

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

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

Der Effekt der transkraniellen Gleichstromstimulation über dem primären
motorischen Kortex auf nachfolgendes implizites motorisches
Sequenzlernen

Dissertation

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

vorgelegt von

Thomas Kuntz

2019

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

gez.

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. Bettina Pollok

Zweitgutacher: Prof. Dr. Jan Vesper

Meinen Eltern

Meinem Bruder

Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung des Effekts der transkraniellen Gleichstromstimulation (engl. *transcranial Direct Current Stimulation* (tDCS)) über dem primären motorischen Kortex (M1) auf das unmittelbar nachfolgende implizite motorische Sequenzlernen. Der M1, als Teil eines komplexen zentralen Netzwerks, nimmt eine wichtige Rolle in der Akquisitionsphase des impliziten motorischen Sequenzlernens ein. Die tDCS ermöglicht die non-invasive Modulation der Exzitabilität kortikaler Areale und erlaubt somit eine Abschätzung des kausalen Beitrags des stimulierten Areals für die Verhaltenssteuerung. Die anodale tDCS geht mit der Zunahme der Exzitabilität einher, die kathodale tDCS mit deren Abnahme.

Motorisches Lernen basiert auf synaptischer Plastizität des M1. Die anodale tDCS kann über die Erhöhung der Exzitabilität der Zielneurone additive neuroplastische Prozesse hervorrufen. Hieraus ergibt sich die Annahme, dass die anodale tDCS über M1 unmittelbar vor dem Lernen einer Bewegungssequenz das nachfolgende Lernen durch eine Bahnung neuroplastischer Prozesse fasilitieren könnte. Zur Überprüfung dieser Frage wurden 18 gesunde Probanden unmittelbar vor der Akquisition einer impliziten motorischen Sequenz anodal vs. kathodal vs. schein stimuliert. Aufgrund der Annahme, dass die tDCS neuronale Prozesse in M1 moduliert, welche relevant für das motorische Lernen sind, sollte die anodale tDCS das nachfolgende Lernen einer impliziten motorischen Sequenz fasilitieren. Um implizites motorisches Lernen zu induzieren wurde die serielle Reaktionszeitaufgabe (engl. *Serial Reaction Time Task* (SRTT)) genutzt. Zur Beurteilung des Lernerfolgs dienten die mittleren Reaktionszeiten unmittelbar am Ende des Trainings der SRTT im Vergleich zu denen vor Beginn des Trainings. Die Datenanalyse zeigte einen polaritätsspezifischen Effekt der tDCS: Die anodale tDCS ging mit signifikant schnelleren Reaktionszeiten zum Ende des Trainings im Vergleich zur kathodalen tDCS einher. Im Vergleich zur Schein-Stimulation zeigte sich ein Trend zu schnelleren Reaktionszeiten. Es zeigte sich kein signifikanter Effekt der tDCS auf die Reaktionszeiten in einer randomisierten Kontrollbedingung – der Effekt war somit sequenzspezifisch. Diese Daten weisen somit auf einen fasilitierenden Effekt der anodalen tDCS auf die Akquisition einer impliziten motorischen Sequenz hin. Die Daten liefern Hinweise darauf, dass die anodale tDCS über M1 und nachfolgendes implizites motorisches Lernen synergistisch miteinander interagieren. Auch wenn die vorliegende Arbeit keine Aussagen zu den neurophysiologischen Prozessen des Verhaltenseffektes erlaubt, liefert sie Hinweise darauf, dass die anodale tDCS, die dem motorischen Lernen unmittelbar

vorausgeht, neuroplastische Prozesse bahnen könnte, die das nachfolgende motorische Lernen fazitätieren.

Summary

In the present study we examined the effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) over the primary motor cortex (M1) immediately prior to implicit motor sequence learning. M1 plays an important role for the implicit acquisition of newly learned motor sequences. TDCS is a non-invasive brain stimulation technique that allows the modulation of the excitability of cortical areas. Anodal tDCS leads to an enhanced excitability, while cathodal tDCS yields its reduction.

Motor learning is based on synaptic plasticity in M1. Anodal tDCS is able to facilitate such neuroplastic processes in the targeted neurons, due to enhanced excitability. Hence, tDCS applied to M1 potentially modulates subsequent motor learning. In order to test this hypothesis, 18 healthy subjects received anodal vs. cathodal vs. sham tDCS immediately prior to the acquisition of an implicit motor sequence. Based on the assumption that anodal tDCS may induce neuroplastic reorganization within M1, anodal tDCS should facilitate the acquisition of a subsequent implicit motor sequence. In order to initiate implicit motor sequence learning, we utilised the Serial Reaction Time Task (SRTT). Reaction times prior to training on the SRTT and at the end of acquisition served as outcome measures. The analysis showed a polarity-specific effect of tDCS: Anodal tDCS facilitated the acquisition of an implicit motor sequence as indicated by faster reaction times as compared to cathodal tDCS. Comparison with reaction times following sham stimulation revealed a trend towards superior learning. No significant effect of tDCS on reaction times in the random control condition was observed indicating that the observed effect was sequence-specific. The present data suggest that preceding anodal tDCS and subsequent implicit motor sequence learning may interact synergistically. Anodal tDCS likely promoted neuroplastic changes in M1, facilitating subsequent implicit motor sequence learning. Although the present data do not allow a conclusion regarding the underlying brain processes due to a lack of neurophysiological recordings, the present findings nicely fit the hypothesis that preceding anodal tDCS over M1 may induce neuroplastic processes in M1 underlying successful motor learning.

Abkürzungsverzeichnis

AMPA	□-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionsäure
ANOVA	Varianzanalyse (engl. <i>Analysis of Variance</i>)
CaM-Kinase II	Calcium/Calmodulin-abhängige Kinase II
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
EoA	Ende der Akquisition (engl. <i>End of acquisition</i>)
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potential
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gamma Aminobuttersäure
GSK3	Glykogen Kinase Synthase-3
HFS	Hochfrequenzstimulation
iTBS	Intermittierende Theta-Burst-Stimulation
LTD	Langzeit-Depression
LTP	Langzeit-Potenzierung
M1	Primärer motorischer Kortex
MEP	Motorisch evoziertes Potential
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PAS	Gepaarte assoziative Stimulation (engl. <i>Paired Associative Stimulation</i>)
PASST	<i>Paced Auditory Serial Subtraction Task</i>
PET	Positronen-Emissionstomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
PMC	Prämotorischer Kortex
PPC	Posteriorer parietaler Kortex
rTMS	Repetitive transkraniale Magnetsimulation
S1	Primärer somatosensorischer Kortex
SMA	Supplementär-motorisches Areal
SRTT	Serielle Reaktionszeitaufgabe (engl. <i>Serial Reaction Time Task</i>)
STP	<i>Short-term potentiation</i>
tDCS	Transkraniale Gleichstromstimulation (engl. <i>transcranial Direct Current Stimulation</i>)
TMS	Transkraniale Magnetstimulation
V1	Primär visueller Kortex
VPFT	Visuelle isometrische Kraftsteuerungsaufgabe (engl. <i>Visual Isometric Pinch Force Task</i>)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Motorisches Lernen	1
1.2 Der primäre motorische Kortex (M1)	2
1.3 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)	3
1.4 tDCS und motorisches Lernen	6
1.5 Ziel der Arbeit.....	8
2. Methoden	9
2.1 Probanden	9
2.2 Studiendesign und Versuchsaufbau	9
2.3 Datenanalyse	13
3. Ergebnisse	15
3.1 Probandendaten.....	15
3.2 Baseline.....	15
3.3 Ende der Akquisition	15
4. Diskussion	19
4.1 Exzitatorische kortikale Simulation und motorisches Lernen	19
4.2 Molekulare Mechanismen.....	22
4.3 Ko-Stimulation und Netzwerkeffekte	25
4.4 Limitationen.....	27
4.5 Schlussfolgerung und Ausblick	28
5. Literaturverzeichnis	30

1. Einleitung

1.1 Motorisches Lernen

Motorisches Lernen ist die Fähigkeit, durch wiederholtes Ausführen eines Bewegungsmusters eine Leistungssteigerung zu erzielen. Im Modell von Doyon et al. (2009) wird das motorische Lernen in eine schnelle und in eine langsame Lernphase eingeteilt. In der schnellen Lernphase, die auch als Akquisitionsphase bezeichnet wird, kommt es zu einer raschen Leistungssteigerung, die typischerweise innerhalb der ersten Trainingssitzung erreicht wird. In der darauffolgenden langsamen Lernphase treten Leistungssteigerungen in kleinerem Umfang, durch wiederholtes Training, über mehrere Sitzungen hinweg ein (Doyon et al., 2009). Die sich der Akquisition anschließende Konsolidierungsphase umfasst zwei unterschiedliche Ausprägungen. Zum einen kommt es zu Verbesserungen zwischen den einzelnen Trainingssitzungen ohne zusätzliches Training, dem sogenannten *offline-Improvement*. Zum anderen kommt es zu einer verminderten Interferenzneigung – das motorische Programm wird gefestigt und ist weniger stör anfällig (z. B. Borrajan et al., 2015, Robertson et al., 2005). Der Phase der Konsolidierung schließt sich die Automatisierung an, die durch eine asymptotische Lernkurve des neuen Bewegungsmusters gekennzeichnet ist. In dieser Phase kann die Bewegung auch ohne weiteres Training über längere Zeiträume hinweg problemlos abgerufen und ausgeführt werden (Doyon et al., 2009).

