanz, Nitsche, Tergau, & Paulus, 2002; Nitsche et al., 2004). Diese Mechanismen ähneln denen der LTP, welche im

humanen M1 NMDA-Rezeptor-abhängig sind (Bindman & Murphy, 1990; Castro-Alamancos & Borrell, 1995).

Orientiert man sich an den gängigen Stimulationsprotokollen (Nitsche et al., 2008), stellt die tDCS ein sicheres, weitgehend fokales und non-invasives Verfahren zur Modulation der kortikalen Exzitabilität dar. Neben dem Bereich der Forschung könnte sie zukünftig auch im klinischen Alltag an Bedeutung gewinnen. So wird ihr Einsatz bereits bei der Therapie von postischämischen Paresen nach Schlaganfall erprobt (Elsner, Kwakkel, Kugler, & Mehrholz, 2017).

### **1.5 Die tDCS und die Modulation motorischer Lernprozesse**

Pharmakologische Studien weisen darauf hin, dass motorische Lernprozesse durch eine Steigerung der kortikalen Exzitabilität fazitätiert werden können (Butefisch et al., 2002). TDCS-Studien zur Untersuchung der Modulation motorischen Lernens am Menschen bestätigen diese Annahme (Hashemirad, Zoghi, Fitzgerald, & Jaberzadeh, 2016). Zahlreiche vorausgehende Arbeiten konnten bereits Verhaltenseffekte der tDCS über dem M1 von gesunden Probanden zeigen (Ehsani, Bakhtiary, Jaberzadeh, Talimkhani, & Hajihasani, 2016; Kang & Paik, 2011; Kantak et al., 2012; Kuo et al., 2008; Nitsche et al., 2003c; Reis et al., 2009). Nitsche et al. (2003c) stimulierten den linken M1 mit einer Stromstärke von 1 mA über 15 Minuten während der Akquisition einer SRTT mit der rechten Hand. Hierbei ging die anodale tDCS über dem M1 im Vergleich zur Scheinstimulation mit signifikant schnelleren Reaktionszeiten am Ende der Akquisition einher. Dieser Effekt zeigte sich allein in der sequentiellen Bedingung. Die Daten weisen somit auf eine spezifische Förderung des motorischen Sequenzlernens durch die Erhöhung der M1-Exzitabilität hin. Signifikante Effekte der kathodalen tDCS konnten jedoch nicht gezeigt werden (Nitsche et al., 2003c). Ebenso zeigte sich kein signifikanter Effekt der anodalen M1 tDCS auf die Akquisition einer motorischen Sequenz, wenn die Stimulation dem Lernen unmittelbar vorausging (Kuo et al., 2008). Der förderliche Effekt der anodalen tDCS, der von Nitsche und Mitarbeitern (2003c) auf die Akquisition gezeigt wurde, konnte allerdings in nachfolgenden Arbeiten nicht repliziert werden (Ehsani et al., 2016; Kang & Paik, 2011; Kantak et al., 2012). Diese Arbeiten zeigen aber übereinstimmend eine Reaktionszeitbeschleunigung nach 24 Stunden (Kang & Paik, 2011; Kantak et al., 2012)

und nach 48 Stunden (Ehsani et al., 2016) als Ausdruck einer verbesserten Konsolidierung nach anodaler tDCS des M1.

Arbeiten, die die Effekte der PMC-Stimulation auf das motorische Lernen untersucht haben, zeigen keinen signifikanten Effekt der tDCS auf die Akquisition (Kantak et al., 2012; Nitsche et al., 2003c). Interessanterweise zeigt die Arbeit von Kantak und Mitarbeitern (2012), dass nach anodaler tDCS über dem rechten PMC die Reaktionszeiten der linken Hand 24 Stunden nach der Akquisition verlangsamt sind. Die Erhöhung der PMC-Exzitabilität während der Akquisition führte in dieser Arbeit somit zu einer Beeinträchtigung des Offlinelearnens. Nitsche et al. (2010) gingen der Frage nach, ob die Stimulation des PMC während des REM-Schlafs Einfluss auf die Konsolidierung einer zuvor gelernten motorischen Sequenz hat. Als Maß für die Konsolidierung wurde die Interferenzanfälligkeit untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die anodale tDCS während des REM-Schlafs die Interferenzanfälligkeit signifikant vermindert. Dieser Effekt dauerte jedoch nur sehr kurz an und konnte nur unmittelbar nach der REM-Schlafphase, nicht aber am nächsten Morgen gezeigt werden. Die kathodale tDCS hatte keine signifikanten Effekte auf die Reaktionszeiten. In der Kontrollgruppe, bei der die anodale tDCS des PMC vier Stunden nach Akquisition der SRTT ohne Schlafphase appliziert wurde, zeigten sich keine signifikanten Stimulationseffekte auf die Konsolidierung nach acht oder 24 Stunden. Nitsche et al. (2010) argumentieren, dass der PMC somit vor allem bedeutend für die Konsolidierung während des REM-Schlafs ist (Nitsche et al., 2010).

Vorausgehende Arbeiten, die die Rolle des PMC für die Akquisition und die Konsolidierung einer motorischen Sequenz untersucht haben (Kantak et al., 2012; Nitsche et al., 2010; Nitsche et al., 2003c), zeigen übereinstimmend, dass die tDCS die Akquisition nicht beeinflusst. Das legt die Hypothese nahe, dass der PMC keine funktionale Bedeutung für diese Phase des motorischen Lernens hat. Die Arbeit von Kantak und Mitarbeitern (2012) weist aber darauf hin, dass der PMC in die Konsolidierung involviert sein könnte. Allerdings zeigt diese Arbeit, dass die Erhöhung der PMC-Exzitabilität mit einer Zunahme der Reaktionszeiten am Folgetag einhergeht. Das deutet darauf hin, dass der PMC hemmenden Einfluss auf diesen Prozess haben könnte. Kantak et al. (2012) argumentieren, dass der PMC relevant für die Konsolidierung expliziter Inhalte sein könnte und dadurch eine Zunahme der Aktivität durch die anodale tDCS des PMC die Konsolidierung impliziter Inhalte inhibieren könnte.

Die Effekte der PMC tDCS auf die Konsolidierung zu einem früheren Zeitpunkt nach der Akquisition sind weitgehend unklar. Einzig im Rahmen der Studie zur Untersuchung der Rolle des PMC für die Konsolidierung während des REM-Schlafs sind mögliche Effekte untersucht worden. Hier führte die anodale tDCS während des REM-Schlafs zu einer verminderten Interferenzanfälligkeit unmittelbar nach Ende der Akquisition. Dieser Effekt konnte bei wachen Probanden nicht beobachtet werden (Nitsche et al., 2010). Hierbei ist aber anzumerken, dass der zeitliche Abstand zwischen dem Ende der Akquisition und der Stimulation mehrere Stunden betrug. Denkbar wäre, dass in dieser Phase die Konsolidierung weitgehend abgeschlossen sein könnte und daher keine Effekte zu beobachten waren. Des Weiteren fehlen Arbeiten, die die Auswirkungen der tDCS über dem PMC sowohl auf das Offlinelernen als auch auf die Interferenzanfälligkeit untersuchen.

### **1.6 Herleitung der Fragestellung**

Vorausgehende Arbeiten haben bereits gezeigt, dass der PMC neben dem M1 am impliziten motorischen Lernprozess beteiligt ist (Destrebecqz et al., 2005; Doyon et al., 2009; Grafton et al., 1995; Hardwick et al., 2013). Eine PET-Studie weist darauf hin, dass der PMC relevant für die Konsolidierung sein könnte (Shadmehr & Holcomb, 1997). Diese Hypothese wird durch Arbeiten unterstützt, bei denen die Exzitabilität des PMC moduliert wurde (Boyd & Lindsell, 2009).

Die tDCS ermöglicht über eine Veränderung des Ruhemembranpotentials kortikaler Neurone die Beeinflussung motorischer Lernprozesse (Nitsche et al., 2002). Die bis zum heutigen Zeitpunkt veröffentlichten Arbeiten weisen auf den Einfluss des PMC auf die späte (Kantak et al., 2012) und schlafabhängige (Nitsche et al., 2010) Konsolidierung hin. Die vorliegende Arbeit erweitert dieses Spektrum, indem die Rolle des PMC für die frühe, schlafunabhängige Konsolidierung untersucht wird. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgte die Stimulation während der Akquisition einer SRTT. Dabei wurde den folgenden Fragestellungen und Hypothesen nachgegangen:

- (1) Wie beeinflusst die tDCS des PMC die Akquisition einer impliziten motorischen Sequenz? Ausgehend von vorausgehenden Arbeiten erwarten wir, dass die tDCS keinen signifikanten Effekt auf diese Phase des motorischen Lernens haben wird.

- (2) Sollte der PMC relevant für die frühe Konsolidierungsphase einer impliziten motorischen Sequenz sein, sollte die anodale tDCS Offlinelernen nach einer Pause von 30 Minuten fördern. Zudem sollte die anodale tDCS mit einer verminderten Interferenzanfälligkeit einhergehen.
- (3) Sollte der PMC jedoch, wie bereits von Kantak et al. (2012) beschrieben, relevant für die Konsolidierung expliziter Inhalte sein, dann sollte es nach der anodalen tDCS zu einer Beeinträchtigung und nach der kathodalen tDCS zu einer Förderung der frühen Konsolidierung kommen.
- (4) Sollte der PMC nicht relevant für die schlafunabhängige Konsolidierung sein, sollte die tDCS keine signifikanten Effekte auf die Reaktionszeiten nach sich ziehen.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Probanden**

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden 18 gesunde, rechtshändige Probanden/Probandinnen untersucht (10 weiblich). Das Durchschnittsalter lag bei 24.56 Jahren  $\pm$  0.63 Jahre (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts), die Altersverteilung lag zwischen 20 und 30 Jahren. Bei 15 der 18 Probanden/Probandinnen handelte es sich um Studierende, bei den restlichen drei Probanden/Probandinnen um wissenschaftliche Mitarbeiter/innen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Die Probanden/Probandinnen waren im Hinblick auf die genauen Hypothesen der Studie und die jeweils applizierte Stimulation verblindet. Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren schwerwiegende neurologische, internistische oder psychiatrische Vorerkrankungen, wie ein bestehendes zerebrales Anfallsleiden bei den Probanden/Probandinnen selbst oder deren Familienangehörigen in gerader Linie oder das Tragen eines Herz- oder Hirnschrittmachers. Weitere Ausschlusskriterien waren das Tragen sonstiger nicht herausnehmbarer Metallimplantate oder eine bestehende Schwangerschaft. Um ein unter den Probanden/Probandinnen vergleichbares Ausgangsniveau bei der Durchführung der Reaktionszeitaufgabe zu gewährleisten, stellte das Spielen eines Musikinstrumentes ein weiteres Ausschlusskriterium dar. Keiner der Probanden/Probandinnen nahm zum Zeitpunkt der Messung zentral wirksame Medikamente ein. Zur Erfassung der Händigkeit diente das Edinburgh Händigkeit Inventar (Oldfield, 1971). Dieses ergab einen mittleren Lateralisierungsquotienten von  $98.88 \pm 1.1$ . Letzterer lag somit über dem die Rechtshändigkeit definierenden Grenzwert von 60. Vor jeder Messung wurden alle Probanden/Probandinnen über den genauen Versuchsaufbau und -ablauf aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Das Einverständnis zur Studienteilnahme konnte jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen werden. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität genehmigt (Aktenzeichen: 3347, Amendment vom 05.11.2014).

### **2.2 Versuchsaufbau und Versuchsdurchführung**

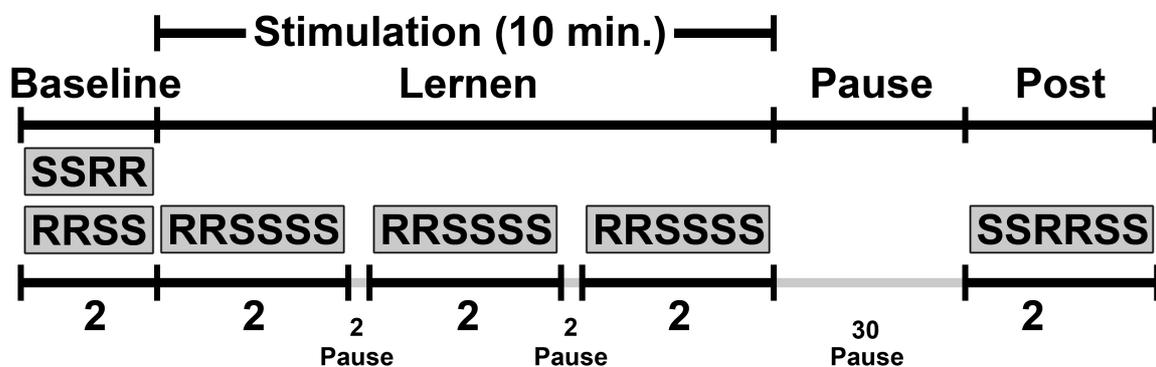
Im Rahmen dieser Studie wurde ein experimentelles Messwiederholungsdesign angewendet. Jede/r Proband/in nahm an drei Messterminen im Abstand von mindestens

einer Woche teil, die sich hinsichtlich der Stimulationsbedingung (anodal vs. kathodal vs. Scheinstimulation) unterschieden. Nach der Aufklärung und der mündlichen Instruktion durch die Versuchsleiterin wurde das Einverständnis zur Teilnahme eingeholt. Vor Beginn der Versuchsdurchführung wurden die Probanden/Probandinnen gebeten, alle potentiell magnetischen Gegenstände im Kopf- und Halsbereich zu entfernen. Nach Einnahme einer aufrechten, möglichst entspannten Sitzhaltung auf einem Untersuchungsstuhl wurde zunächst der linke M1 mithilfe der TMS lokalisiert, im Anschluss erfolgte die Lokalisation des Zielareals im Bereich des linken PMC mittels Neuronavigation. Nach der Ermittlung des Abstandes zwischen PMC und M1 auf der Kopfoberfläche erfolgte die Elektrodenbefestigung am Kopf der Probanden/Probandinnen. Um eine optimale kutane Leitfähigkeit zu erreichen, wurden die Kontaktstellen an der Kopfhaut vor Anbringen der Elektroden mit einem abrasiven Elektrolytgel gereinigt und mit 80%igem Ethanol entfettet. Zum Abschluss der Versuchsvorbereitung wurde den Probanden/Probandinnen eine gepolsterte Kunststoffablage auf den Schoß gelegt, auf der sich die Tastatur zur Durchführung der Aufgabe befand. Vor Beginn des Experiments wurde der Raum abgedunkelt. Anschließend wurde die SRTT gestartet. Diese umfasste eine Baselinemessung und einen anschließenden Lerndurchgang mit gleichzeitiger zehnminütiger Stimulation. Nach einer 30minütigen Pause erfolgte der Abruf der motorischen Sequenz. Am Ende jeder Sitzung wurden die Probanden/Probandinnen gebeten, einen Stimulationsfragebogen auszufüllen.