Am Prozess des motorischen Lernens sind verschiedene miteinander interagierende Hirnregionen beteiligt. So bilden die Basalganglien, der Thalamus, der Hippocampus, das Cerebellum und verschiedene Kortexareale, wie beispielsweise der primäre motorische Kortex (M1), der prämotorische Kortex (PMC), das supplementär-motorische Areal (SMA) und der posteriore parietale Kortex (PPC) ein Netzwerk, das für die Bewegungsausführung, sowie für das Erlernen und die Konsolidierung eines neuen Bewegungsmusters von grundlegender Bedeutung ist (z. B. Karni et al., 1995, Hirano et al., 2015, Hardwick et al., 2013, Albouy et al., 2008, Doyon et al., 2009). Eine vielfach untersuchte Form des motorischen Lernens stellt das motorische Sequenzlernen dar (Doyon, 2008). Hierfür sind in der Akquisitionsphase das kortiko-striatale, das kortiko-cerebellare und das limbische System von maßgeblicher Bedeutung (Doyon et al., 2009). Bei der Konsolidierung, dem Abrufen und der Ausführung einer gelernten Bewegungssequenz weist das kortiko-striatale System weiterhin eine erhöhte, das kor-

tiko-cerebellare System hingegen eine verminderte neuronale Aktivität auf (Lehericy et al., 2005, Floyer-Lea und Matthews, 2005, Schendan et al., 2003, Doyon und Ungerleider, 2002).

Das motorische Sequenzlernen kann in zwei Unterformen, das implizite und das explizite motorische Sequenzlernen unterteilt werden. Das explizite motorische Sequenzlernen ist durch die Akquisition einer vor dem Lernbeginn bekannten Sequenz gekennzeichnet. Im Gegensatz hierzu ist beim impliziten motorischen Sequenzlernen die zu erlernende Sequenz im Vorfeld nicht bekannt und wird im Verlauf des Trainings unbewusst gelernt (Rauch et al., 1995). Um implizites motorisches Sequenzlernen zu induzieren wird typischerweise die serielle Reaktionszeitaufgabe (engl. *Serial Reaction Time Task* (SRTT)) genutzt (Nissen und Bullemer, 1987). Als Indikator für erfolgreiches Sequenzlernen dient eine Abnahme der Reaktionszeiten in der sequentiellen Abfolge im Vergleich zu einer randomisierten Kontrollbedingung. Hinsichtlich der relevanten neuronalen Strukturen für implizites motorisches Sequenzlernen konnten Tzvi et. al (2014) zeigen, dass das kortiko-cerebellare System eine wichtige Rolle in der schnellen Lernphase spielt (Tzvi et al., 2014), während die Cerebellum-Putamen Verbindung wichtig für die langsame Lernphase ist (Tzvi et al., 2015).

1.2 Der primäre motorische Kortex (M1)

Der M1 ist Teil des Frontallappens und dort im Gyrus precentralis lokalisiert. Es schließen sich rostral das SMA und der PMC an, die insbesondere an der Initiierung, Planung und Ausführung von komplexen Bewegungen beteiligt sind (Dum und Strick, 2002). Posterior des M1 befinden sich der primäre somatosensorische Kortex (S1) und der PPC, welcher unter anderem eine kortikale Abbildung des Raumes und die Einbeziehung von visuellen Informationen für die Ausführung einer Bewegung ermöglicht, wie sie zum Beispiel beim Greifen von Objekten benötigt wird (Vingerhoets, 2014). Gut untersucht ist die Funktion des M1 für die Willkürmotorik. Ein Großteil der Pyramidenfasern entspringt hier und der M1 ist somit essentiell für die Ausführung einer willkürlichen motorischen Bewegung (Molyneaux et al., 2007, Tanaka, 2016).

Darüber hinaus spielt der M1 eine entscheidende Rolle beim motorischen Lernen (Doyon et al., 2009, Doyon, 2008). Es konnte in tierexperimentellen Studien gezeigt

werden, dass es während des motorischen Lernens zu synaptischen Veränderungen innerhalb des M1 kommt. Es wurde insbesondere eine Zunahme von horizontal verlaufenden synaptischen Verbindungen innerhalb des M1 beobachtet (Rioul-Pedotti et al., 1998). Diese Veränderungen basieren auf Langzeit-Potenzierung (LTP)-ähnlichen Prozessen (Rioul-Pedotti et al., 2000, Rioul-Pedotti et al., 1998). Zudem konnte mittels Elektronenmikroskopie demonstriert werden, dass es durch motorisches Lernen zu einer gesteigerten Synaptogenese kommt (Kleim et al., 1996). Die strukturelle Anpassungsfähigkeit des M1 zeigte sich insbesondere unter längerfristigem Training eines Bewegungsmusters. So ist das M1-Areal der linken Hand, welche beim Spielen eines Saiteninstrumentes als Griffhand fungiert, bei Personen, die ein Saiteninstrument über einen längeren Zeitraum hinweg aktiv ausüben, größer, als bei Personen die kein Saiteninstrument spielen (Elbert et al., 1995). Jedoch ist der M1 nicht als funktionell isolierte Einheit zu betrachten, sondern wie in Studien mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) oder transkranieller Magnetstimulation (TMS) gezeigt werden konnte, funktionell mit anderen Hirnarealen, wie beispielsweise dem PMC, verbunden (Tzvi et al., 2015, Tzvi et al., 2014, Boros et al., 2008).

Der M1 ist nicht nur von grundlegender Bedeutung für das motorische Lernen allgemein, sondern für das implizite motorische Sequenzlernen im Besonderen (Tzvi et al., 2015, Tzvi et al., 2014, Savic und Meier, 2016). Dies konnte zum einen in Studien durch bildgebende Verfahren wie der fMRT demonstriert werden (Tzvi et al., 2014, Tzvi et al., 2015). Zum anderen unterstützen Studien, die nicht-invasive Stimulationsmethoden verwendeten, die Relevanz des M1 für das implizite motorische Lernen, da eine Modulation der M1-Exzitabilität Einfluss auf das implizite motorische Lernverhalten haben kann (siehe Übersichtsarbeit Savic und Meier, 2016).

1.3 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Die transkranielle Gleichstromstimulation (engl. *transcranial Direct Current Stimulation* (tDCS)) ist eine Form der non-invasiven Hirnstimulation, die eine Modulation der kortikalen Exzitabilität erlaubt. Die tDCS wird mittels zweier Schwammelektroden, die auf der Schädelkalotte befestigt werden, und mit einem Gleichstromstimulator verbunden sind, appliziert. Die anodale tDCS führt zu einer gesteigerten und die kathodale tDCS zu einer herabgesetzten neuronalen Erregbarkeit im Bereich des stimulierten Are-

als (Purpura und McMurtry, 1965, Bindman et al., 1964). Diese Effekte basieren auf Veränderungen des Ruhemembranpotentials, wobei die anodale tDCS eine unterschwellige Depolarisation induziert und somit die Auslösung eines Aktionspotentials bahnt. Hingegen führt die kathodale tDCS zu einer Hyperpolarisation, was die Wahrscheinlichkeit für das Auslösen eines Aktionspotentials reduziert (Scholfield, 1990). Neben der Polarität, beeinflussen auch die Dauer und die Intensität der Stimulation deren Effekte (siehe Übersichtsarbeit Filmer et al., 2014). Ein Vorteil der tDCS ist ihre sichere Anwendbarkeit. Die Stimulation führt zu nahezu keiner Beeinträchtigung der Probanden, sofern die Sicherheitskriterien beachtet werden (Bikson et al., 2016). Die Durchführung von tDCS Studien bietet zudem die Möglichkeit zur Verblindung der Teilnehmer/innen hinsichtlich der genauen Stimulationsbedingungen.

Die tDCS erlaubt Rückschlüsse über die funktionelle Bedeutung eines Kortexareals für die Verhaltenssteuerung. Darüber hinaus sind auch die leistungsmodulierenden Effekte der tDCS auf das Verhalten von zentralem Interesse vieler Studien. So zeigten sich bei kognitiven Aufgaben, beispielsweise dem Sprachenlernen, Verhaltensvorteile unter anodaler tDCS, im Vergleich zur Schein-Stimulation (Meinzer et al., 2014). Ein weiteres Einsatzgebiet der tDCS ist die klinische Forschung und die Behandlung von neurologischen und psychischen Erkrankungen, wie z. B. Depression oder Schizophrenie (Loo et al., 2012, Hoy et al., 2014, Brunoni et al., 2014).