### **2.3 SRTT**

Als Paradigma zur Messung des motorischen Lernens wurde die SRTT (Nissen & Bullemer, 1987) verwendet. Die Stimuluspräsentation und die Aufzeichnung der Reaktionszeiten erfolgte mithilfe des Programms E-Prime® (Psychology Software Tools, Sharpsburg, USA). Die Reaktionszeiten der Probanden/Probandinnen wurden während der drei Phasen: *Baseline* (2 Min.), *Lernphase* (10 Min.) sowie *Post* (2 Min.) gemessen, wobei *Post* der Darstellung des Abrufes und der Interferenz diente. Jede Phase umfasste Abfolgen von randomisierten (R) und sequentiellen (S) Tastendrücken (Abb. 3). Die Sequenz beschreibt dabei eine sequentielle Tastenkombination, welche ohne das Wissen der Probanden/Probandinnen wiederholt wurde. Da die Probanden/Probandinnen über die Sequenz nicht informiert waren, sollte implizites Lernen induziert werden. Um

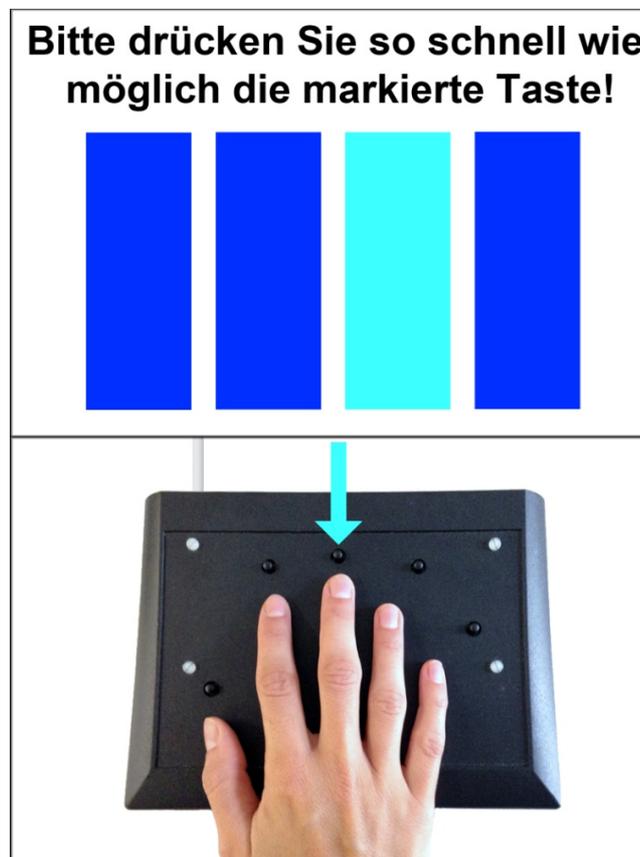
Übungseffekte im Rahmen der drei Messungen zu vermeiden, wurden drei Parallelversionen der SRTT verwendet, die sich in der Tastenkombination der Sequenzen unterschieden: Version 1 mit der Tastenkombination 4-2-1-3-4-3-1-2, Version 2 mit der Tastenkombination 3-4-2-1-2-4-3-1, Version 3 mit der Tastenkombination 3-2-1-4-3-2-4-1. Die Tasten 1, 2, 3 und 4 entsprachen dabei dem Daumen, Zeige-, Mittel- und Ringfinger der rechten Hand. Diese Parallelversionen wurden über die Probanden/Probandinnen und Messtermine ausbalanciert. Die *Baselinemessung* beinhaltete zwei randomisierte Achterfolgen und zwei Sequenzen (SSRR bzw. RRSS), deren Reihenfolge über die Probanden/Probandinnen und Messtermine ausbalanciert war. Die *Lernphase* gliederte sich in drei Blöcke, welche jeweils mit zwei randomisierten Achterfolgen (RR) begannen, an die sich vier Sequenzen (SSSS) anschlossen. Zwischen den Blöcken lagen Pausen von jeweils zwei Minuten. Diese hatten das Ziel, die Dauer des Lernens möglichst der Dauer der Stimulation von zehn Minuten anzupassen. *Post* gliederte sich in zwei Sequenzen (SS), gefolgt von zwei randomisierten Achterfolgen (RR) und abschließend zwei weiteren Sequenzen (SS).



**Abb. 3: Design:** Serielle Reaktionszeitaufgabe (SRTT) zur Untersuchung des impliziten motorischen Lernens. Dargestellt ist die Abfolge der drei Phasen (Baseline, Lernphase und Post) mit der jeweiligen Stimulationsdauer inklusive Pausen (jeweils 2 Min.). Jede Phase bestand aus randomisierten (R) und sequentiellen (S) Abfolgen mit jeweils acht Tastendrücken. Die zehnminütige tDCS (anodal vs. kathodal vs. Scheinstimulation) erfolgte während der Lernphase.

Im Rahmen der SRTT wurden die visuellen Stimuli in Form von vier dunkelblauen Balken vor schwarzem Hintergrund auf eine Leinwand projiziert. Jeder Balken hatte eine Höhe von 65 cm und eine Breite von 25 cm. Die Gesamtgröße der Graphik betrug 65 cm x 100 cm. Die Leinwand befand sich in einem Abstand von 2.55 m vor den

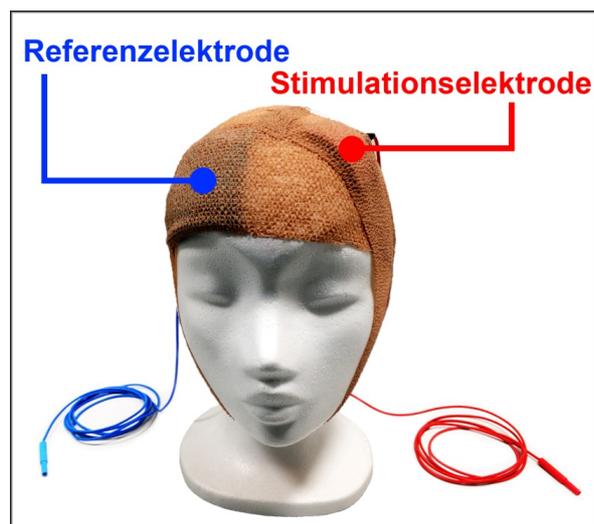
Probanden/Probandinnen. Die Graphik erzeugte eine retinale Abbildung mit einem Sehwinkel von  $14.5^\circ$  und eine Netzhautbildgröße von 4.7 mm. Jeder Balken entsprach einer Taste einer Tastenbox. Die Anordnung und Abstände der Tasten waren entsprechend der Anatomie der rechten menschlichen Hand konzipiert (Abb. 4). Es wurden vier Tasten (Daumen, Zeige-, Mittel- und Ringfinger) verwendet. Nach Starten des Programms durch die Versuchsleiterin leuchtete jeweils eines der abgebildeten Rechtecke hellblau auf (Abb. 4). Die Probanden/Probandinnen waren angewiesen, die dem visuellen Reiz entsprechende Taste so schnell und korrekt wie möglich zu drücken. Der Balken blieb solange erleuchtet, bis die korrekte Taste gedrückt worden war. Nach einem Pausenintervall von 1000 ms, in dem alle vier Rechtecke wieder dunkelblau dargestellt wurden, erfolgte die Präsentation des nächsten Balkens.



**Abb. 4: Leinwandprojektion und Tastenbox:** Schematische Darstellung der SRTT mit einem visuellen Stimulus (hellblauer Balken) und der Instruktion für den Probanden/die Probandin. Jeder Balken entsprach einer Taste der Tastenbox. Beim Aufleuchten des visuellen Stimulus (hellblauer Balken) sollte die entsprechend zugeordnete Taste (hier: Mittelfinger) so schnell und korrekt wie möglich gedrückt werden.

## 2.4 tDCS

Im Rahmen eines Messwiederholungsdesigns erhielt jede/r Proband/in drei verschiedene Stimulationsbedingungen (anodale vs. kathodale vs. Scheinstimulation) in separaten Sitzungen. Die Sitzungen fanden jeweils im Abstand von einer Woche statt, um Übertragungseffekte weitgehend ausschließen zu können. Die Reihenfolge der drei Stimulationsbedingungen wurde über alle Probanden/Probandinnen ausbalanciert. Sowohl die Probanden/Probandinnen als auch die Versuchsleiterin waren bezüglich der Stimulationsbedingung verblindet. Die Stimulation erfolgte mithilfe eines batteriebetriebenen Gleichstromstimulators (NeuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland). Dieser wurde von einer zweiten Versuchsleiterin bedient, um die Verblindung der Hauptversuchsleiterin bis zur Beendigung der Datenerhebung zu gewährleisten. Am Ende der dritten Sitzung wurden die Teilnehmer und Teilnehmerinnen über die jeweilige Stimulationsbedingung informiert. Die zwei an das Stimulationsgerät angeschlossenen Elektroden waren von einem dünnen, mit 9%iger Natriumchloridlösung getränkten Schwamm umgeben. Die Kontaktfläche der Stimulationselektrode oberhalb des linken PMC betrug  $9 \text{ cm}^2$  ( $3 \times 3 \text{ cm}^2$ ), die der größeren Referenzelektrode oberhalb der rechten Orbita betrug  $35 \text{ cm}^2$  ( $7 \times 5 \text{ cm}^2$ ). Diese Elektrodenmontage entspricht der Mehrzahl der bislang durchgeführten tDCS-Studien. Die Befestigung der Elektroden erfolgte mithilfe selbsthaftender Bandagen (Coban, 3M Deutschland GmbH, Neuss, Deutschland) (Abb. 5).



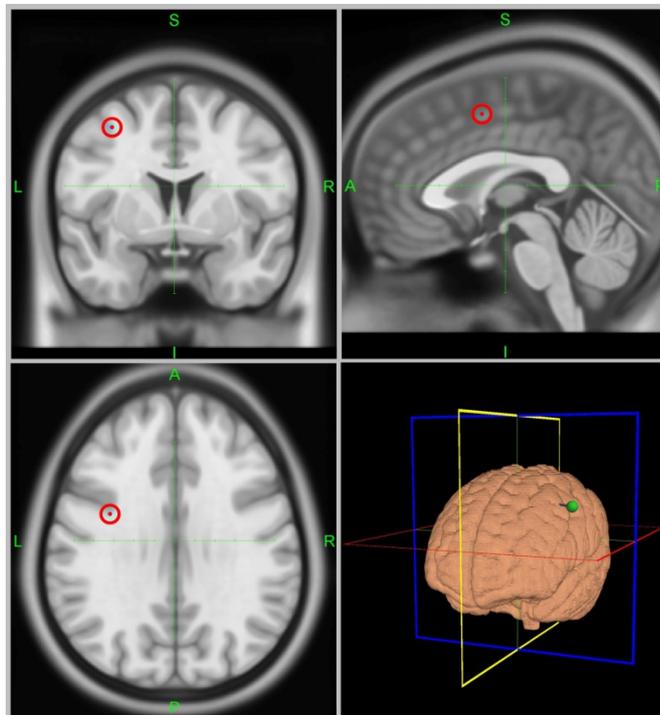
**Abb. 5: Elektrodenmontage:** Darstellung der Elektrodenpositionen für die tDCS (blau = Referenzelektrode; rot = Stimulationselektrode) und ihrer Befestigung (elastische Fixierbinden) anhand eines Kopfmodells.

Die Stimulation wurde während der zehnmütigen Lernphase der SRTT mit einer Stromstärke von 0.25 mA appliziert. Hieraus ergab sich eine Stromdichte von 0.03 mA/cm<sup>2</sup> unterhalb der PMC-Stimulationselektrode. Die Stimulation begann und endete jeweils mit einer zehnssekündigen, rampenförmigen An- und Abschwelphase des elektrischen Stroms. Die Gesamtdauer der Stimulation betrug somit 620 Sekunden. Im Rahmen der Scheinstimulation betrug die gesamte Stimulationsdauer 50 Sekunden. Auch hier wurde der Gleichstromfluss für zehn Sekunden rampenförmig aufgebaut, um die für den Beginn der Stimulation typischen Effekte, wie ein leichtes Kribbeln an der Kopfhaut zu induzieren. Danach wurde für 30 Sekunden stimuliert. Anschließend schaltete sich das Stimulationsgerät nach einer zehnssekündigen Abschwelphase automatisch ab. Eine Veränderung der Exzitabilität des stimulierten Areals kann bei der Kürze der Stimulation weitgehend ausgeschlossen werden. Der vor Beginn der Stimulation ermittelte Kopfhautwiderstand betrug im Mittel  $8.51 \pm 0.36$  k $\Omega$ . Zur Überprüfung der erfolgreichen Verblindung der jeweiligen Stimulationsbedingung wurde den Probanden/Probandinnen nach jeder Sitzung ein Fragebogen vorgelegt, anhand dessen diese ihre Einschätzung bezüglich der vorausgegangenen Stimulation abgeben sollten. Zusätzlich sollte anhand einer Skala von eins (völlig unsicher) bis zehn (völlig sicher) die Zuverlässigkeit ihrer Einschätzung beurteilt werden. Die anodale tDCS wurde in vier von 18 Sitzungen, die kathodale tDCS in drei von 18 Sitzungen und die Scheinstimulation in neun von 18 Sitzungen richtig erkannt. Da die Erkennungsleistung im Bereich des Zufallsniveaus lag, kann von einer erfolgreichen Verblindung ausgegangen werden. Die mittlere Sicherheit der Einschätzung betrug für die anodale tDCS  $5.25 \pm 0.85$ , für die kathodale tDCS  $6.00 \pm 2.52$  und für die Scheinstimulation  $6.55 \pm 0.78$ .

#### **2.4.1 Lokalisation des PMC als Stimulationsareal**

Unter Verwendung eines Neuronavigationssystems (Localite GmbH, Sankt Augustin, Deutschland) wurde der linke PMC auf der Basis anatomischer Strukturen in einem Standardgehirn lokalisiert. Zu Beginn wurde der Schädel der Probanden/Probandinnen vermessen. Jedem/jeder Probanden/Probandin wurde zunächst ein Sensor mithilfe eines doppelseitigen Klebestreifens mittig auf der Stirn platziert. Auf dem Sensor befanden sich drei für eine mit dem System verbundene Infrarotkamera sichtbare Tracker. Mithilfe eines Pointers wurden definierte Punkte am Schädel der Probanden/Probandinnen erfasst

(lateraler Augenwinkel, rechtes und linkes Ohr medial des Tragus, Nasion, Inion, höchster und am weitesten posterior gelegener Punkt der Schädelkalotte). Die Daten der so ermittelten individuellen Anatomie wurden auf ein Standardgehirn übertragen. In diesem wurde das Stimulationsareal im Vorfeld der Datenerhebung auf der Basis von Literaturangaben definiert (Abb. 6). Abschließend konnte die Versuchsleiterin mithilfe des Pointers auf der Kopfoberfläche der Probanden/Probandinnen zu diesem im dreidimensionalen Modell festgelegten Punkt navigieren und das so ermittelte Stimulationsareal mit einem hautfreundlichen Stift auf der Schädeloberfläche markieren. Die mittleren Talairach-Koordinaten des Zielareals waren  $-31.06 \pm 0.33$ ,  $5.14 \pm 0.02$ ,  $47.45 \pm 0.02$  (X, Y, Z) und entsprachen Brodmann Areal 6.



**Abb. 6: Darstellung des Zielareals in einem Standardgehirn:** Lokalisation des linken PMC als Zielareal (rote Kreismarkierung) im Standardgehirn in der Frontal-, Sagittal- und Transversalebene sowie als Übersicht in einem dreidimensionalen Modell. L/R = links/rechts; A/P = anterior/posterior; S/I = superior/inferior.

#### 2.4.2 Lokalisation des M1

Die Lokalisation des linken M1 erfolgte mithilfe der TMS unter Verwendung eines MagPro-Stimulators (MagVenture, Hückelhoven, Deutschland). Die Lokalisation vom M1 diente zur Abgrenzung vom linken PMC, um eine überlappende Ko-Stimulation vom M1

durch die PMC-Stimulation weitgehend ausschließen zu können. Es wurde eine Achter-Spule (MC-B70, MagVenture, Hückelhoven, Deutschland) verwendet, die durch magnetische Einzelpulse eine fokale Stimulation des motorischen Handareals der rechten Hand gewährleistete. Hierzu wurde die Spule tangential zur Schädeloberfläche in einem Winkel von  $45^\circ$  über dem Bereich des linken M1 gehalten. Die Probanden/Probandinnen wurden anschließend gebeten, Daumen und Zeigefinger der rechten Hand leicht aufeinander zu drücken, um eine mittlere Muskelvorspannung zu erzeugen und so die motorische Antwort zu bahnen. Die Spule wurde unter Auslösung magnetischer Einzelpulse in 1 cm Abständen nach anterior, posterior, medial und lateral bewegt. Das Areal, bei dessen Stimulation die größte beobachtbare motorische Antwort der rechten Hand generiert und bei drei aufeinanderfolgenden Pulsen repliziert werden konnte, wurde als Referenzpunkt für den M1 festgelegt. Auch hier wurde die entsprechende Stelle mit einem hautfreundlichen Stift auf der Kopfhaut markiert. Mithilfe eines Maßbandes wurde anschließend der Abstand zwischen den markierten Punkten (PMC und M1) bestimmt. Im Mittel Betrag dieser  $4.00 \pm 0.15$  cm.

## 2.5 Datenauswertung

Die Auswertung der Rohdaten erfolgte mithilfe des Programms EXCEL (Microsoft Corporation, USA), die statistische Analyse der Daten erfolgte unter Verwendung des Programms IBM® SPSS® Statistics 22 (IBM, USA). Für jede Sequenz und jede randomisierte Achterfolge wurde im individuellen Datensatz die mittlere Reaktionszeit als arithmetisches Mittel ermittelt. Für jede Sequenz und Achterfolge wurde die Standardabweichung (SD) und das Konfidenzintervall ( $MW \pm 2 SD$ ) berechnet. Zur Bereinigung von Ausreißern wurden die Reaktionszeiten von der weiteren Analyse ausgeschlossen, die nicht im Konfidenzintervall lagen und ein arithmetisches Mittel aus den verbliebenen Reaktionszeiten gebildet. Diese Ausreißerkorrektur erfolgte auf der Basis individueller und Gruppendaten. Für die statistische Auswertung wurden die Effekte der tDCS zu vier Zeitpunkten betrachtet (Abb. 7):

- Baseline (t1): Arithmetisches Mittel aus den mittleren Reaktionszeiten der zwei Sequenzen der *Baseline* sowie das arithmetische Mittel aus den mittleren Reaktionszeiten der beiden korrespondierenden randomisierten Achterfolgen.

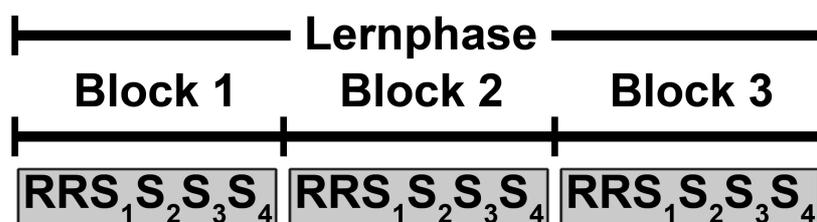
- Lernphase (t2): Arithmetisches Mittel aus den acht Reaktionszeiten der letzten Sequenz der *Lernphase* sowie das arithmetische Mittel aus den mittleren Reaktionszeiten der beiden korrespondierenden randomisierten Achterfolgen des letzten Lernblocks.
- Offlinelernen (t3): Arithmetisches Mittel aus den mittleren Reaktionszeiten der zwei Sequenzen zu Beginn der Abrufphase (*Post*).
- Interferenz (t4): Arithmetisches Mittel aus den mittleren Reaktionszeiten der zwei Sequenzen am Ende der Abrufphase (*Post*).



**Abb. 7: Auswertungszeitpunkte:** Dargestellt sind die vier Messzeitpunkte Baseline (t1), Lernphase (t2), Offlinelernen (t3) und Interferenz (t4), die für die Datenauswertung berücksichtigt wurden.

Darüber hinaus wurden die Effekte der tDCS auf den Verlauf der Akquisition und die Interferenzanfälligkeit während des Lernens untersucht:

- Verlauf der Akquisition: Arithmetisches Mittel aus den acht Reaktionszeiten jeder Sequenz (S1-4) der einzelnen Lernblöcke (Abb. 8).
- Interferenzanfälligkeit während der Akquisition: Arithmetische Mittel aus den mittleren Reaktionszeiten der zwei randomisierten Tastenabfolgen zu Beginn jedes Lernblocks und arithmetisches Mittel aus den acht Reaktionszeiten der ersten Sequenz (S1), separat für jeden Lernblock.



**Abb. 8: Akquisitionsphase:** Serielle Reaktionszeitaufgabe (SRTT) zur Untersuchung impliziten motorischen Lernens anhand von Reaktionszeitveränderungen. Dargestellt sind die drei Blöcke der Lernphase. Jeder Block beinhaltet zwei randomisierte (R) und vier sequentielle (S<sub>1-4</sub>) Tastenabfolgen.

Die Normalverteilung der Gruppendaten wurde mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests geprüft. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe von Varianzanalysen (engl. analysis of variance; ANOVA) mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha = .05$ . Bei Verletzung der Sphärizitätsannahme wurde das Korrekturverfahren nach Greenhouse-Geisser verwendet.

Post-Hoc-Analysen wurden mithilfe von t-Tests für gepaarte Stichproben durchgeführt. Eine sequentielle Alphafehler-Korrektur wurde gemäß Holm vorgenommen (Holm, 1979). Bei der statistischen Datenanalyse wurde den folgenden fünf Fragestellungen nachgegangen.

1. Akquisition

Hat die tDCS einen Effekt auf das Erlernen der motorischen Sequenz am Ende der Akquisition? Hierfür wurden die Reaktionszeiten mithilfe einer 3 x 2 x 2-faktoriellen ANOVA mit den Faktoren *Stimulation* (anodal vs. kathodal vs. Scheinstimulation), *Zeit* (t1 vs. t2) und *Kondition* (randomisiert vs. sequentiell) untersucht.

2. Verlauf der Akquisition

Hat die tDCS einen differentiellen Effekt auf den Verlauf der Akquisition über die drei Blöcke der Lernphase? Hierzu wurden die Reaktionszeiten der drei Lernblöcke à vier Sequenzen anhand einer 3 x 3 x 4-faktoriellen ANOVA mit den Faktoren *Stimulation* (anodal vs. kathodal vs. Scheinstimulation), *Block* (1. vs. 2. vs. 3. Lernblock) und *Sequenz* (Sequenz 1 vs. 2 vs. 3 vs. 4) ausgewertet.

3. Interferenzanfälligkeit während der Akquisition

Hat die tDCS einen Effekt auf die Interferenzanfälligkeit während der Akquisition? Die Reaktionszeiten wurden mithilfe einer 3 x 3 x 2-faktoriellen ANOVA mit den Faktoren *Stimulation* (anodal vs. kathodal vs. Scheinstimulation), *Block* (1. vs. 2. vs. 3. Lernblock) und *Kondition* (randomisiert vs. sequentiell) statistisch ausgewertet.

4. Offlinelernen

Kommt es durch die tDCS zu einem Effekt auf das Offlinelernen der Sequenz? Dazu wurden die Reaktionszeiten in einer 3 x 2-faktoriellen ANOVA mit den Faktoren *Stimulation* (anodal vs. kathodal vs. Scheinstimulation) und *Zeit* (t2 vs. t3) auf systematische Unterschiede und Interaktionseffekte hin untersucht.

5. Interferenzanfälligkeit

Hat die tDCS einen Effekt auf die Interferenzanfälligkeit? Hierfür wurden die Reaktionszeiten in einer 3 x 2-faktoriellen ANOVA mit den Faktoren *Stimulation* (anodal vs. kathodal vs. Scheinstimulation) und *Zeit* (t2 vs. t4) analysiert.

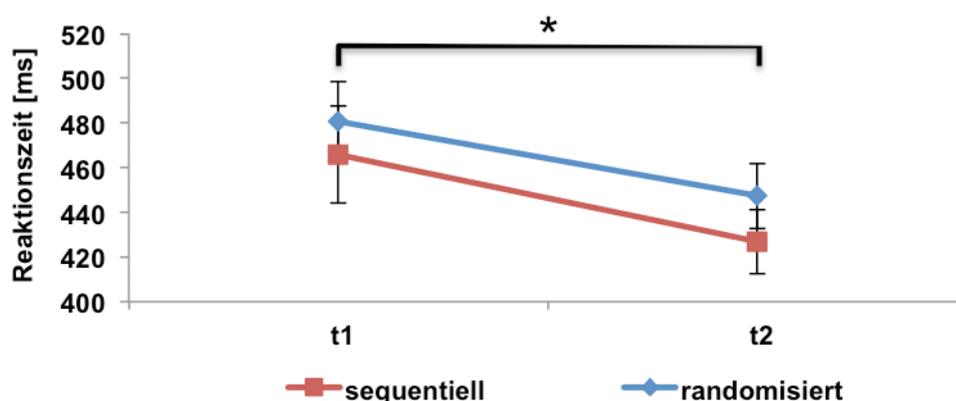
### 3. Ergebnisse

Der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest zeigte eine Normalverteilung aller Daten ( $Z > .06$ ,  $p > .05$ ).