Die tDCS beeinflusst auch über die Dauer der Stimulation hinausgehend die Exzitabilität des stimulierten Areals. Die Nacheffekte auf die kortiko-spinale Exzitabilität von M1 sind bei einer Stimulationsdauer von neun bis elf Minuten bis zu 90 Minuten nach der Stimulation nachweisbar (Nitsche und Paulus, 2001). Die damit anhaltende veränderte Erregbarkeit der Neurone ist auf Veränderungen der synaptischen Effizienz zurückzuführen (Liebetanz et al., 2002). Im Bereich des Neokortex sind für die Initiierung von synaptischer Plastizität LTP- und Langzeit-Depression (LTD)-ähnliche Prozesse von entscheidender Bedeutung. Grundlegend für LTP- und LTD-ähnliche Prozesse im Neokortex sind die glutamatergen N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptoren (siehe Übersichtsarbeiten Shin et al., 2015, Filmer et al., 2014, Stagg und Nitsche, 2011). Die anhaltende erhöhte kortikale Erregbarkeit nach Ende der anodalen tDCS konnte durch den NMDA Rezeptorantagonisten Dextromethorphan aufgehoben werden (Nitsche et al., 2003a, Liebetanz et al., 2002). Die Applikation des NMDA Rezeptorantagonisten

D-Cycloserin führte hingegen zu einer Verlängerung des Zeitraums, über den die erhöhte Erregbarkeit nachweisbar war (Nitsche et al., 2004). Diese Daten deuten darauf hin, dass die anodale tDCS neuroplastische Prozesse induziert.

Der zugrundeliegende Mechanismus für eine NMDA-abhängige Induktion von LTP ist die postsynaptische Erhöhung der Ca^{2+} Konzentration nach Aktivierung des NMDA Rezeptors (Citri und Malenka, 2007). An der Signaltransduktion der erhöhten Ca^{2+} Konzentration und somit an der Induktion von LTP-ähnlichen Prozessen sind verschiedene Proteine beteiligt, wobei es für die Calcium/Calmodulin-abhängige Kinase II (CaM-Kinase II) die stärksten Hinweise auf einen direkten Einfluss gibt, da zum einen eine fehlerhafte CaM-Kinase II und zum anderen die Inhibition der CaM-Kinase II eine Induktion von LTP verhindert (Rongo, 2002). Die daraufhin eintretende Verstärkung der synaptischen Verbindungen ist mit synaptischer Plastizität assoziiert, für welche vor allem eine postsynaptische Hochregulation der glutamatergen exzitatorischen α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionsäure (AMPA) Rezeptoren verantwortlich gemacht wird (Derkach et al., 2007, Santos et al., 2009). Weiterhin spielen Interneurone und damit Gamma Aminobuttersäure (GABA) eine Rolle für die Induktion von LTP- und LTD-ähnlichen Prozessen (siehe Übersichtsarbeiten Filmer et al., 2014, Shin et al., 2015). Zusätzlich moduliert tDCS das GABAerge System. Die anodale tDCS geht mit einer Inhibition der GABAergen Neurotransmission einher, was zu einem herabgesetzten GABA-Tonus führt und eine Voraussetzung für LTP-ähnliche Prozesse ist (Kim et al., 2014, Stagg et al., 2009). Im Gegensatz dazu wird die Aktivität von glutamatergen Neuronen durch die kathodale Stimulation gehemmt (Stagg et al., 2009). Die tDCS besitzt zudem auch auf weitere neuromodulatorische Systeme Einfluss, wie z. B. das dopaminerge, adrenerge, serotoninerge oder das cholinerge System. Auch für die zuvor genannten Neurotransmitter/Neuromodulatoren gibt es Hinweise, dass sie in Verbindung mit den Nacheffekten der anodalen tDCS und der synaptischen Plastizität stehen (siehe Übersichtsarbeiten Medeiros et al., 2012).

Für die Neuroplastizität des M1 sind LTP-ähnliche Prozesse zumindest teilweise von der Aktivität von NMDA Rezeptoren abhängig (Citri und Malenka, 2007). Hinweise für das Vorliegen einer NMDA-abhängigen LTP Induktion im M1 lieferten tierexperimentelle Studien. Nach der Applikation des NMDA Rezeptorantagonisten 2-amino-5-phosphonovaleric Säure kam es zu einer Blockade der durch LTP vermittel-

ten horizontalen synaptischen Verstärkung (Hess et al., 1996). Zusätzlich führt eine Induktion von LTP mittels NMDA Rezeptoren zu einer Inhibition der Glykogen Kinase Synthase-3 (GSK3) Aktivität und damit zu einer Inhibition der LTD Induktion über einen Zeitraum von 60 Minuten (Peineau et al., 2007).

In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass die durch LTP-ähnliche Prozesse vermittelte funktionelle Reorganisation des M1 im Zusammenhang mit motorischem Lernen steht (Riout-Pedotti et al., 2000; Riout-Pedotti et al., 1998). Diese Arbeiten zeigen, dass eine Induktion von LTP mit einem verbesserten Lernverhalten einhergeht (Berger, 1984, Jeffery und Morris, 1993). Interessanterweise zeigen sowohl tierexperimentelle Arbeiten (Fritsch et al., 2010) als auch Untersuchungen an Menschen, dass die tDCS LTP-ähnliche Prozesse im M1 hervorrufen kann (z. B. Monte-Silva et al., 2013). Die Zusammenschau dieser Ergebnisse demonstriert, dass die tDCS über M1 in der Lage ist, Prozesse zu induzieren, die auch beim motorischen Lernen zu beobachten sind. Daher ist die Hypothese naheliegend, dass eine M1 tDCS zu einer Modulation des motorischen Lernens führen sollte.

1.4 tDCS und motorisches Lernen

Zahlreiche Studien belegen, dass mit Hilfe der tDCS das motorische Lernen moduliert werden kann (siehe Übersichtsarbeiten Ammann et al., 2016, Reis und Fritsch, 2011). Entscheidend für die Verhaltenseffekte ist die Polarität der Stimulation (anodale tDCS vs. kathodale tDCS). Im Allgemeinen geht eine anodale tDCS des M1 mit einem förderlichen Effekt auf das motorische Lernen einher (Vines et al., 2008, Reis et al., 2009, Stagg et al., 2011, Kang und Paik, 2011, Nitsche et al., 2003b). Die Effekte der kathodalen tDCS auf das motorische Lernen sind jedoch weniger eindeutig (Nitsche et al., 2003b, Stagg et al., 2011, Reis und Fritsch, 2011). Vorausgehende Studien demonstrieren einen hemmenden Effekt der kathodalen tDCS des M1 auf das motorische Lernverhalten (Reis und Fritsch, 2011, Stagg et al., 2011). Eine andere Arbeit zeigt einen Trend zu einem verbesserten motorischen Lernen unter kathodaler tDCS des M1 (Nitsche et al., 2003b). Nitsche und Mitarbeiter (2003) erklärten diesen unerwarteten Befund damit, dass die kathodale tDCS möglicherweise zu einer Reduktion des neuronalen Rauschens geführt haben könnte. Allerdings bleibt unklar, warum die tDCS selektiv Einfluss auf

das Rauschen und nicht auf die Aufgaben-relevante Aktivität haben sollte (Nitsche et al., 2003b).

Neben der Polarität nehmen weitere Parameter Einfluss auf die tDCS-induzierten Effekte, hierunter fällt beispielsweise der eingesetzte Aufgabentyp (z. B. Savic und Meier, 2016, Marquez et al., 2013). So beobachteten Marquez und Kollegen (2013), dass eine tDCS des M1 einen unterschiedlichen Einfluss auf motorisches Sequenzlernen im Vergleich zu einer visuellen isometrischen Kraftsteuerungsaufgabe (engl. *Visual Isometric Pinch Force Task* (VPFT)) hat. Bei der letztgenannten Aufgabe üben die Probanden/Probandinnen einen bestimmten Grad an Kraft auf ein Messgerät aus, welches sich zwischen Daumen und Zeigefinger befindet (Marquez et al., 2013).

Weiterhin muss bei der Interpretation der Effekte der tDCS im Hinblick auf motorisches Sequenzlernen unterschieden werden, ob in der Studie explizites oder implizites motorisches Lernen untersucht worden ist. Bezüglich des Einflusses der tDCS auf das implizite motorische Sequenzlernen, wies M1 im Vergleich zu anderen beteiligten kortikalen Strukturen die konsistentesten Effekte auf (siehe Übersichtsarbeit Savic und Meier, 2016). Es konnte gezeigt werden, dass die anodale M1 tDCS zu einer Fazilitierung der Akquisition führte, wenn diese während des Lernens appliziert wurde (Nitsche et al., 2003b, Katak et al., 2012). Allerdings zeigen andere Arbeiten keinen signifikanten Effekt (Kang und Paik, 2011, Ambrus et al., 2016).

Beim expliziten motorischen Sequenzlernen ging die Stimulation über M1 unmittelbar vor der Akquisition mit deren Hemmung – unabhängig von der Polarität – einher (Stagg et al., 2011). Wurde hingegen während des Lernens stimuliert, zeigte sich ein förderlicher Effekt der anodalen und ein hemmender Effekt der kathodalen tDCS (Stagg et al., 2011). Amadi et. al (2015) untersuchten den Effekt der anodalen M1 tDCS vor und während der Akquisition einer expliziten motorischen Sequenz. Auch diese Daten weisen auf einen hemmenden Effekt der anodalen tDCS über M1 vor der Akquisition auf das motorische Lernverhalten hin. Jedoch kam es hier interessanterweise zu keinen signifikanten Effekten, wenn während des Lernens anodal stimuliert wurde (Amadi et al., 2015).

In Zusammenschau der Daten weisen diese Studien darauf hin, dass auch der Zeitpunkt relativ zur Aufgabenausführung – in diesem Fall der Akquisition – die Effekte der tDCS

beeinflusst (Kantak et al., 2012, Nitsche et al., 2003b, Kuo et al., 2008, Stagg et al., 2011, Amadi et al., 2015). Eine systematische Variation des Zeitpunktes der tDCS, wie sie beim expliziten motorischen Sequenzlernen erfolgt ist (Amadi et al., 2015, Stagg et al., 2011) fehlt bislang für das implizite motorische Sequenzlernen.

1.5 Ziel der Arbeit

Der M1 spielt eine prominente Rolle für die Akquisition einer impliziten motorischen Sequenz (Tzvi et al., 2014, Tzvi et al., 2015). Überdies kann die tDCS des M1 motorisches Lernverhalten modulieren (z. B. Savic und Meier, 2016, Stagg et al., 2011, Giacobbe et al., 2013, Nitsche et al., 2003b, Ambrus et al., 2016, Amadi et al., 2015). Der Effekt der tDCS auf motorisches Sequenzlernen hängt zudem vom Zeitpunkt der Stimulation relativ zur Aufgabenausführung (vor vs. während) ab (Müller-Dahlhaus und Ziemann, 2015, Batsikadze et al., 2013, Marquez et al., 2013, Kuo et al., 2008, Nitsche et al., 2004). Das wurde in einer vorausgehenden Arbeit für das explizite motorische Lernen gezeigt (Amadi et al., 2015). Ein Vergleich der Ergebnisse von Studien, die den Einfluss von M1 tDCS auf das implizite motorische Sequenzlernen untersuchten, legt die Annahme nahe, dass der Zeitpunkt der Stimulation auch das implizite motorische Sequenzlernen unterschiedlich beeinflussen könnte (Ambrus et al., 2016, Kang und Paik, 2011, Kantak et al., 2012, Kuo et al., 2008, Nitsche et al., 2003b).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, den Einfluss einer vorausgehenden M1 tDCS auf das unmittelbar nachfolgende implizite motorische Sequenzlernen zu untersuchen. Aufgrund der Annahme, dass es durch tDCS zu neuroplastischen Veränderungen in M1 kommt, welche beim motorischen Lernen zu beobachten sind, sollte die anodale tDCS das nachfolgende Lernen einer impliziten motorischen Sequenz fazitätieren. Aufgrund der uneinheitlichen Befundlage lassen sich keine Hypothesen für die Effekte der kathodalen tDCS formulieren.

2. Methoden

2.1 Probanden

An der vorliegenden Studie nahmen 18 gesunde Probanden/innen teil (9 männlich, Durchschnittsalter: $23,94 \pm 0,63$ Jahre (Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts)). Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war die Rechtshändigkeit der Probanden/innen, welche vor Beginn des Experiments durch den Edinburgh Händigkeitstest (engl. *Edinburgh Handedness Inventory*) gesichert wurde (Oldfield, 1971). Ausschlusskriterien waren epileptische Anfälle in der eigenen oder Familiengeschichte, Migräne, andere neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, die Einnahme von zentralnervös wirksamen Medikamenten, Metallimplantate, insbesondere Herz- oder Hirnschrittmacher, oder eine bestehende Schwangerschaft. Eine Teilnahme an der vorliegenden Studie war nur möglich, wenn in den letzten zwei Jahren vor Teilnahme kein Musikinstrument aktiv ausgeübt wurde, um eine Vertrautheit mit sequentiellen Fingerbewegungen als möglichen Störfaktor zu reduzieren. Die Probanden/innen gaben nach der Aufklärung vor Beginn der Datenerhebung ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Die Studie wurde im Vorfeld von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt (Aktenzeichen des Ethikvotums: 3347, Amendment vom 5.11.2014). Die Studie war im Einklang mit den Richtlinien der Deklaration von Helsinki.

2.2 Studiendesign und Versuchsaufbau

Für das Experiment wurde ein, doppelblindes, Messwiederholungs-Design gewählt. Die Probanden/innen erhielten unmittelbar vor der Akquisition einer impliziten motorischen Sequenz in gegenbalancierter Reihenfolge über dem linken M1 eine anodale oder kathodale tDCS. Eine Schein-Stimulation diente als Kontrollbedingung. Der Abstand zwischen den drei experimentellen Sitzungen betrug mindestens eine Woche, um Effekte der vorausgehenden Stimulation weitgehend ausschließen zu können.

In einem ersten Schritt erfolgte die Lokalisation des Handareals des linken M1 mittels TMS. Hierfür wurde eine acht-förmige Standard Spule verwendet (MC-B70, Mag Venture, Hückelhoven, Deutschland), die an einen MagPro-Stimulator (Mag Venture, Hückelhoven, Deutschland) angeschlossen war. Es erfolgte die Induktion von motorisch

evozierten Potentialen (MEP) der rechten Hand, durch einzelne TMS Impulse oberhalb des linken M1. Die Spule wurde tangential zur Kopfhaut, sowie im 45° Winkel zur Mittellinie des Kraniums gehalten. Hierbei zeigte der Griff der Spule nach lateral, okzipital. Unter Beibehaltung dieser Ausrichtung, wurde die Spule über die Kopfhaut geführt mit gleichzeitiger Abgabe von einzelnen TMS Impulsen, bis eine motorische Antwort im Sinne einer Kontraktion des Musculus interosseus dorsalis I der rechten Hand sichtbar wurde. Anschließend wurde in diesem Bereich in 0,5 cm großen anterioren, posterioren, medialen und lateralen Schritten der Ort der maximalen motorischen Antwort detektiert. Konnte an diesem Punkt in mindestens drei von fünf aufeinander folgenden Impulsabgaben eine motorische Antwort induziert werden, wurde dieser Punkt als Handareal des linken M1 festgelegt und mit einem Stift markiert.

Die tDCS wurde mittels in isotoner Kochsalzlösung getränkter Schwammelektroden appliziert. Vor Beginn der tDCS erfolgte die Herabsetzung des Hautwiderstands durch Entfettung mittels 80-prozentigem Ethanol, sowie durch Anwendung einer abrasiven Paste (Abralyt, HiCl Abrasive Electrolyte-Gel, Easycap, Herrsching, Deutschland). Die Stimulationselektrode (3 x 3 cm²) wurde über dem Handareal des linken M1, und die Referenzelektrode (5 x 5 cm²) supraorbital rechts, mithilfe selbst-adhäsiver Bandagen (Coban, 3M Deutschland GmbH, Neuss, Germany) fixiert. Ein beispielhafter Aufbau des Experiments ist in Abbildung 1 dargestellt.



Abb. 1: Beispielhafter Aufbau des tDCS Experiments. Die Stimulationselektrode ist oberhalb des linken M1, die Ableitelektrode rechts supraorbital fixiert. Beide Elektroden sind mit einem Gleichstromstimulator verbunden.

Beide Elektroden wurden mit einem Gleichstromstimulator (DC-Stimulator Plus, Eldith, Neuroconn, Ilmenau, Germany) verbunden und die tDCS mit einer Intensität von 0,25 mA ($0,0278 \text{ mA/cm}^2$ Stromdichte unter der Stimulationselektrode und $0,01 \text{ mA/cm}^2$ unter der Referenzelektrode) über zehn Minuten appliziert. Zusätzlich erfolgte eine *fade-in* und *fade-out* Periode von jeweils zehn Sekunden. Für die Schein-Stimulation wurde für einen Zeitraum von 30 Sekunden in einer ausbalancierten Abfolge eine anodale oder kathodale tDCS appliziert, um tDCS-assoziierte Empfindungen zu induzieren und somit die Probanden/innen hinsichtlich der Stimulationsbedingungen zu verblinden. Zur Verblindung des Versuchsleiters wurde der DC-Stimulator von einer zweiten Person bedient. Die Stimulationsbedingungen wurden über die Messtermine und die Probanden/innen ausbalanciert und den Probanden/innen und dem Versuchsleiter im Anschluss an den dritten Messtermin mitgeteilt.

Zur Induktion und Messung des impliziten motorischen Lernens wurde eine Version der SRTT genutzt. Zu diesem Zweck wurden auf einer Leinwand vier horizontal angeordnete Balken präsentiert, welche jeweils einer von vier Tasten korrespondierend zu den ersten vier Fingern der rechten Hand (1-4) auf einer Tasten-Box zugeordnet waren. Die Präsentation erfolgte in einem visuellen Winkel von $12,78^\circ$. Für die Stimuluspräsentation und Datenerfassung wurde die Software E-Prime® (Psychology Software Tools Inc., Sharpsburg, USA), die auf einem Standard-PC unter Microsoft Windows installiert war, verwendet. Die am Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie gebaute Tastenbox wurde auf dem rechten Oberschenkel der Probanden/innen auf einer Unterlage platziert und mit dem PC verbunden. Während des Experiments saßen alle Probanden/innen in aufrechter Haltung in einem Untersuchungsstuhl. Die Probanden/innen wurden instruiert, beim Farbwechsel eines Balkens von dunkel- zu hellblau so schnell und akkurat wie möglich die korrespondierende Taste auf der Tasten-Box mit der rechten Hand zu drücken. Bei korrektem Knopfdruck wechselte die Farbe des Balkens nach einem Zeitintervall von 1000 ms. Der Farbwechsel erfolgte nur bei korrektem Knopfdruck. Die Sicht der Probanden/innen auf die Leinwand, sowie eine schematische Darstellung der Stimuluspräsentation ist in Abbildung 2 dargestellt.