#### 3.1 Effekte auf die Akquisition

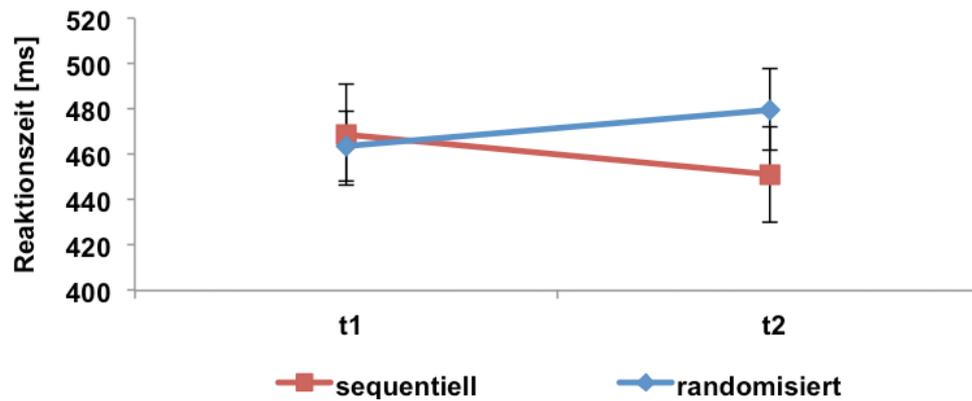
Die ANOVA zeigte einen signifikanten Haupteffekt des Faktors *Kondition* ( $F(1, 8) = 8.47$ ,  $p = .02$ ,  $\eta^2 = .51$ ). Die Faktoren *Stimulation* ( $F(2, 16) = .18$ ,  $p = .83$ ,  $\eta^2 = .02$ ) und *Zeit* ( $F(1, 8) = 5.28$ ,  $p = .051$ ,  $\eta^2 = .40$ ) wiesen keine signifikanten Haupteffekte auf. Es ergab sich weder eine signifikante *Stimulation x Zeit* ( $F(2, 16) = .17$ ,  $p = .84$ ,  $\eta^2 = .02$ ) noch eine *Stimulation x Kondition* ( $F(2, 16) = 1.56$ ,  $p = .24$ ,  $\eta^2 = .16$ ) und *Zeit x Kondition* ( $F(1, 8) = .64$ ,  $p = .45$ ,  $\eta^2 = .07$ ) Interaktion. Die Analyse ergab einen Trend zur Signifikanz der *Stimulation x Zeit x Kondition* Interaktion ( $F(2, 16) = 2.80$ ,  $p = .09$ ,  $\eta^2 = .26$ ). Um diesen Trend näher zu untersuchen, wurden separate ANOVAs für die Stimulationsbedingungen berechnet.

Unter anodaler Stimulation zeigten sich signifikante Haupteffekte der Faktoren *Zeit* ( $F(1, 14) = 7.26$ ,  $p = .02$ ,  $\eta^2 = .34$ ) und *Kondition* ( $F(1, 14) = 5.12$ ,  $p = .04$ ,  $\eta^2 = .27$ ). Die Interaktion wurde nicht signifikant ( $F(1, 14) = .19$ ,  $p = .67$ ,  $\eta^2 = .01$ ) (Abb. 9). Die Reaktionszeiten waren in der sequentiellen schneller als in der randomisierten Bedingung und verringerten sich von t1 zu t2 in beiden Bedingungen.



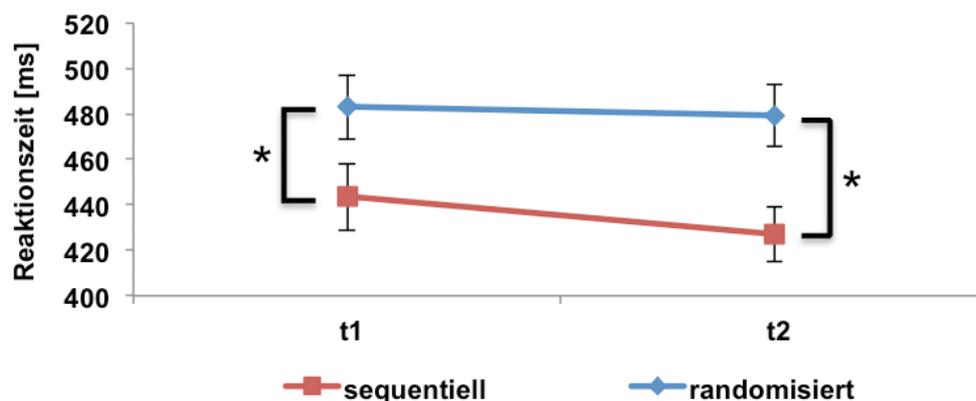
**Abb. 9: Effekte der anodalen tDCS auf die Akquisition:** Dargestellt sind die Mittelwerte der Reaktionszeiten in der sequentiellen und randomisierten Bedingung zu den Zeitpunkten t1 und t2. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an (\* =  $p < 0.05$ ).

Unter kathodaler Stimulation zeigten sich weder signifikante Haupteffekte der Faktoren *Zeit* ( $F(1, 14) = .04$ ,  $p = .85$ ,  $\eta^2 = .00$ ) und *Kondition* ( $F(1, 14) = .84$ ,  $p = .38$ ,  $\eta^2 = .06$ ) noch eine signifikante Interaktion ( $F(1, 14) = .36$ ,  $p = .56$ ,  $\eta^2 = .03$ ) (Abb. 10).



**Abb. 10: Effekte der kathodalen tDCS auf die Akquisition:** Dargestellt sind die Mittelwerte der Reaktionszeiten in der sequentiellen und randomisierten Bedingung zu den Zeitpunkten t1 und t2. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

Unter Scheinstimulation zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt des Faktors *Kondition* ( $F(1, 13) = 9.45, p = .01, \eta^2 = .42$ ). Die Reaktionszeiten waren in der sequentiellen Bedingung unabhängig vom Zeitpunkt schneller. Der Faktor *Zeit* wies keinen signifikanten Haupteffekt auf ( $F(1, 13) = .11, p = .74, \eta^2 = .01$ ), ebenso zeigte sich keine signifikante Interaktion ( $F(1, 13) = 2.18, p = .16, \eta^2 = .14$ ) (Abb. 11).



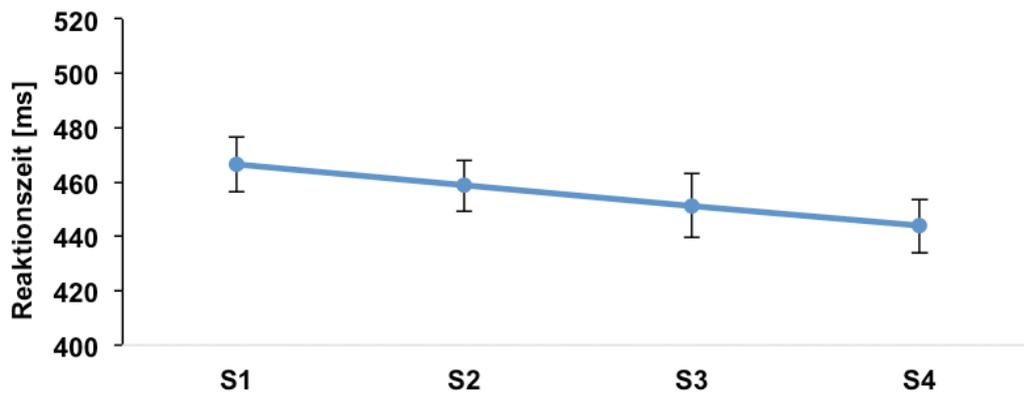
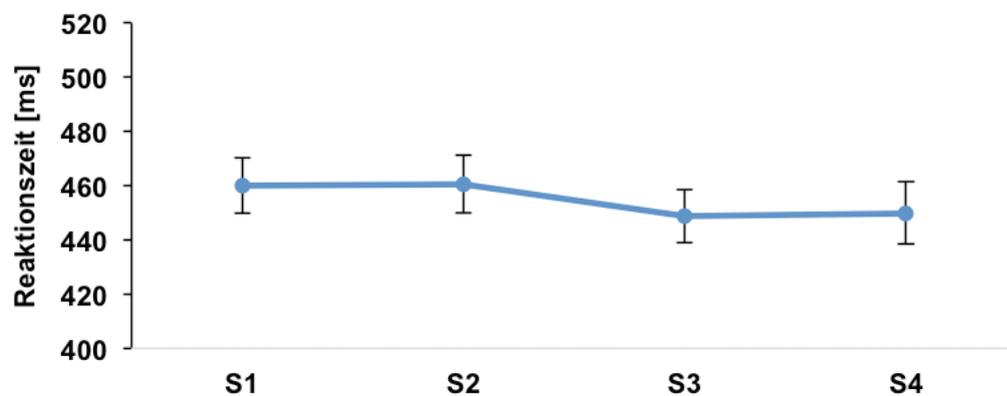
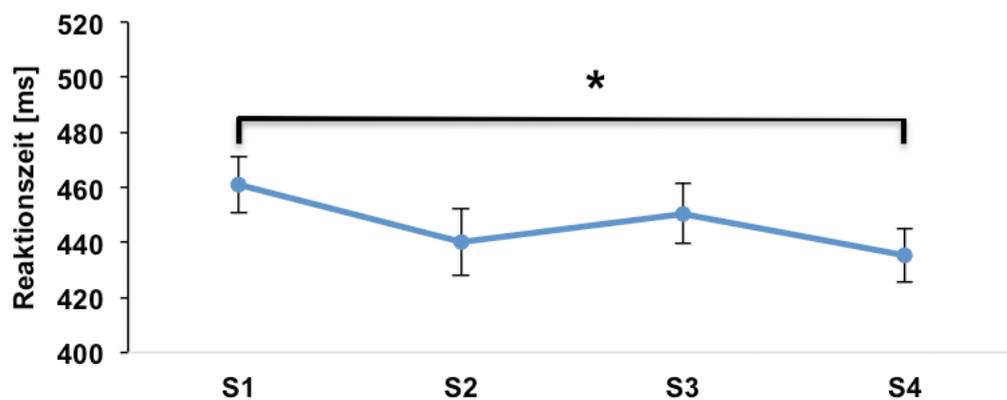
**Abb. 11: Effekte der Scheinstimulation auf die Akquisition:** Dargestellt sind die Mittelwerte der Reaktionszeiten in der sequentiellen und randomisierten Bedingung zu den Zeitpunkten t1 und t2. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an (\*=  $p < 0.05$ ).

### 3.2 Effekte auf den Verlauf der Akquisition

Die Analyse des Lernverlaufs zeigte keine signifikanten Haupteffekte der Faktoren *Stimulation* ( $F(2, 14) = .24, p = .79, \eta^2 = .03$ ) und *Block* ( $F(2, 14) = .05, p = .95, \eta^2 = .01$ ). Der Faktor *Sequenz* wurde signifikant ( $F(3, 21) = 3.50, p = .03, \eta^2 = .33$ ). Außerdem

zeigte sich eine signifikante *Block x Sequenz* Interaktion ( $F(6, 42) = 2.69, p = .03, \eta^2 = .28$ ). Die *Stimulation x Block* ( $F(4, 28) = .21, p = .93, \eta^2 = .03$ ), *Stimulation x Sequenz* ( $F(6, 42) = 1.06, p = .40, \eta^2 = .13$ ) und *Stimulation x Block x Sequenz* Interaktionen ( $F(12, 84) = .78, p = .67, \eta^2 = .10$ ) wurden nicht signifikant. Um die signifikante *Block x Sequenz* Interaktion zu beleuchten, erfolgte im Anschluss eine Analyse für jeden der drei Blöcke.

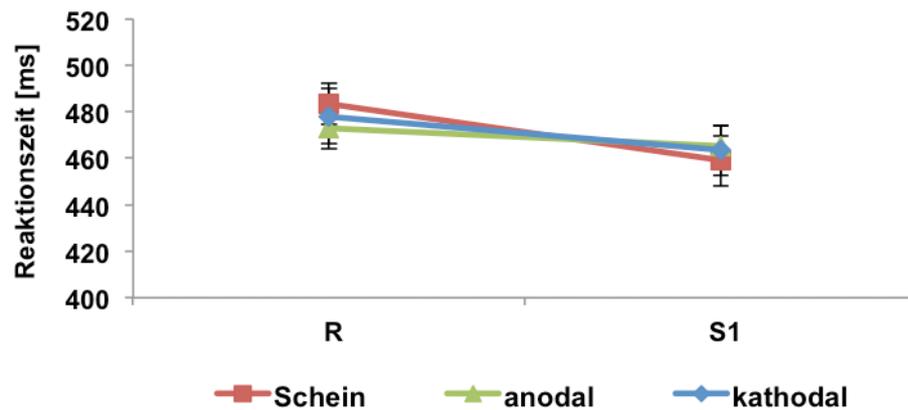
Die Analyse der beiden ersten Blöcke ergab keinen signifikanten Haupteffekt des Faktors *Sequenz* ( $p > .11$ ). Bei der Analyse des dritten Lernblocks zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt dieses Faktors ( $F(3, 141) = 3.42, p = .02, \eta^2 = .07$ ). Post-Hoc-t-Tests ergaben signifikant schnellere Reaktionszeiten der vierten im Vergleich zur ersten Sequenz (S1 vs. S4:  $t(6) = 2.39, p = .02$ ) (Abb. 12). Diese Daten zeigen, dass eine signifikante Abnahme der Reaktionszeiten als Ausdruck des motorischen Lernens erst im letzten Lernblock zu beobachten war und der Verlauf nicht von der Polarität der tDCS beeinflusst worden ist.

**A) Block 1****B) Block 2****C) Block 3**

**Abb. 12: Verlauf der Akquisition:** Dargestellt sind die Mittelwerte der Reaktionszeiten der vier Sequenzen (S1-4) gemittelt über die drei Stimulationsbedingungen separat für Block 1 (A), 2 (B) und 3 (C) der Lernphase. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an (\* =  $p < 0.05$ ).

**3.3 Effekte auf die Interferenzanfälligkeit während der Akquisition**

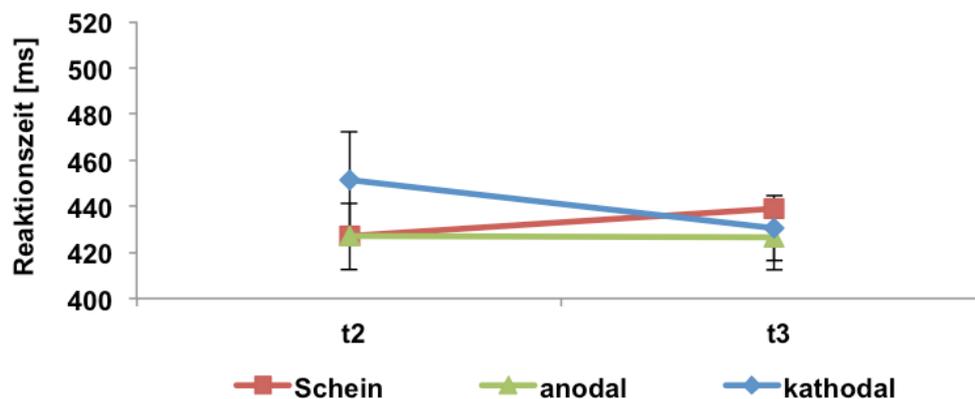
Die ANOVA lieferte keine signifikanten Haupteffekte oder Interaktionen ( $p > .18$ ) (Abb. 13).



**Abb. 13: Interferenzanfälligkeit während der Akquisition:** Dargestellt sind die Mittelwerte der Reaktionszeiten der randomisierten Achterfolge (R) und ersten Sequenz (S1) gemittelt über Block 1-3 der Lernphase in Abhängigkeit von der Stimulationsbedingung. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

### 3.4 Effekte auf die Reaktionszeiten nach der Pause von 30 Minuten

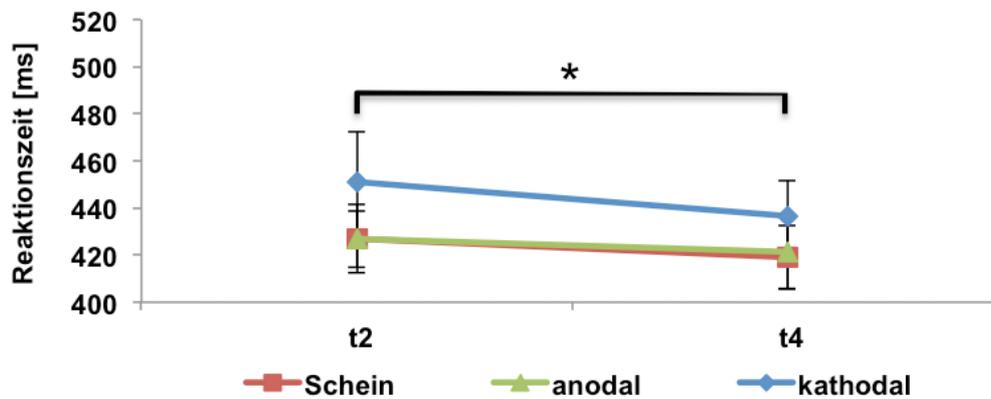
Zur Beantwortung der Frage, ob die tDCS das Offlinelernen beeinflusst, wurden die Reaktionszeiten zu den Zeitpunkten t2 und t3 mithilfe einer ANOVA verglichen. Die Analyse ergab weder signifikante Haupteffekte noch signifikante Interaktionen ( $p > .21$ ) (Abb. 14).



**Abb. 14: Offlinelernen:** Dargestellt sind die Mittelwerte der Reaktionszeiten in Abhängigkeit von Schein-, anodaler und kathodaler Stimulation zu den Zeitpunkten t2 und t3. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

Zur Beurteilung der Interferenzanfälligkeit wurden die Reaktionszeiten der Zeitpunkte t2 und t4 miteinander verglichen. Die Analyse zeigte einen signifikanten Haupteffekt des

Faktors *Zeit* ( $F(1, 12) = 5.32, p = .04, \eta^2 = .31$ ), der darauf hindeutet, dass die Reaktionszeiten zum Zeitpunkt t4 im Vergleich zu t2 signifikant schneller waren. Der Faktor *Stimulation* ( $F(2, 24) = .74, p = .44, \eta^2 = .06$ ) und die *Stimulation x Zeit* Interaktion waren nicht signifikant ( $F(2, 24) = .75, p = .48, \eta^2 = .06$ ) (Abb. 15).



**Abb. 15: Interferenzanfälligkeit nach der Pause:** Dargestellt sind die Mittelwerte der Reaktionszeiten in Abhängigkeit von Schein-, anodaler und kathodaler Stimulation zu den Zeitpunkten t2 und t4. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an (\* =  $p < 0.05$ ).

## 4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach den Effekten der tDCS über dem linken PMC auf die Akquisition und die frühe Konsolidierung einer impliziten motorischen Sequenz nach. Unter Verwendung der SRTT wurde motorisches Lernen induziert und anhand von Reaktionszeitveränderungen gemessen. Die Reaktionszeiten wurden dabei zu vier unterschiedlichen Zeitpunkten analysiert: Baseline (t1), Ende der Akquisition (t2), Offlinelernen nach einer 30-minütigen Pause (t3) sowie Interferenzanfälligkeit (t4) nach Darbietung eines randomisierten Musters nach der Pause. Um den Verlauf der Akquisition zu untersuchen, wurden zudem die Reaktionszeiten in den drei Blöcken der Lernphase analysiert. Die Datenauswertung zeigte, dass die anodale tDCS des linken PMC mit einer signifikanten Beschleunigung der Reaktionszeiten zum Ende der Akquisition einherging. Allerdings zeigte sich diese sowohl in der sequentiellen als auch in der randomisierten Bedingung und war somit nicht spezifisch für den impliziten motorischen Lernprozess. Zudem war dieser Effekt unabhängig von der Polarität der tDCS: die anodale tDCS ging nicht mit einer Fazilitierung und die kathodale nicht mit einer Beeinträchtigung der Akquisition einher. Im Verlauf der Akquisition zeigte sich eine Abnahme der Reaktionszeiten in der sequentiellen Bedingung. Diese zeigte sich erst im letzten Lernblock und wurde nicht von der Polarität der tDCS beeinflusst. Ebenso zeigten sich keine Effekte der tDCS auf die Interferenzanfälligkeit während der Akquisition. Diese Ergebnisse stützen die Annahme, dass der linke PMC nicht entscheidend an der Akquisition einer impliziten motorischen Sequenz beteiligt ist.

Darüber hinaus zeigten sich keine signifikanten Effekte der tDCS des linken PMC auf die frühe Konsolidierung. Bei den Probanden/Probandinnen zeigte sich zwar eine verminderte Interferenzanfälligkeit nach der Pause von 30 Minuten, diese wurde jedoch nicht von der Polarität der tDCS des PMC beeinflusst. Somit konnten weder das Offlinelernen noch die Interferenzanfälligkeit durch die Stimulation des linken PMC während der Akquisition der SRTT signifikant beeinflusst werden.

### 4.1 Die Rolle des linken PMC für die Akquisition

Zunächst gingen wir der Frage nach, ob die tDCS des linken PMC einen Effekt auf das Erlernen der impliziten motorischen Sequenz am Ende der Akquisition der SRTT mit der rechten Hand hat. Hierfür wurden die Reaktionszeiten in der sequentiellen und

randomisierten Bedingung zu den Zeitpunkten t1 und t2 verglichen. Die ANOVA zeigte einen Trend zur Signifikanz der *Stimulation x Zeit x Kondition* Interaktion. Trotz der fehlenden Signifikanz wurde wegen der Varianzaufklärung von 26 % die Interaktion weiter analysiert. Hierbei zeigte sich, dass während der anodalen tDCS die Reaktionszeiten zum Zeitpunkt t2 im Vergleich zum Zeitpunkt t1 signifikant schneller waren. Allerdings zeigte sich die Reaktionszeitbeschleunigung sowohl in der sequentiellen als auch in der randomisierten Bedingung. Erfolgreiches motorisches Sequenzlernen spiegelt sich entsprechend den ursprünglichen Untersuchungen von Nissen & Bullemer (1987) in einer signifikanten Reaktionszeitverkürzung allein in der sequentiellen Bedingung wider (Nissen & Bullemer, 1987). Die Exzitabilitätserhöhung des linken PMC, induziert durch die anodale tDCS, führte entsprechend unserer Erwartungen zu keiner spezifischen Verbesserung der Leistung in der Akquisitionsphase. Sie hat den impliziten motorischen Lernprozess somit nicht selektiv beeinflusst, sondern ging mit einer generalisierten Beschleunigung der Reaktionszeiten zum Ende der Akquisition einher.

Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass der linke PMC im Gegensatz zum M1 keine funktionale Bedeutung für die Akquisition einer impliziten motorischen Sequenz mit der rechten Hand hat. Die vorliegenden Daten stehen im Einklang mit den Ergebnissen vorausgehender Arbeiten (Kantak et al., 2012; Nitsche et al., 2003c), in denen mittels anodaler tDCS die Exzitabilität des linken PMC bzw. des linken M1 während der Akquisition einer SRTT mit der rechten Hand erhöht wurde. Die Stimulation des M1 ging im Vergleich zur Scheinstimulation mit einer signifikanten Reaktionszeitverkürzung allein in der sequentiellen Bedingung einher. Dieselbe Stimulation des linken PMC führte hingegen zu keinem spezifischen Effekt. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass der PMC im Vergleich zum M1 keinen differenziellen Beitrag zur Akquisition einer impliziten motorischen Sequenz leistet.

Die Ergebnisse der Arbeit von Pavlova et al. (2014) weisen allerdings darauf hin, dass der linke PMC in die Akquisition einer Bewegungssequenz involviert sein könnte: In dieser Arbeit ging die Exzitabilitätserhöhung durch die anodale tDCS mit einer Verbesserung der motorischen Leistung einher. Im Rahmen dieser Studie führten die Probanden eine einfache motorische Fingerfertigungsübung mit der rechten Hand aus, dabei wurde der M1 bzw. der rechte oder linke PMC stimuliert. Sowohl während anodaler tDCS des linken M1 als auch während anodaler tDCS des linken PMC kam es zu einer Steigerung der motorischen Leistung (Pavlova, Kuo, Nitsche, & Borg, 2014). In Zusammenschau mit den vorliegenden Daten zeigen diese Ergebnisse, dass die Funktion des PMC in Abhängigkeit

der motorischen Lernaufgabe zu variieren scheint (Hardwick et al., 2013), wodurch sich die unterschiedlichen Verhaltenseffekten der tDCS erklären lassen könnten.

Auch wenn vorausgehende tDCS-Studien widersprüchliche Daten geliefert haben, unterstützen die vorliegenden Daten in Übereinstimmung mit denen von Nitsche und Mitarbeitern (2003c) und von Katak et al. (2012) die Annahme, dass der linke PMC im Gegensatz zum linken M1 keine spezifische Funktion für implizites motorisches Sequenzlernen zu haben scheint. Bildgebungsstudien liefern zudem Evidenz für die Annahme, dass der PMC und die parietalen Kortizes für die Konsolidierung wichtig sind und abstraktere Aspekte der Lernaufgabe kodieren (Grafton, Hazeltine, & Ivry, 1998; Honda et al., 1998; Maquet et al., 2000). Im Einklang mit dieser Hypothese zeigt eine frühere PET-Untersuchung eine gesteigerte Aktivität des PMC innerhalb der ersten sechs Stunden nach Akquisition einer motorischen Lernaufgabe (Shadmehr & Holcomb, 1997). Vidoni et al. (2007) gehen davon aus, dass der PMC insbesondere dann einen Beitrag zum Sequenzlernen leistet, wenn Bewegungen durch externe Signale oder explizite Informationen gesteuert werden. Der PMC könnte nach Ansicht von Vidoni und Mitarbeitern (2007) überwiegend in der sehr frühen Phase des impliziten Lernprozesses relevant sein, wenn explizite Strategien verwendet werden (Vidoni & Boyd, 2007). Kommt es zur Automatisierung der Bewegungsausführung, nimmt die PMC-Aktivität ab und die Aktivität des supplementär motorischen Kortex zu (Toni, Krams, Turner, & Passingham, 1998). Gleichzeitig könnte es zu einem Wechsel von einer expliziten zu einer impliziten Lernstrategie kommen. Nach diesen Überlegungen könnte der PMC eher relevant für den expliziten Lernprozess sein. Hardwick et al. (2013) verglichen mittels bildgebender Untersuchungen das neuronale Aktivierungsmuster während der Akquisition einer impliziten mit dem während der Akquisition einer expliziten SRTT. Dabei zeigte sich beim expliziten Lernen eine stärkere Aktivierung des bilateralen dPMC (Hardwick et al., 2013). Zusammenfassend weisen diese Daten darauf hin, dass der dPMC eher relevant für das explizite Lernen neuer Bewegungsmuster sein könnte. Die Arbeit von Vidoni und Boyd (2007) weist zudem darauf hin, dass die Lernstrategie im Verlauf der Akquisitionsphase variieren könnte und in der frühen Phase eine explizite Strategie überwiegt. In der vorliegenden Arbeit zeigten sich keine Hinweise darauf, dass die Probanden und Probandinnen explizites Wissen über die Sequenz erworben haben.

In der vorliegenden Arbeit zog die kathodale tDCS des linken PMC keine signifikanten Effekte auf die Reaktionszeiten zum Ende der Akquisition nach sich. Für den M1 konnte mithilfe von MEPs gezeigt werden, dass die kathodale tDCS in der Lage ist, die kortikale

Exzitabilität zu vermindern (Nitsche et al., 2003a; Nitsche et al., 2005). Für explizites motorisches Sequenzlernen konnte in Übereinstimmung mit der Annahme einer Abnahme der M1-Exzitabilität eine Verlangsamung der Reaktionszeiten während der kathodalen tDCS des M1 beobachtet werden (Stagg et al., 2011). Für implizites motorisches Sequenzlernen konnte dieser Effekt hingegen nicht beschrieben werden. Weder die kathodale tDCS des linken M1 (Nitsche et al., 2003c), noch die kathodale tDCS des linken PMC (Nitsche et al., 2010; Nitsche et al., 2003c) führten zu einer signifikanten Verminderung der Reaktionszeit. Die Gründe für das Ausbleiben signifikanter Verhaltenseffekte der kathodalen tDCS in der Mehrheit der bislang veröffentlichten Arbeiten sind nicht klar. Die Arbeiten legen jedoch die Hypothese nahe, dass die kathodale tDCS weniger geeignet ist, über eine Modulation der Exzitabilität des stimulierten Areals verhaltensrelevante Effekte zu erzielen.