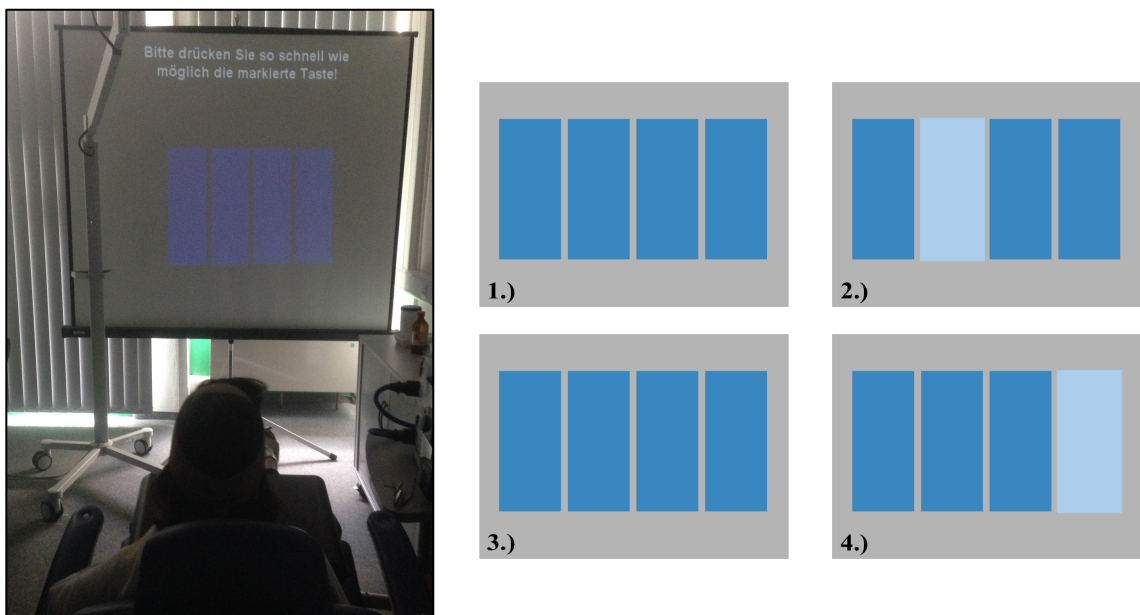


Abb. 2: *Sicht der Probanden/innen auf die Leinwand während des Experiments (links), schematische Darstellung des Ablaufs der Stimuluspräsentation (rechts).*

1.) Ausgangssituation zu Beginn des Experiments, 2.) Beispielhafter Beginn der Stimuluspräsentation, 3.) Interstimulus Intervall nach korrektem Knopfdruck, 4.) Beispielhafte zweite Stimuluspräsentation.

Der Farbwechsel erfolgte in einer festgelegten achtstelligen Sequenz (sequentielle Abfolge), welche von achtstelligen randomisierten Tastenabfolgen unterbrochen wurden. Die Probanden/innen waren nicht über das Vorliegen der Sequenz informiert. Die randomisierten Tastenabfolgen dienten als Kontrollbedingung. Die Probanden/innen wurden im Anschluss an den dritten Messtermin über das Vorliegen einer sequentiellen Tastenabfolge unterrichtet.

Nach der Aufklärung und Vorbereitung der Probanden/Probandinnen wurden zunächst die Reaktionszeiten in einer Baseline-Bedingung erhoben. Hierzu wurden jeweils zwei Wiederholungen der achtstelligen sequentiellen und der achtstelligen randomisierten Tastenabfolge durchgeführt. Die Reihenfolge der beiden Bedingungen (randomisiert vs. sequentiell) wurde über die Probanden/innen und tDCS-Bedingungen (anodal vs. kathodal vs. Schein-Stimulation) ausbalanciert. Unmittelbar im Anschluss erfolgte die zehn-minütige tDCS des linken M1. Während der Stimulation sollten die Probanden/innen ruhig sitzen bleiben und nicht sprechen. Im Anschluss an die Stimulation erfolgte die Akquisitionsphase, welche in drei Blöcke unterteilt war. Zwischen den Blö-

cken lag eine jeweils zwei-minütige Pause. Jeder Block startete mit zwei Wiederholungen der randomisierten Tastenabfolge, gefolgt von vier Wiederholungen der sequentiellen Abfolge. Der experimentelle Ablauf ist in Abbildung 3 schematisch dargestellt.

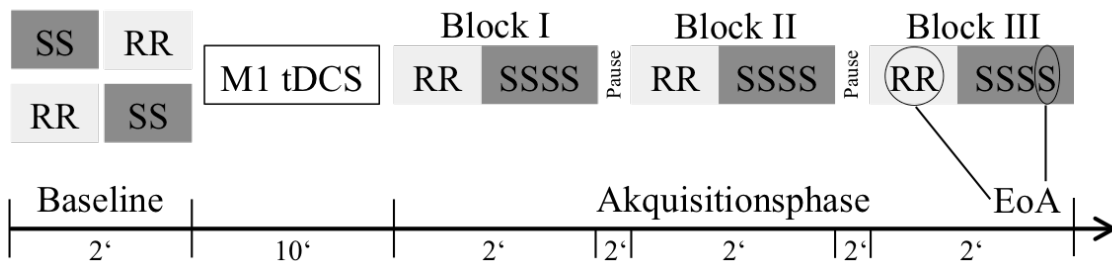


Abb. 3: Überblick über den experimentellen Ablauf. *S* repräsentiert eine achtstellige sequentielle Tastenabfolge, *R* eine achtstellige randomisierte Tastenabfolge. Die SRTT bestand aus einer Baselinemessung, gefolgt von der zehn-minütigen tDCS des linken M1, sowie der sich direkt anschließenden Akquisitionsphase. Diese bestand aus drei Blöcken, die von jeweils zwei-minütigen Pausen unterbrochen waren. Als Messzeitpunkte dienten die durchschnittlichen Reaktionszeiten während der Baseline und zum Ende der Akquisition (EoA).

Um Übertragungseffekte zu vermeiden wurden drei parallele Sequenzabfolgen genutzt (Sequenz 1: 4-2-1-3-4-3-1-2, Sequenz 2: 3-4-2-1-2-4-3-1, Sequenz 3: 3-2-1-4-3-2-4-1). Um zu überprüfen, ob die Verblindung erfolgreich war, sollten alle Probanden/innen nach jeder experimentellen Sitzung mithilfe eines Fragebogen beurteilen, ob sie eine Schein-Stimulation oder eine aktive Stimulation erhalten haben. Bei Angabe einer aktiven Stimulation mussten die Probanden/innen in einem zweiten Schritt angeben, ob die Stimulation anodal oder kathodal erfolgte. Zusätzlich sollte die Sicherheit dieser Entscheidung auf einer Skala von 1 (vollkommen unsicher) bis 10 (vollkommen sicher) beurteilt werden.

2.3 Datenanalyse

Als primäres Maß für die Güte des motorischen Lernens dienten die durchschnittlichen Reaktionszeiten, definiert als der zeitliche Abstand zwischen Beginn der Stimuluspräsentation und dem Drücken der richtigen Taste. Als die beiden zu betrachtenden Messzeitpunkte wurden für jede Stimulationsbedingung die Baseline, sowie das Ende der Akquisition (engl. *End of Acquisition* (EoA)) gewählt. Für den Messzeitpunkt Baseline

diente der Mittelwert aus den beiden achtstelligen Tastenabfolgen der randomisierten und der sequentiellen Bedingung. Für den Messzeitpunkt EoA wurden die Reaktionszeiten der randomisierten und sequentiellen Bedingung des letzten Blocks ausgewertet. Hierzu wurde für die sequentielle Bedingung der Mittelwert der letzten Sequenz gewählt. Um eine Eingewöhnungszeit für die gestellte Aufgabe zu ermöglichen, wurden die ersten drei gemessenen Reaktionszeiten nicht für die weitere Analyse berücksichtigt. Werte, die mehr als zwei Standardabweichungen vom individuellen und Gruppennittelwert des jeweiligen Zeitpunktes und der jeweiligen Bedingung abwichen, wurden als Ausreißer definiert und nicht für die weitere Analyse berücksichtigt. In den individuellen Datensätzen wurden $2,90 \% \pm 0,03 \%$ in den Gruppendatensätzen $5,56 \% \pm 1,39 \%$ der Messdaten als Ausreißer klassifiziert. Für die Gruppendatensätze wurden die Ausreißer für die weitere statistische Analyse durch den Mittelwert der jeweiligen Spalte ersetzt.

Die Daten wurden für die beiden Messzeitpunkte (Baseline vs. EoA) separat ausgewertet. Die Berechnung erfolgte mithilfe mehrfaktorieller Varianzanalysen (engl. *Analysis of Variance* (ANOVA)) mit den Innersubjektfaktoren *Stimulation* (anodal vs. kathodal vs. Schein-Stimulation) und *Bedingung* (sequentiell vs. randomisiert). Post-hoc Analysen wurden mithilfe einfaktorieller ANOVAs und gepaarten *t*-Tests für abhängige Daten durchgeführt. Zusätzlich wurden für die *t*-Tests mit Cohens *d* ein Maß für die Effektgröße angegeben. Die sequentielle Bonferroni-Korrektur wurde für multiple Vergleiche angewendet (Holm, 1979). Die statistische Analyse wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics 22 (SPSS, Chicago, IL) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Probandendaten

Die statistische Auswertung der Probandendaten ergab, dass über die Studie hinweg die Impedanz vor Beginn der Stimulation unter zehn kOhm gehalten wurde (durchschnittliche Impedanz: $8,34 \pm 0,36$ kOhm). Es zeigte sich keine signifikante Unterscheidung in Abhängigkeit von der Stimulationsbedingung ($F(2,34) = 1,829, p = ,176$). Zusätzlich zeigte die Auswertung des Fragebogens bezüglich der Stimulationsbedingungen, dass die anodale tDCS in 50 % der anodalen tDCS richtig erkannt wurde. Die durchschnittliche Sicherheit betrug $5,34 \pm 0,57$. Die kathodale tDCS wurde in 17 % der kathodalen Stimulationen richtig identifiziert. Die durchschnittliche Sicherheit betrug $1,67 \pm 0,13$. Die Schein-Stimulation wurde in 39 % der Schein-Stimulationen richtig erkannt. Die durchschnittliche Sicherheit lag bei $4,43 \pm 0,62$. Da die Angaben höchstens im Bereich der Ratewahrscheinlichkeit lagen, kann von einer erfolgreichen Verblindung ausgegangen werden.

Der Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest wurde angewendet, um die Daten hinsichtlich ihrer Normalverteilung zu überprüfen. Alle Variablen zeigten keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung (alle $p \geq ,10$).

3.2 Baseline

Für den Messzeitpunkt Baseline zeigte die ANOVA keine signifikanten Haupteffekte, sowie keine signifikanten Interaktionen (alle $p \geq ,342$). Es ist davon auszugehen, dass die Reaktionszeiten unabhängig von *Stimulation* und *Bedingung* zum Messzeitpunkt Baseline sich nicht signifikant voneinander unterscheiden. Somit ist ein gleiches Ausgangsniveau der Probanden/innen zum Beginn der Experimente anzunehmen.

3.3 Ende der Akquisition

Die Berechnung der ANOVA für den Messzeitpunkt EoA erbrachte einen signifikanten Haupteffekt des Faktors *Bedingung* ($F(1,17) = 10,649, p = ,005$), sowie des Faktors *Stimulation* ($F(2,34) = 3,869, p = ,031$). Zur weiteren Analyse des Effekts *Bedingung*,

wurde eine einfaktorielle Post-hoc ANOVA mit dem Faktor *Stimulation* separat für die sequentielle und die randomisierte Bedingungen berechnet. Die Auswertung für die randomisierte Bedingung zeigte keinen signifikanten Effekt ($F(2,34) = 1,215, p = ,309$). Dieses Ergebnis beschreibt, dass zum Messzeitpunkt EoA keine signifikante Modulation der Reaktionszeiten der randomisierten Tastenabfolgen durch die tDCS erfolgte. Eine graphische Darstellung der Messzeitpunkte Baseline und EoA für die randomisierte Bedingung zeigt Abbildung 4.

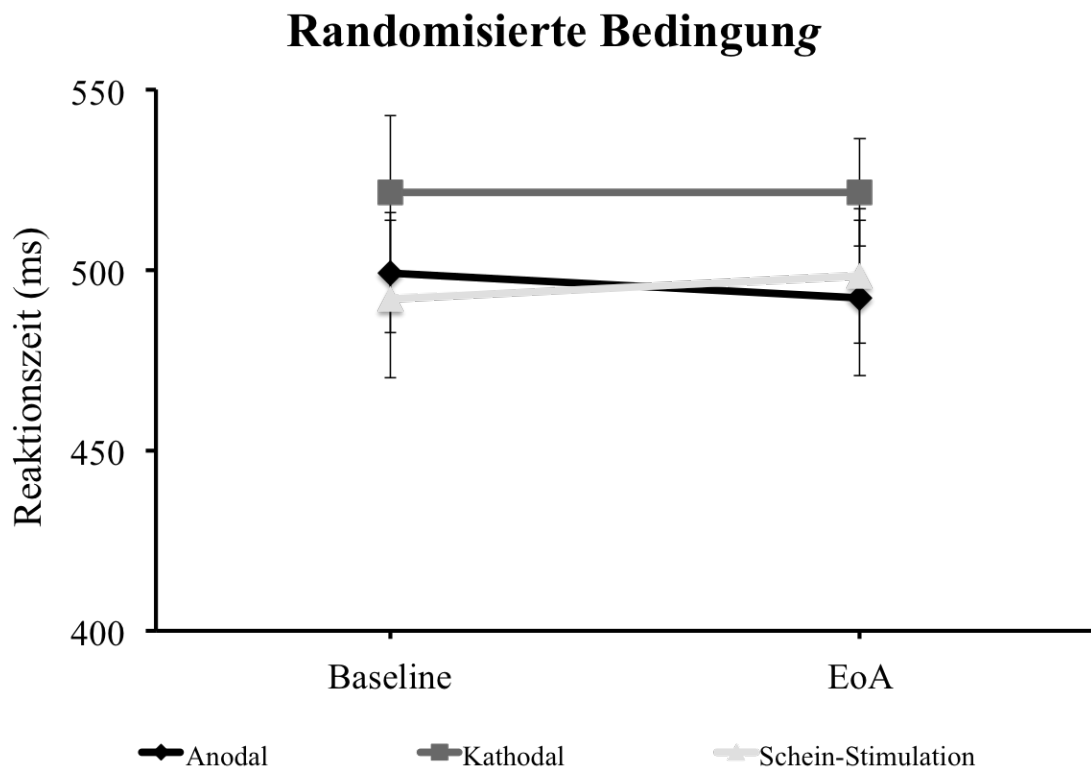


Abb. 4: Randomisierte Bedingung. Graphische Darstellung der durchschnittlichen Reaktionszeiten in Millisekunden (ms) für die randomisierte Bedingung in Abhängigkeit der Messzeitpunkte Baseline und Ende der Akquisition (EoA). Die Balken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

Hingegen ergab die ANOVA für die sequentielle Bedingung einen signifikanten Effekt des Faktors *Stimulation* ($F(2,34) = 4,877, p = ,014$). Eine graphische Darstellung der Reaktionszeiten der sequentiellen Bedingung in Abhängigkeit von den Messzeitpunkten Baseline und EoA ist in Abbildung 5 dargestellt.

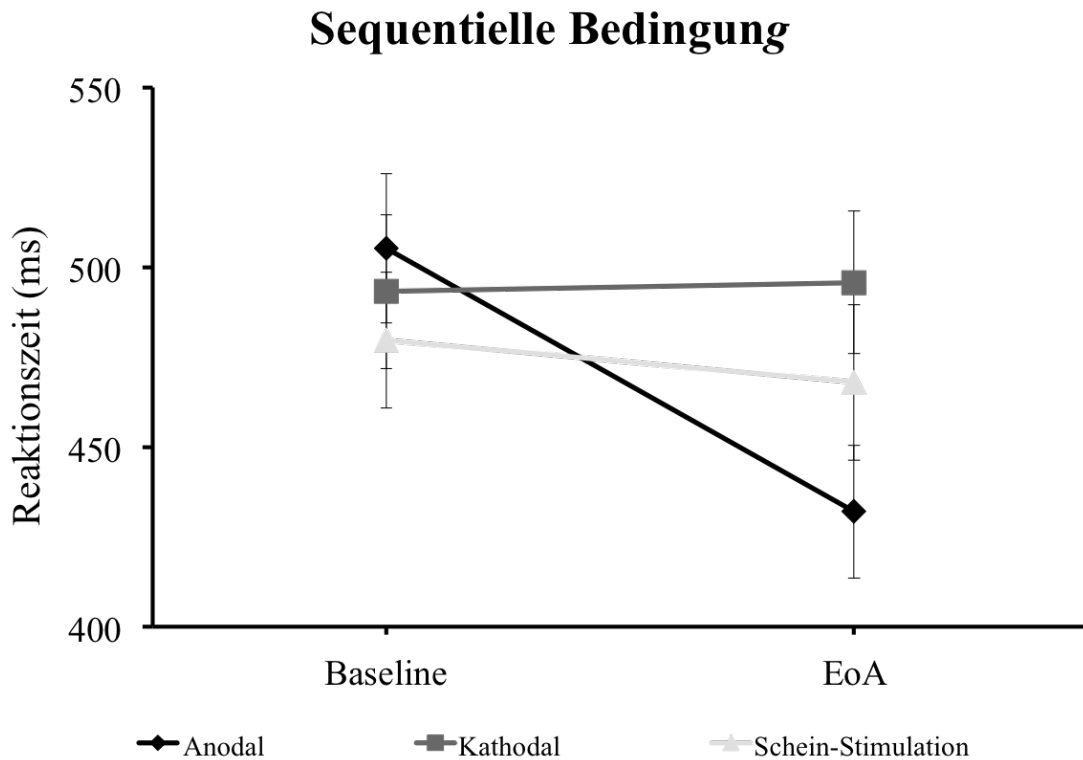


Abb. 5: Sequentielle Bedingung. Graphische Darstellung der durchschnittlichen Reaktionszeiten in Millisekunden (ms) für die sequentielle Bedingung in Abhängigkeit der Messzeitpunkte Baseline und Ende der Akquisition (EoA). Die Balken geben den Standardfehler des Mittelwertes an (* = $p \leq ,05$; (*₁₀) = $p \leq ,10$).