Ein zentrales Problem der vorliegenden Arbeit ist die Tatsache, dass unter Scheinstimulation die Reaktionszeiten in der sequentiellen im Vergleich zur randomisierten Bedingung unabhängig vom Zeitpunkt signifikant schneller waren. Das heißt, dass ein robuster Lerneffekt in dieser Bedingung nicht induziert werden konnte. Ein Grund hierfür könnte die relativ geringe Wiederholungsrate der SRTT während des Trainings darstellen. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass in einer anderen Arbeit bei derselben Wiederholungsrate Lernen induziert werden konnte (Focke, Kemmet, Krause, Keitel, & Pollok, 2017). Die Analyse der Reaktionszeiten im Verlauf der Akquisition weist zudem auf eine signifikante Reaktionszeitbeschleunigung in der sequentiellen Bedingung im letzten Block als Ausdruck des Sequenzlernens hin. Obwohl der Vergleich der Reaktionszeiten zu den Zeitpunkten t1 und t2 keine signifikante Reduktion zeigt, weisen diese Daten darauf hin, dass das Paradigma prinzipiell geeignet ist, motorisches Lernen zu induzieren. Eine alternative Erklärung für das Ausbleiben eines signifikanten Lerneffekts sind die schnelleren Reaktionszeiten in der sequentiellen Bedingung zum Zeitpunkt t1 in der Scheinstimulation. Diese lagen mit 443.41 ms unter denen der anderen beiden Stimulationsbedingungen. Auch wenn es deskriptiv zu einer Abnahme der Reaktionszeiten in der sequentiellen Bedingung kam, könnte ein Bodeneffekt zu der nur moderaten Beschleunigung der Reaktionszeiten beigetragen haben.

Abschließend bleibt zu diskutieren, wie die unspezifische Beschleunigung der Reaktionszeiten in der sequentiellen und der randomisierten Bedingung zum Ende der Akquisition unter anodaler tDCS erklärt werden kann. Dieses Ergebnis untermauert die Bedeutung des PMC für die zeitgenaue Ausführung von Bewegungen. Allerdings weisen

sie zudem darauf hin, dass der PMC keine spezifische Bedeutung für die Akquisition einer implizit erlernten Sequenz zu haben scheint. Als alternative Erklärung könnte die PMC-Stimulation zu Veränderungen der Exzitabilität in funktionell verbundenen Arealen wie beispielsweise dem M1 geführt haben (Lang et al., 2005). Es wäre also denkbar, dass die unspezifische Beschleunigung der Reaktionszeiten zum Ende der Akquisition unter anodaler tDCS indirekt über eine gesteigerte Aktivität des M1 zu Stande gekommen ist. Für diese Hypothese spricht, dass bereits ein selektiver Einfluss der tDCS des PMC auf die kortikale Exzitabilität des ipsilateralen M1 gezeigt werden konnte (Boros, Poreisz, Munchau, Paulus, & Nitsche, 2008). Dagegen spricht, dass die Zunahme der M1-Exzitabilität in vorausgehenden Studien mit einer spezifischen Fazilitierung des Sequenzlernens einherging. Daher ist die Annahme, dass die unspezifische Reaktionszeitbeschleunigung während der anodalen tDCS auf eine Modulation des PMC und nicht des M1 zurückzuführen ist, plausibler.

#### **4.2 Die Rolle des linken PMC für den Verlauf der Akquisition**

Die Analyse der Reaktionszeiten im Verlauf der Akquisition zeigte eine signifikante Abnahme in der sequentiellen Bedingung im dritten Block und damit nach zwölf Sequenzen, die als Ausdruck des motorischen Lernens interpretiert werden kann. Diese wurde allerdings nicht von der Polarität der tDCS beeinflusst. In der ursprünglichen Version der SRTT konnte bereits nach sechs Sequenzen ein Lernerfolg anhand von Reaktionszeitverkürzungen beobachtet werden (Nissen & Bullemer, 1987). Allerdings wurde hier kein randomisiertes Muster zwischen den Sequenzen der Lernphase dargeboten. Daher ist nicht auszuschließen, dass in der vorliegenden Arbeit aufgrund der interferierenden Bedingung das motorische Lernen verzögert worden ist und weitere Wiederholungen erforderlich gewesen sein könnten. Allerdings lieferten die Daten keinen Hinweis darauf, dass die Polarität der tDCS die Reaktionszeiten beeinflusst hat. Sollte das Paradigma, genauer das Einstreuen der interferierenden Bedingung, tatsächlich relevant für den vergleichsweise geringen Lernerfolg sein, würde man erwarten, dass die anodale tDCS das Lernen in besonderer Weise fazilitieren sollte. Da dieser Effekt nicht zu beobachten war, scheint die experimentelle Vorgehensweise als Erklärung für das Ausbleiben eines polaritätsspezifischen Effekts eher unwahrscheinlich. Vielmehr bestärkt dieses Ergebnis die Annahme, dass der linke PMC keine spezifische Funktion für die Akquisition einer

impliziten motorischen Sequenz einnimmt. Im Einklang mit dieser Schlussfolgerung stehen die Ergebnisse der Untersuchung zur Interferenzanfälligkeit während der Akquisition. Hier konnten ebenfalls keine signifikanten Effekte der tDCS des linken PMC auf die Reaktionszeiten nachgewiesen werden.

### **4.3 Die Rolle des linken PMC für die frühe Konsolidierung**

Die Effekte der tDCS des linken PMC auf das Offlinelernen einer impliziten motorischen Sequenz wurden durch einen Vergleich der Reaktionszeiten der letzten Sequenz am Ende der Akquisition (t2) mit der ersten Sequenz nach der 30-minütigen Pause (t3) untersucht. Die Effekte der tDCS auf die Interferenzanfälligkeit und damit Stabilisierung des Bewegungsmusters wurden durch den Vergleich der Reaktionszeit der letzten Sequenz am Ende der Akquisition (t2) mit der Reaktionszeit der letzten Sequenz (t4) nach Darbietung eines randomisierten Musters nach dieser Pause analysiert.

Es konnten keine Effekte der tDCS auf das Offlinelernen nachgewiesen werden. Weder die anodale noch die kathodale tDCS des linken PMC führten zu signifikanten Reaktionszeitveränderungen beim Abruf der impliziten motorischen Sequenz nach der 30-minütigen Pause. Darüber hinaus zeigten sich keine Effekte der Stimulation auf die Interferenzanfälligkeit. Zwar zeigte sich eine verminderte Interferenzanfälligkeit, diese wurde jedoch nicht von der Polarität der tDCS beeinflusst. Die tDCS wirkte sich somit nicht auf die Konsolidierung der impliziten motorischen Sequenz aus.

Sollte der linke PMC in die frühe Konsolidierung einer impliziten motorischen Sequenz involviert sein, so hätte laut Hypothese der vorliegenden Arbeit die anodale tDCS mit deren Förderung und die kathodale mit deren Beeinträchtigung einhergehen sollen. Die vorliegenden Daten konnten diese Hypothese nicht bestätigen. Somit könnte man schlussfolgern, dass der linke PMC keine spezifische Funktion für die frühe Konsolidierung einer impliziten motorischen Sequenz einnimmt. Jedoch konnte in einer weiteren Untersuchung dieser Arbeitsgruppe mit identischem Versuchsdesign ein Effekt der tDCS des linken PMC auf die frühe Konsolidierung gezeigt werden (Focke et al., 2017). Lediglich der Stimulationszeitpunkt unterschied sich bei Focke et al. (2017) von dem der vorliegenden Arbeit: Focke und Mitarbeiter stimulierten unmittelbar vor der Akquisition, während in der vorliegenden Arbeit während der Akquisition stimuliert worden ist. Interessanterweise zeigten Focke et al. (2017) eine verminderte

Interferenzanfälligkeit und damit eine Fazilitierung der frühen Konsolidierung. Wie bereits erwähnt kommt es während der Akquisition einer SRTT mit der rechten Hand zu einer gesteigerten Aktivierung des PMC (Hardwick et al., 2013). Die Gegenüberstellung der Ergebnisse zeigt, dass die tDCS während der Akquisition also zu einem Zeitpunkt erhöhter Aktivität des Stimulationsareals keine differenziellen Effekte auf die frühe Konsolidierung erzielen konnte, die tDCS vor der Akquisition zu einem Zeitpunkt einer vermeintlich geringeren Aktivität des PMC hingegen schon. Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen vorausgehender Studien überein, welche zeigen konnten, dass sich die Effekte der tDCS in Abhängigkeit vom Stimulationszeitpunkt und damit in Abhängigkeit von dem Aktivitätsniveau des stimulierten Areals unterscheiden (Cabral et al., 2015; Giacobbe et al., 2013; Martin, Liu, Alonzo, Green, & Loo, 2014). Zudem haben TMS-Studien gezeigt, dass kortikale Areale mit niedrigem Aktivitätsniveau empfindlicher für die Stimulation sind (Silvanto, Cattaneo, Battelli, & Pascual-Leone, 2008). Darüber hinaus konnten TMS-Studien durch entsprechende Wahl des Stimulationszeitpunktes des PMC stimulationsspezifische Effekte auf die Konsolidierung nachweisen (Boyd & Lindsell, 2009; Meehan et al., 2013). Boyd et al. (2009) zeigten, dass die Exzitabilitäts-steigernde 5 Hz rTMS des linken dPMC Offlinelernen einer motorischen *Tracking*-Aufgabe fördert. Die rTMS wurde in dieser Studie unmittelbar *vor* der Akquisition appliziert, der Abruf der motorischen Lernaufgabe zur Untersuchung Offlinelernens erfolgte jedoch erst nach 48 Stunden (Boyd & Lindsell, 2009). Meehan et al. (2013) applizierten die rTMS mit einer Frequenz von 1 Hz oder 5 Hz unmittelbar *nach* der Akquisition. Die inhibitorische 1 Hz Stimulation des linken dPMC führte zu einer Steigerung der motorischen Leistung bei einer *Tracking*-Aufgabe. Auch in dieser Arbeit erfolgte die Prüfung Abrufleistung 48 Stunden später.

Diese Studien zeigen, dass die Exzitabilitätserhöhung des PMC durch die rTMS vor und die Exzitabilitätsverminderung unmittelbar nach der Akquisition Offlinelernen fördern kann. Hierdurch wird die These, dass die Effekte der Stimulation durch den Stimulationszeitpunkt beeinflusst werden können, erhärtet. Im Gegensatz dazu kam es in den Untersuchungen von Kantak et al. (2012) zu einer Inhibition der Konsolidierung der impliziten motorischen Sequenz durch die anodale tDCS, die analog zur vorliegenden Arbeit *während* der Akquisition einer SRTT appliziert worden ist (Kantak et al., 2012). Erneut wurden die Reaktionszeiten 24 Stunden nach der Akquisition der SRTT und somit nach einer Schlafphase erneut gemessen. Kantak et al. (2012) gehen aufgrund ihrer Ergebnisse davon aus, dass der PMC bedeutend für die Konsolidierung einer expliziten

motorischen Sequenz ist. Die Exzitabilitätserhöhung des PMC durch die anodale tDCS könnte somit die Konsolidierung der impliziten Sequenz inhibiert haben. Sollte der PMC auch relevant für die schlafunabhängige Konsolidierung sein, so hätte entsprechend den Ergebnissen der Arbeit von Kantak et al. (2012) die anodale tDCS des PMC in der vorliegenden Arbeit bereits die frühe Konsolidierung hemmen sollen. Diese Hypothese konnte durch unsere Daten nicht bestätigt werden. Die Gegenüberstellung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit denen von Kantak et al. (2012) könnte darauf hinweisen, dass die tDCS des PMC während der Akquisition vor allem die schlafabhängige Konsolidierung beeinflusst und der PMC somit eher in die schlafabhängige und weniger in die schlafunabhängige Konsolidierung involviert ist.

Die Annahme, dass der PMC relevant für die schlafabhängige Konsolidierung ist, wird durch eine Arbeit von Nitsche et al. (2010) unterstützt. Die Autoren zeigten einen förderlichen Effekt der anodalen tDCS des linken PMC, wenn die Stimulation während des REM-Schlafs erfolgte. Dieser Effekt konnte bei der Stimulation des PMC von wachen Probanden nicht nachgewiesen werden (Nitsche et al., 2010). Allerdings erfolgte die Stimulation mehrere Stunden nach der Akquisition. Denkbar wäre, dass in der Arbeit von Nitsche et al. (2010) ein Stimulationseffekt ausgeblieben ist, weil sie zu einem Zeitpunkt erfolgt ist, zu dem der PMC nicht mehr relevant für die Konsolidierung sein könnte. Die Arbeit von Focke et al. (2017) zeigt nach kathodaler tDCS des PMC eine Förderung der frühen, schlafunabhängigen Konsolidierung im Sinne einer verminderten Interferenzanfälligkeit. Der PMC könnte somit tatsächlich auch an der schlafunabhängigen Konsolidierung beteiligt sein. Allerdings scheint der Stimulationszeitpunkt einen entscheidenden Faktor darzustellen.