Um den signifikanten Effekt des Faktors *Stimulation* aufzuschlüsseln, wurden gepaarte *t*-Tests zum Vergleich zwischen den drei Stimulationsbedingungen (anodal vs. kathodal vs. Schein-Stimulation) durchgeführt. Es ließen sich signifikant schnellere Reaktionszeiten unter anodaler tDCS im Vergleich zur kathodalen tDCS beobachten (anodal: $431,97 \pm 18,45$ ms vs. kathodal: $495,79 \pm 19,80$ ms; $t(17) = 3,005$, $p = ,008$, $d = 0,79$). Der Vergleich zwischen anodaler tDCS und Schein-Stimulation demonstrierte nach sequentieller Bonferroni-Korrektur lediglich einen Trend für schnellere Reaktionszeiten unter anodaler tDCS (anodal: $431,97 \pm 18,45$ ms vs. Schein-Stimulation: $467,92 \pm 21,60$ ms; $t(17) = 2,181$, $p = ,088$, $d = 0,42$). Die Reaktionszeiten unter kathodaler tDCS unterschieden sich zum Zeitpunkt EoA nicht signifikant von den Reaktionszeiten unter Schein-Stimulation (kathodal: $495,79 \pm 19,80$ ms vs. Schein-Stimulation: $467,92 \pm 21,60$ ms; $t(17) = 1,203$, $p = ,246$, $d = 0,32$).

Um zu überprüfen, ob es im Verlauf der SRTT durch das wiederholte Training der impliziten motorischen Sequenz zu einem Lernprozess und somit zu einer signifikanten Abnahme der Reaktionszeiten zwischen den Messzeitpunkten (Baseline vs. EoA) kam, wurden gepaarte *t*-Tests durchgeführt. Nach anodaler tDCS kam es zu einer signifikanten Abnahme der Reaktionszeiten zum Zeitpunkt EoA im Vergleich zur Baseline (anodal: Baseline: $505,16 \pm 20,72$ ms vs. EoA: $431,97 \pm 18,45$ ms; $t(17) = 2,83$, $p = ,012$, $d = -0,88$). Dieses Ergebnis erlaubt die Annahme, dass nach anodaler tDCS die Probanden/innen die implizite motorische Sequenz erfolgreich erlernt haben. Hingegen zeigte sich nach kathodaler tDCS kein signifikanter Unterschied der Reaktionszeiten (kathodal: Baseline: $493,18 \pm 21,39$ ms vs. EoA: $495,79 \pm 19,80$ ms; $t(17) = -,130$, $p = ,898$, $d = 0,03$). Unerwarteterweise kam es zu keiner signifikanten Abnahme der Reaktionszeiten zwischen Baseline und EoA nach Schein-Stimulation; es zeigte sich allein eine deskriptive Abnahme der Reaktionszeiten (Schein-Stimulation Baseline: $479,70 \pm 18,86$ ms vs. EoA: $467,92 \pm 21,60$ ms; $t(17) = ,620$, $p = ,543$, $d = -0,14$).

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Effekt der tDCS des linken M1 auf das implizite motorische Sequenzlernen untersucht. Die Arbeit diente der Beantwortung der Frage, ob mithilfe der tDCS unmittelbar nachfolgendes motorisches Lernen beeinflusst werden kann. Hierzu wurde der M1 unmittelbar vor der Akquisition einer impliziten motorischen Sequenz anodal vs. kathodal vs. schein stimuliert. Nach anodaler Stimulation zeigten sich am Ende der Akquisition signifikant schnellere Reaktionszeiten im Vergleich zur kathodalen Stimulation. Der Vergleich zur Schein-Stimulation ergab einen Trend zu schnelleren Reaktionszeiten. Diese Ergebnisse weisen auf einen förderlichen Effekt der anodalen tDCS auf das implizite motorische Lernen hin. Dieser Effekt war sequenzspezifisch, da die Reaktionszeiten in der randomisierten Bedingung nicht signifikant moduliert wurden.

4.1 Exzitatorische kortikale Simulation und motorisches Lernen

Der gezeigte förderliche Effekt von anodaler M1 tDCS auf das nachfolgende motorische Sequenzlernen steht im Einklang mit Studien, welche die Effekte einer exzitabilitäts-steigernden nicht-invasiven kortikalen Stimulation auf das nachfolgende motorische Lernen untersucht haben (Teo et al., 2011, Jung und Ziemann, 2009, Giacobbe et al., 2013). Teo et al. (2011) untersuchten den Einfluss einer intermittierenden Theta-Burst-Stimulation (iTBS) des M1 auf eine nachfolgende Daumen-Abduktionsaufgabe, bei welcher die Probanden instruiert wurden, ihren Daumen so schnell wie möglich einen bestimmten Winkel im Raum einnehmen zu lassen. Die exzitatorische iTBS über M1 zeigte einen förderlichen Effekt auf das nachfolgende motorische Lernen im Vergleich zur Schein-Stimulation (Teo et al., 2011). Jung und Ziemann (2009) nutzten zur Untersuchung des motorischen Lernverhaltens eine exzitatorische gepaarte assoziative Stimulation (engl. *Paired Associative Stimulation* (PAS)), diese Methode umfasst eine elektrische Stimulation des Nervus medianus gepaart mit einer TMS des korrespondierenden Handareals des M1. Die PAS ging mit einer Fazilitierung des nachfolgenden motorischen Lernens einher, allerdings nur dann, wenn die Stimulation dem Lernen unmittelbar vorausging. Erfolgte die PAS 90 Minuten vor der Akquisition, zeigte sich ein hemmender Effekt auf das motorische Lernen (Jung und Ziemann, 2009).

Darüber hinaus konnte in einer weiteren Studie ein fazilitierender Effekt einer dem Training unmittelbar vorausgehenden anodalen tDCS auf die Aufgabenausführung bei Schlaganfallpatienten gezeigt werden (Giacobbe et al., 2013). So führte die anodale tDCS des M1 zu einer verbesserten Leistung in einer roboterunterstützten motorischen Aufgabe im Vergleich zur Schein-Stimulation, wobei die Aufgabe für die Patienten/innen darin bestand, ihre Hand eine bestimmte Position im Raum so schnell und akkurat wie möglich einnehmen zu lassen. Dieser Effekt trat nicht auf, wenn die anodale tDCS während der Aufgabenausführung erfolgte und eine nachfolgende anodale M1 tDCS wies sogar einen abträglichen Effekt auf die motorische Leistung auf (Giacobbe et al., 2013).

Zusätzlich demonstrierten vorausgehende Studien, dass die anodale tDCS auch anderer Kortexareale einen förderlichen Effekt auf die nachfolgende, mit diesem Areal assoziierte Leistung haben kann (Cerruti und Schlaug, 2009, Pirulli et al., 2013, Pope et al., 2015). Die Applikation einer anodalen tDCS über dem primären visuellen Kortex (V1) fazilitierte die nachfolgende Ausführung einer Orientierungs-Diskriminations-Aufgabe im Vergleich zu einer simultan zur Aufgabenausführung applizierten Stimulation (Pirulli et al., 2013). Die anodale tDCS über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) ging zudem mit einem Verhaltensvorteil bei einem Wort-Assoziations-Test und einer *Paced Auditory Serial Subtraction Task* (PASST) einher. Bei der PASST müssen die Probanden fortlaufend eine Zahl von der zuvor gehörten Zahl subtrahieren und benennen (Pope et al., 2015, Cerruti und Schlaug, 2009). Die Resultate der genannten Studien und das Ergebnis der vorliegenden Arbeit weisen darauf hin, dass die Erhöhung der Erregbarkeit eines kortikalen Areals durch unterschiedliche Neurostimulationsmethoden einen förderlichen Effekt auf die nachfolgende Leistung haben kann.