Vergleicht man die vorliegenden Ergebnisse mit Studien, die den Einfluss der tDCS über dem M1 auf die Konsolidierung einer impliziten motorischen Sequenz untersucht haben, so stehen diese Ergebnisse konträr zueinander. Für den M1 konnte gezeigt werden, dass die anodale tDCS während der Akquisition einer SRTT sowohl die Akquisition selbst als auch die frühe Konsolidierung fördert (Kantak et al., 2012; Nitsche et al., 2003c). Die Daten von Ehsani und Mitarbeitern zeigen Effekte auf die Konsolidierung bereits 35 Minuten nach Ende der Akquisition (Ehsani et al., 2016). Dieser Effekt ist anhaltend und auch 24 Stunden nach dem initialen Lernen noch nachweisbar (Ehsani et al., 2016; Kang & Paik, 2011; Kantak et al., 2012). Weitere Arbeiten konnten auch für den M1 zeigen, dass die Effekte der Stimulation von der Aktivität des Stimulationsareals beeinflusst werden

(Bortoletto, Pellicciari, Rodella, & Miniussi, 2015; Cabral et al., 2015). Zusammenfassend unterstützen diese Daten übereinstimmend die Hypothese, dass der M1 kausal sowohl in die Akquisition als auch die frühe Konsolidierung involviert ist.

Die Effekte der tDCS des PMC sind weniger eindeutig, unterstützen aber die Relevanz des PMC für schlafabhängige Konsolidierungsprozesse (Kantak et al., 2012; Nitsche et al., 2010). Der Vergleich der vorliegenden Daten mit denen der Arbeit von Focke und Mitarbeitern deutet darauf hin, dass der Stimulationszeitpunkt relevant für die Stimulationseffekte ist. Prinzipiell steht diese Überlegung im Einklang mit Arbeiten, die zeigen, dass der Aktivierungsgrad des stimulierten Areals Einfluss auf die Verhaltenseffekte hat (Cabral et al., 2015; Giacobbe et al., 2013; Martin et al., 2014).

Das Aktivitätsmuster der in den motorischen Lernprozess involvierten neuronalen Areale verändert sich im Verlauf des Lernprozesses. Vorausgegangene Arbeiten liefern Evidenz für die Annahme der Existenz zweier paralleler neuronaler Netzwerke, die in den Lernprozess involviert sind: das kortiko-cerebelläre und das kortiko-striatale Netzwerk (Lohse, Wadden, Boyd, & Hodges, 2014). Der prämotorische Kortex ist Teil beider Netzwerke. Letztere sind wahrscheinlich in alle Stadien des Lernprozesses involviert, aber die relativen Beiträge jedes Systems hängen von der Art der motorischen Aufgabe und dem zeitlichen Verlauf des motorischen Trainings ab. Dies bietet einen Erklärungsansatz für die widersprüchlichen Ergebnisse der Stimulation.

Dennoch ist ein zentrales Problem der vorliegenden Arbeit, dass das Ausmaß des Lernens aus unklaren Gründen nur gering war. Daher ist die Beurteilung der Stimulationseffekte auf die Konsolidierung nur eingeschränkt möglich. Allerdings soll an dieser Stelle betont werden, dass unabhängig von der Stimulationsbedingung eine reduzierte Interferenzanfälligkeit als Ausdruck der Stabilisierung der gelernten Sequenz zu beobachten war. Daher liefern die Daten trotz der relativ geringen Lernleistung Hinweise auf die Konsolidierung der gelernten Sequenz, die sich jedoch ausschließlich in Form einer verbesserten Stabilisierung, nicht in Form eines Offlinelernens zeigt. Für die Interpretation der Ergebnisse muss zusätzlich berücksichtigt werden, dass in der Vergangenheit bereits kontrovers diskutiert wurde, zu welchem Zeitpunkt nach der Akquisition die Phase des Offlinelernens und die Stabilisierung einsetzt.

Darüber hinaus muss zwischen schlafabhängiger und schlafunabhängiger Konsolidierung unterschieden werden. In vorausgegangenen Arbeiten wurde mehrfach beschrieben, dass Offlinelernen oft schlafabhängig ist. Nach dem Training kurzer Bewegungssequenzen mit

den Fingern kam es in diesen Arbeiten zu einer Steigerung der motorischen Fertigkeit nach einer Pause, die eine Schlafphase beinhaltete. Bei einer gleich langen Pause ohne Schlafphase konnte hingegen nur eine geringe Steigerung dieser Fertigkeit verzeichnet werden (Fischer, Hallschmid, Elsner, & Born, 2002; Walker, Brakefield, Morgan, Hobson, & Stickgold, 2002). Die Hypothese, dass es sich beim Offlinelernen um einen schlafabhängigen Prozess handelt, wird zudem dadurch unterstützt, dass eine Schlafdeprivation mit einer starken Verminderung des Offlinelernens einhergeht (Stickgold, James, & Hobson, 2000). Dieser Effekt ist nicht auf eine Ermüdungserscheinung zurück zu führen, da er auch dann nachweisbar ist, wenn sich die Teilnehmer von dem Schlafentzug erholt haben (Stickgold et al., 2000).

Dennoch konnte für implizites motorisches Sequenzlernen im Gegensatz zum expliziten gezeigt werden, dass Offlinelernen auch schlafunabhängig induziert werden kann, wobei die Zeitspanne zwischen dem Erlernen der Bewegungssequenz und ihrem Abruf ausschlaggebend dafür ist, ob Offlinelernen induziert wird (Robertson, Pascual-Leone, & Press, 2004). In diesen Untersuchungen konnte Offlinelernen lediglich nach einer Pause von zwölf Stunden nachgewiesen werden. Press et al. (2005) konnten Offlinelernen bereits nach vier Stunden nachweisen (Press et al., 2005). Dies wirft die Frage auf, ob die für die vorliegende Arbeit gewählte Pause von 30 Minuten ausreichend lang ist, um Offlinelernen nachweisen zu können.

Die Stabilisierung, welche sich in einer verminderten Interferenzanfälligkeit widerspiegelt, ist hingegen schlafunabhängig (Robertson, Pascual-Leone, & Miall, 2004). Eine verminderte Interferenzanfälligkeit konnte bereits fünf bis 30 Minuten nach dem Training einer motorischen Aufgabe beobachtet werden (Hotermans, Peigneux, Maertens de Noordhout, Moonen, & Maquet, 2006). Dieser frühe Effekt ist zudem ein guter Vorhersagewert für die Leistung, die 48 Stunden später erbracht wird und spricht so für die funktionelle Relevanz der frühen Stabilisierung (Hotermans et al., 2006). Ebenso konnten Pollok et al. (2014) mittels Magnetenzephalographie (MEG) zeigen, dass es bereits zehn Minuten nach dem Training einer SRTT zu einer Veränderung motorkortikaler Oszillationen kommt, die als Korrelat einer Stabilisierung der implizit gelernten Bewegungssequenz interpretiert worden ist (Pollok et al., 2014). Die vorliegenden Daten zeigen in Übereinstimmung hierzu eine verminderte Interferenzanfälligkeit der erlernten Bewegungssequenz nach der Pause von 30 Minuten, welche jedoch nicht von der Polarität der tDCS beeinflusst wurde.

#### 4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Die zentrale Rolle des linken M1 für die Akquisition sowie für die frühe Konsolidierung einer impliziten motorischen Sequenz konnte durch zahlreiche Studien belegt werden (Ehsani et al., 2016; Kang & Paik, 2011; Kantak et al., 2012; Nitsche et al., 2003c), die zeigen, dass die tDCS ein geeignetes Instrument darstellt, motorisches Lernen zu modulieren (Reis et al., 2008). Dies hat den Weg für die Anwendung dieser Methodik im klinischen Gebrauch gebahnt (Lefaucheur, 2016). Über die Rolle des PMC für die Akquisition und die frühe Konsolidierung einer impliziten motorischen Sequenz ist bisher nur wenig bekannt. Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, einen genaueren Einblick in die Beteiligung des linken PMC an der Akquisition und der frühen schlafunabhängigen Konsolidierung einer implizit erlernten motorischen Sequenz zu gewinnen. Die unspezifische Förderung der Reaktionszeiten durch die anodale tDCS weist auf die grundlegende Relevanz des PMC für die zeitgenaue Ausführung von Bewegungen hin. Eine spezifische Bedeutung des PMC für das Erlernen motorischer Sequenzen konnte nicht gezeigt werden. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen früherer Studien lässt sich hieraus schlussfolgern, dass der linke PMC im Gegensatz zum linken M1 keine funktionale Bedeutung für die Akquisition einer impliziten motorischen Sequenz hat.

Weder die anodale noch die kathodale tDCS des linken PMC konnten die frühe Konsolidierung beeinflussen. Dies könnte zur Schlussfolgerung führen, dass der linke PMC nicht in die frühe, schlafunabhängige Konsolidierung einer impliziten motorischen Sequenz involviert ist. Dagegen ist kritisch einzuwenden, dass eine Untersuchung derselben Arbeitsgruppe zeigen konnte, dass die kathodale tDCS des linken PMC *vor* der Akquisition der identischen SRTT mit einer Förderung der frühen Konsolidierung einhergeht. Die Gegenüberstellung dieser Ergebnisse lässt die Hypothese zu, dass das Aktivitätsniveau des PMC zum Zeitpunkt der Stimulation ausschlaggebend für deren Effekte sein könnte. Um diese Hypothese zu prüfen und dadurch grundlegende Kenntnisse über die Rolle des PMC für die Konsolidierung gewinnen zu können, stellt die Standardisierung künftiger Studienprotokolle eine wichtige Voraussetzung dar, um zuverlässige Aussagen zur Funktion unterschiedlicher kortikaler Areale für das motorische Lernen treffen zu können. Beruhen die Effekte der tDCS zudem auf einer Interaktion stimulationsinduzierter Erregbarkeitsveränderungen und solcher, die durch die SRTT selbst hervorgerufen werden (Miniussi, Harris, & Ruzzoli, 2013), ist es künftig von besonderer Bedeutung, das Aktivierungsniveau des zu stimulierenden Areals im individuellen Probanden zuverlässig erheben zu können.

Des Weiteren darf nicht außer Acht gelassen werden, dass neben dem M1 und PMC weitere kortikale Areale am motorischen Sequenzlernen beteiligt sind (Hardwick et al., 2013). Die Untersuchung der tDCS dieser kortikalen Areale auf Verhaltenseffekte sollte somit auch Gegenstand künftiger tDCS-Studien sein. Um abschätzen zu können, ob diese tatsächlich auf die Veränderung der Exzitabilität des stimulierten Areals oder auf Veränderungen in funktionell verbundenen Arealen zurückzuführen sind, ist die Kombination der tDCS mit anderen Methoden, wie beispielsweise der MEG oder der fMRT sinnvoll. Insbesondere, wenn diese Methodik langfristig Einzug in den klinischen Alltag finden soll, z. B. in der neurologischen Rehabilitation zur Behandlung motorischer Defizite, ist es unabdingbar, die Effekte der tDCS systematisch unter Einhaltung standardisierter Studienprotokolle am gesunden Gehirn zu untersuchen.

## 5. Literaturverzeichnis

- Aziz, W., Wang, W., Kesaf, S., Mohamed, A. A., Fukazawa, Y., & Shigemoto, R. (2014). Distinct kinetics of synaptic structural plasticity, memory formation, and memory decay in massed and spaced learning. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *111*(1), E194-202.
- Baudewig, J., Nitsche, M. A., Paulus, W., & Frahm, J. (2001). Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magn Reson Med*, *45*(2), 196-201.
- Berry, D. C., Berry, D., Dienes, Z. P., & Dienes, Z. (1993). *Implicit Learning: Theoretical and Empirical Issues*: L. Erlbaum Associates.
- Bestmann, S., Swayne, O., Blankenburg, F., Ruff, C. C., Haggard, P., Weiskopf, N., . . . Ward, N. S. (2008). Dorsal premotor cortex exerts state-dependent causal influences on activity in contralateral primary motor and dorsal premotor cortex. *Cereb Cortex*, *18*(6), 1281-1291.
- Bindman, L. J., Lippold, O. C., & Redfearn, J. W. (1964). The Action of Brief Polarizing Currents on the Cerebral Cortex of the Rat (1) during Current Flow and (2) in the Production of Long-Lasting after-Effects. *J Physiol*, *172*, 369-382.
- Bindman, L. J., & Murphy, K. P. (1990). Delayed onset of potentiation in neocortical EPSPS during long-term potentiation (LTP)--a postsynaptic mechanism or heterogeneous synaptic inputs? *Adv Exp Med Biol*, *268*, 307-312.
- 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.
- Boussaoud, D., & Wise, S. P. (1993). Primate frontal cortex: effects of stimulus and movement. *Exp Brain Res*, *95*(1), 28-40.
- Boyd, L. A., & Lindsell, M. A. (2009). Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation to left dorsal premotor cortex enhances motor consolidation of new skills. *BMC Neurosci*, *10*, 72.
- Brashers-Krug, T., Shadmehr, R., & Bizzi, E. (1996). Consolidation in human motor memory. *Nature*, *382*(6588), 252-255.

- 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.
- Cabral, M. E., Baltar, A., Borba, R., Galvao, S., Santos, L., Fregni, F., & Monte-Silva, K. (2015). Transcranial direct current stimulation: before, during, or after motor training? *Neuroreport*, *26*(11), 618-622.
- Castro-Alamancos, M. A., & Borrell, J. (1995). Contribution of NMDA and nonNMDA glutamate receptors to synchronized excitation and cortical output in the primary motor cortex of the rat. *Brain Res Bull*, *37*(5), 539-543.
- Censor, N., & Cohen, L. G. (2011). Using repetitive transcranial magnetic stimulation to study the underlying neural mechanisms of human motor learning and memory. *J Physiol*, *589*(Pt 1), 21-28.
- Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E. M., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1997). Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, *48*(5), 1398-1403.
- Clegg, B. A., Digirolamo, G. J., & Keele, S. W. (1998). Sequence learning. *Trends Cogn Sci*, *2*(8), 275-281.
- Crossman, E. R. F. W. (1959). A theory of the acquisition of speed skill. *Ergonomics*, *2*(2), 153-166.
- Destrebecqz, A., Peigneux, P., Laureys, S., Degueldre, C., Del Fiore, G., Aerts, J., . . . Maquet, P. (2005). The neural correlates of implicit and explicit sequence learning: Interacting networks revealed by the process dissociation procedure. *Learn Mem*, *12*(5), 480-490.
- Doyon, J., Bellec, P., Amsel, R., Penhune, V., Monchi, O., Carrier, J., . . . Benali, H. (2009). Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behav Brain Res*, *199*(1), 61-75.
- Dymond, A. M., Coger, R. W., & Serafetinides, E. A. (1975). Intracerebral current levels in man during electrosleep therapy. *Biol Psychiatry*, *10*(1), 101-104.
- Ehsani, F., Bakhtiary, A. H., Jaberzadeh, S., Talimkhani, A., & Hajihassani, 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.
- Elsner, B., Kwakkel, G., Kugler, J., & Mehrholz, J. (2017). Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving capacity in activities and arm function after

- stroke: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neuroeng Rehabil*, 14(1), 95.
- 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.
- Focke, J., Kemmet, S., Krause, V., Keitel, A., & Pollok, B. (2017). Cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS) applied to the left premotor cortex (PMC) stabilizes a newly learned motor sequence. *Behav Brain Res*, 316, 87-93.
- Giacobbe, V., Krebs, H. I., Volpe, B. T., Pascual-Leone, A., Rykman, A., Zeiarati, G., . . . Edwards, D. J. (2013). Transcranial direct current stimulation (tDCS) and robotic practice in chronic stroke: the dimension of timing. *NeuroRehabilitation*, 33(1), 49-56.
- Grafton, S. T., Hazeltine, E., & Ivry, R. (1995). Functional mapping of sequence learning in normal humans. *J Cogn Neurosci*, 7(4), 497-510.
- Grafton, S. T., Hazeltine, E., & Ivry, R. B. (1998). Abstract and effector-specific representations of motor sequences identified with PET. *J Neurosci*, 18(22), 9420-9428.
- Halsband, U. (2014). Lernen, motorisches. In M. A. Wirtz (Ed.), *Dorsch — Lexikon der Psychologie* (18 ed.). Bern: Hogrefe Verlag.
- Halsband, U., & Lange, R. K. (2006). Motor learning in man: a review of functional and clinical studies. *J Physiol Paris*, 99(4-6), 414-424.
- Hardwick, R. M., Rottschy, C., Miall, R. C., & Eickhoff, S. B. (2013). A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain. *Neuroimage*, 67, 283-297.
- 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.
- Hattori, Y., Moriwaki, A., & Hori, Y. (1990). Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Neurosci Lett*, 116(3), 320-324.
- Holm, S. (1979). A Simple 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 ( Pt 11), 2159-2173.

- Hotermans, C., Peigneux, P., Maertens de Noordhout, A., Moonen, G., & Maquet, P. (2006). Early boost and slow consolidation in motor skill learning. *Learn Mem*, *13*(5), 580-583.
- Huppelsberg, J., & Walter, K. (2009). *Kurzlehrbuch Physiologie: 42 Tabellen*: Thieme.
- 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.
- 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.
- Kinoshita, S. (1995). The word frequency effect in recognition memory versus repetition priming. *Memory & Cognition*, *23*(5), 569-580.
- 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.
- Kuo, M. F., Unger, M., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2008). Limited impact of homeostatic plasticity on motor learning in humans. *Neuropsychologia*, *46*(8), 2122-2128.
- Lang, N., Siebner, H. R., Ward, N. S., Lee, L., Nitsche, M. A., Paulus, W., . . . Frackowiak, R. S. (2005). How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci*, *22*(2), 495-504.
- Lefaucheur, J. P. (2016). A comprehensive database of published tDCS clinical trials (2005-2016). *Neurophysiol Clin*, *46*(6), 319-398.
- 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*(Pt 10), 2238-2247.
- Lohse, K. R., Wadden, K., Boyd, L. A., & Hodges, N. J. (2014). Motor skill acquisition across short and long time scales: a meta-analysis of neuroimaging data. *Neuropsychologia*, *59*, 130-141.
- Luft, A. R., & Buitrago, M. M. (2005). Stages of motor skill learning. *Mol Neurobiol*, *32*(3), 205-216.

- Maquet, P., Laureys, S., Peigneux, P., Fuchs, S., Petiau, C., Phillips, C., . . . Cleeremans, A. (2000). Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat Neurosci*, 3(8), 831-836.
- Martin, D. M., Liu, R., Alonzo, A., Green, M., & Loo, C. K. (2014). Use of transcranial direct current stimulation (tDCS) to enhance cognitive training: effect of timing of stimulation. *Exp Brain Res*, 232(10), 3345-3351.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory--a century of consolidation. *Science*, 287(5451), 248-251.
- Meehan, S. K., Zabukovec, J. R., Dao, E., Cheung, K. L., Lindsell, M. A., & Boyd, L. A. (2013). One hertz repetitive transcranial magnetic stimulation over dorsal premotor cortex enhances offline motor memory consolidation for sequence-specific implicit learning. *Eur J Neurosci*, 38(7), 3071-3079.
- Miniussi, C., Harris, J. A., & Ruzzoli, M. (2013). Modelling non-invasive brain stimulation in cognitive neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev*, 37(8), 1702-1712.
- Moriwaki, A. (1991). Polarizing currents increase noradrenaline-elicited accumulation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Brain Res*, 544(2), 248-252.
- Muellbacher, W., Ziemann, U., Wissel, J., Dang, N., Kofler, M., Facchini, S., . . . Hallett, M. (2002). Early consolidation in human primary motor cortex. *Nature*, 415(6872), 640-644.
- Nissen, M. J., & Bullemer, P. (1987). Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. *Cognitive Psychology*, 19(1), 1-32.
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., . . . Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul*, 1(3), 206-223.
- Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., . . . Paulus, W. (2003b). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol*, 553(Pt 1), 293-301.
- Nitsche, M. A., Jakoubkova, M., Thirugnanasambandam, N., Schmalfluss, L., Hulleman, S., Sonka, K., . . . Happe, S. (2010). Contribution of the premotor cortex to consolidation of motor sequence learning in humans during sleep. *J Neurophysiol*, 104(5), 2603-2614.
- Nitsche, M. A., Jaussi, W., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2004). Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1573-1578.

- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol*, *114*(11), 2220-2222; author reply 2222-2223.
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). [Modulation of cortical excitability by transcranial direct current stimulation]. *Nervenarzt*, *73*(4), 332-335.
- Nitsche, M. A., Nitsche, M. S., Klein, C. C., Tergau, F., Rothwell, J. C., & Paulus, W. (2003a). Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*, *114*(4), 600-604.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, *527 Pt 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., 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., . . . Tergau, F. (2005). Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Physiol*, *568*(Pt 1), 291-303.
- Ohbayashi, M., Ohki, K., & Miyashita, Y. (2003). Conversion of working memory to motor sequence in the monkey premotor cortex. *Science*, *301*(5630), 233-236.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97-113.
- Pavlova, E., Kuo, M. F., Nitsche, M. A., & Borg, J. (2014). Transcranial direct current stimulation of the premotor cortex: effects on hand dexterity. *Brain Res*, *1576*, 52-62.
- Picton, T. W., Stuss, D. T., Alexander, M. P., Shallice, T., Binns, M. A., & Gillingham, S. (2007). Effects of focal frontal lesions on response inhibition. *Cereb Cortex*, *17*(4), 826-838.
- Pollok, B., Latz, D., Krause, V., Butz, M., & Schnitzler, A. (2014). Changes of motor-cortical oscillations associated with motor learning. *Neuroscience*, *275*, 47-53.

- 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.
- Rajaram, S. (1996). Perceptual effects on remembering: recollective processes in picture recognition memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 22(2), 365-377.
- Reber, A. S. (1993). Implicit learning and tacit knowledge: An essay on the cognitive unconscious. *Oxford University Press*.
- Reber, P. J., & Squire, L. R. (1994). Parallel brain systems for learning with and without awareness. *Learn. Mem.*, 1, 217-229.
- Reber, P. J., & Squire, L. R. (1998). Encapsulation of implicit and explicit memory in sequence learning. *J Cogn Neurosci*, 10(2), 248-263.
- Reis, J., Robertson, E., Krakauer, J. W., Rothwell, J., Marshall, L., Gerloff, C., . . . Cohen, L. G. (2008). Consensus: "Can tDCS and TMS enhance motor learning and memory formation?". *Brain Stimul*, 1(4), 363-369.
- Reis, J., Schambra, H. M., Cohen, L. G., Buch, E. R., Fritsch, B., Zarahn, E., . . . 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.
- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A., & Miall, R. C. (2004). Current concepts in procedural consolidation. *Nat Rev Neurosci*, 5(7), 576-582.
- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A., & Press, D. Z. (2004). 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.
- Rothwell, J. C. (1993). Evoked potentials, magnetic stimulation studies, and event-related potentials. *Curr Opin Neurol*, 6(5), 715-723.
- Rush, S., & Driscoll, D. A. (1968). Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesth Analg*, 47(6), 717-723.
- Rushworth, M. F., Nixon, P. D., Wade, D. T., Renowden, S., & Passingham, R. E. (1998). The left hemisphere and the selection of learned actions. *Neuropsychologia*, 36(1), 11-24.

- Schmidt, R. A., & Lee, T. D. (2005). *Motor Control and Learning: A Behavioral Emphasis: Human Kinetics*.
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., & Wesker, K. H. (2015). 13.6 Motorisches System: Übersicht und Prinzip. In M. Schünke, E. Schulte, U. Schumacher, M. Voll, & K. H. Wesker (Eds.), *Prometheus LernAtlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie* (4. Auflage ed.): Georg Thieme Verlag.
- Shadmehr, R., & Holcomb, H. H. (1997). Neural correlates of motor memory consolidation. *Science*, *277*(5327), 821-825.
- Silvanto, J., Cattaneo, Z., Battelli, L., & Pascual-Leone, A. (2008). Baseline cortical excitability determines whether TMS disrupts or facilitates behavior. *J Neurophysiol*, *99*(5), 2725-2730.
- Squire, L. R. (1992). Declarative and nondeclarative memory: multiple brain systems supporting learning and memory. *J Cogn Neurosci*, *4*(3), 232-243.
- 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.
- Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist*, *17*(1), 37-53.
- Stickgold, R., James, L., & Hobson, J. A. (2000). Visual discrimination learning requires sleep after training. *Nat Neurosci*, *3*(12), 1237-1238.
- 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.
- Vidoni, E. D., & Boyd, L. A. (2007). Achieving enlightenment: what do we know about the implicit learning system and its interaction with explicit knowledge? *J Neurol Phys Ther*, *31*(3), 145-154.
- 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.
- Willingham, D. B. (2001). Becoming aware of motor skill. *Trends Cogn Sci*, *5*(5), 181-182.
- Zilles, K., & Rehkämper, G. (1998). *Funktionelle Neuroanatomie: Lehrbuch und Atlas*: Springer Berlin Heidelberg.

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Offlinelernen und Stabilisierung als Ausdruck der Konsolidierung .....	4
Abb. 2:	Motorkortikale Areale .....	7
Abb. 3:	Design .....	17
Abb. 4:	Leinwandprojektion und Tastenbox .....	18
Abb. 5:	Elektrodenmontage .....	19
Abb. 6:	Darstellung des Zielareals in einem Standardgehirn .....	21
Abb. 7:	Auswertungszeitpunkte .....	23
Abb. 8:	Akquisitionsphase .....	23
Abb. 9:	Effekte der anodalen tDCS auf die Akquisition .....	26
Abb. 10:	Effekte der kathodalen tDCS auf die Akquisition .....	27
Abb. 11:	Effekte der Scheinstimulation auf die Akquisition .....	27
Abb. 12:	Verlauf der Akquisition .....	29
Abb. 13:	Interferenzanfälligkeit während der Akquisition .....	30
Abb. 14:	Offlinelernen .....	30
Abb. 15:	Interferenzanfälligkeit nach der Pause .....	31

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Menschen bedanken, ohne deren Unterstützung die vorliegende Arbeit nicht realisierbar gewesen wäre.

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

Ich danke meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Bettina Pollok für die Überlassung des Themas, die hervorragende und unermüdliche Unterstützung und das mir entgegengebrachte Vertrauen. Darüber hinaus möchte ich mich ganz herzlich für die intensive Betreuung am Ende der Promotionsphase bedanken, ohne die eine Fertigstellung der Dissertation vor dem Berufseinstieg nicht möglich gewesen wäre.

Ein großer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. Vanessa Krause, die mich in die Methodik einführte und mir bei der Durchführung der Studie, der Auswertung der Daten und bei der schriftlichen Ausarbeitung der Dissertation immer zur Seite stand. Trotz ihrer umfangreichen beruflichen Verpflichtungen war sie stets für mich erreichbar und immer eine große Hilfe. Die gemeinsame Unterstützung von Frau Prof. Dr. Bettina Pollok und Frau Dr. Vanessa Krause, ihre hilfsbereite und freundliche Art hat maßgeblich zum Gelingen der vorliegenden Dissertation beigetragen und mich auch in schwierigen Phasen meiner Promotion motiviert.

Ich danke meinen Eltern für ihre bedingungslose Liebe und Unterstützung. Darüber hinaus möchte ich mich bei meinem Freund Jan, meiner Freundin Anne und meiner Schwester Marion für das geduldige Korrekturlesen, die Hilfestellung bei technischen Fragestellungen und natürlich die emotionale Unterstützung bedanken.

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

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