Bezüglich des Einflusses von tDCS auf das implizite motorische Lernen beschreiben die Daten vorausgehender Studien einen förderlichen Effekt der anodalen tDCS des M1 auf die Akquisition einer impliziten motorischen Sequenz, wenn die Stimulation während der Akquisition erfolgte (Nitsche et al., 2003b, Katak et al., 2012). Die anodale tDCS unmittelbar vor der Akquisition hatte im Gegensatz zu den Daten der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Effekt auf die Reaktionszeiten (Kuo et al., 2008). Die Daten der vorliegenden Arbeit stehen somit im Widerspruch zu den Ergebnissen von

Kuo et al. (2008). Es ist denkbar, dass methodische Unterschiede, wie z. B. die verwendete Elektrodengröße oder der Einsatz von unterschiedlich langen Sequenzen zu diesen unterschiedlichen Ergebnissen beigetragen haben (Batsikadze et al., 2013, Bastani und Jaberzadeh, 2013, Nitsche et al., 2007a, Monte-Silva et al., 2013, Gill et al., 2015, Pope et al., 2015, Lidstone et al., 2010). Kuo et al. (2008) verwendeten eine Stimulations-elektrode mit einer Größe von 35 cm^2 , wohingegen die in der vorliegenden Studie verwendete Stimulationselektrode mit einer Größe von 9 cm^2 deutlich kleiner war. Allerdings waren die Stromdichte unter der Stimulationselektrode (Kuo et al. (2008): $0,029 \text{ mA/cm}^2$ und in der vorliegenden Studie: $0,0278 \text{ mA/cm}^2$) und die Stimulationsdauer von zehn Minuten in beiden Arbeiten vergleichbar. Jedoch konnte gezeigt werden, dass eine kleinere Elektrodengröße bei gleicher Stromdichte eine höhere kortiko-spinale Erregbarkeit und eine fokālere Stimulation generieren kann (Bastani und Jaberzadeh, 2013). Bastani und Jaberzadeh (2013) vermuteten, dass eine größere Elektrode über M1 mit der Stimulation anliegender motorkortikaler Gebiete einhergeht, über die ein inhibitorischer Effekt auf M1 generiert werden könnte (Bastani und Jaberzadeh, 2013). Denkbar wäre daher, dass der von Kuo und Mitarbeitern (2008) beschriebene Effekt durch eine Ko-Stimulation angrenzender kortikaler Areale, wie dem PMC und dem PPC, entstanden sein könnte. Zudem wurde in der Studie von Kuo et al. (2008) eine zwölf-stellige Sequenz genutzt, wohingegen in der vorliegenden Arbeit eine acht-stellige Sequenz eingesetzt wurde. Dies bedingt möglicherweise einen unterschiedlichen Schwierigkeitsgrad bei der Bewältigung der beiden Aufgaben. Es konnte demonstriert werden, dass der Schwierigkeitsgrad der Aufgabe und damit die kognitive Anforderung während der tDCS einen kritischen Einfluss auf die Richtung und das Ausmaß der tDCS-bedingten Effekte haben kann (Pope et al., 2015, Gill et al., 2015). Darüber hinaus erhielten die Probanden in der Arbeit von Kuo et al. (2008) zwei Stunden vor Ausführung der motorischen Aufgabe ein Placebo-Medikament. Placebos sind in der Lage zentrale Prozesse zu beeinflussen (siehe Übersichtsarbeit Finniss et al., 2010), darunter fällt auch beispielsweise das motorische System (Lidstone et al., 2010). Ein möglicher Effekt des Placebo-Medikaments kann somit nicht ausgeschlossen werden.

Des Weiteren zeigen vorausgehende Studien, dass die anodale tDCS über M1 nachfolgendes explizites motorisches Sequenzlernen hemmt (Stagg et al., 2011, Amadi et al., 2015). Mithilfe der Positronen-Emissionstomographie (PET) (Destrebecqz et al., 2005,

Honda et al., 1998, Grafton et al., 1995, Hazeltine et al., 1997) und der fMRT (Tzvi et al., 2014) konnte gezeigt werden, dass beim impliziten und expliziten motorischen Lernen unterschiedliche neuronale Netzwerke involviert sind. Beim impliziten motorischen Sequenzlernen zeigten der M1, das Putamen und das SMA eine erhöhte neuronale Aktivität während beim expliziten motorischen Sequenzlernen vor allem der PMC, der präfrontale Kortex (PFC) und der PPC aktiviert waren (Honda et al., 1998, Destrebecqz et al., 2005, Tzvi et al., 2014, Grafton et al., 1995, Hazeltine et al., 1997). Der Beitrag des M1 für die beiden Unterformen des motorischen Lernens könnte somit unterschiedlich sein und so die Unterschiede zwischen den genannten Studienergebnissen erklären.

4.2 Molekulare Mechanismen

In der vorliegenden Studie wurde ein förderlicher Effekt der anodalen tDCS über M1 auf das unmittelbar nachfolgende implizite motorische Sequenzlernen beobachtet. Dies legt die Hypothese nahe, dass die Nacheffekte einer anodalen tDCS über M1 synergistisch mit denen für das motorische Lernen verantwortlichen neurophysiologischen Prozessen in M1 interagierten und somit zu verbessertem impliziten motorischen Lernen führte.

Da sowohl die Nacheffekte der anodalen tDCS (Liebetanz et al., 2002, Nitsche et al., 2003a, Nitsche et al., 2004), als auch die Akquisition einer neuen motorischen Fertigkeit (Riout-Pedotti et al., 2000, Riout-Pedotti et al., 1998) abhängig von der NMDA Rezeptor regulierten synaptischen Plastizität in M1 sind, sind die dem Verhaltenseffekt möglicherweise zugrundeliegenden Mechanismen zu diskutieren. Unter der Annahme, dass sowohl das motorische Lernen (Hodgson et al., 2005, Hirano et al., 2015), als auch die tDCS (Pellicciari et al., 2013, Nitsche und Paulus, 2001) die neuronale Erregbarkeit kortikaler Areale erhöhen, ist das Konzept der Metaplastizität zu betrachten. Dieses Konzept umfasst Veränderungen des synaptischen oder neuronalen Zustands, die das Ausmaß, die Richtung und die Dauer zukünftiger synaptischer Veränderungen beeinflussen und somit die neuronale Plastizität aktivitäts-abhängig regulieren (Abraham und Bear, 1996). Allgemein kann Metaplastizität als homöostatischer oder nicht-homöostatischer Effekt auftreten. Der homöostatische Effekt beschreibt, in Anlehnung an die Bienenstock-Cooper-Monroe Regel (Bienenstock et al., 1982), dass die Erhöhung der Erregbarkeit eines Areals, z. B. mithilfe der anodalen tDCS auf der Basis

einer niedrigen kortikalen Hintergrundaktivität die synaptische Stärke aktiver neuronaler Verbindungen verbessert, wohingegen die Stimulation bei einer hohen kortikalen Hintergrundaktivität den gegenteiligen Effekt zur Folge hat (Müller-Dahlhaus und Ziemann, 2015). Hierzu im Gegensatz steht der nicht-homöostatische Effekt, bei dem zwei aufeinanderfolgende kortikale Stimulationen sich synergistisch auf die neuronale Erregbarkeit auswirken, was in mehreren tDCS Studien beschrieben wurde (z. B. Monte-Silva et al., 2010, Nitsche et al., 2007b, Monte-Silva et al., 2013). In diesem Zusammenhang konnten Monte Silva et al. (2013) demonstrieren, dass eine Kombination von zwei aufeinanderfolgenden Stimulationen mittels anodaler tDCS über M1 im Abstand von drei oder 20 Minuten eine anhaltende erhöhte Erregbarkeit von M1 induziert (Monte-Silva et al., 2013). Dieses Ergebnis legt die Hypothese nahe, dass zwei aufeinanderfolgende die Erregbarkeit steigernde kortikale Stimulationen einen nicht-homöostatischen, synergistischen Effekt erzielen. Weitere Hinweise auf einen solchen synergistischen Effekt liefern tierexperimentelle Arbeiten, in denen gezeigt werden konnte, dass eine anodale tDCS des Hippocampus die nachfolgende Induktion von synaptischer Plastizität durch eine Hochfrequenzstimulation (HFS) fasziliert. Es erfolgte eine signifikante Erhöhung des exzitatorischen postsynaptischen Potentials (EPSP) über mindestens 30 Minuten, im Vergleich zur alleinigen HFS (Ranieri et al., 2012). Die Beobachtung, dass die anodale tDCS eine vermehrte Induktion von Genen zur Folge hat, welche mit synaptischer Plastizität assoziiert sind (Ranieri et al., 2012), unterstützt die Annahme, dass diese tatsächlich synaptische Plastizität fördert. Der von Ranieri et al. (2012) gezeigte Effekt trat unmittelbar nach der Stimulation auf. Daher könnten auch die in der vorliegenden Arbeit gezeigten Effekte auf neuroplastische Prozesse zurückgeführt werden. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass in der Arbeit von Ranieri und Mitarbeitern (2012) der Hippocampus untersucht wurde. Jedoch konnte in einer weiteren tierexperimentellen Studie gezeigt werden, dass die anodale tDCS des M1 eine mindestens 30 Minuten anhaltende erhöhte Erregbarkeit des stimulierten Areals induziert, wobei auch hier eine Hochregulation von mit synaptischer Plastizität assoziierten Mediatoren feststellbar war (Fritsch et al., 2010). Synaptische Plastizität des M1 ist für das motorische Lernen von zentraler Bedeutung (Riout-Pedotti et al., 2000, Riout-Pedotti et al., 1998), und so zeigte sich in nicht-homöostatischer Weise und im Einklang mit der vorliegenden Studie, dass eine vorherige nicht-invasiv induzierte erhöhte Erregbarkeit von M1 einen förderlichen Effekt auf das sich anschließende motorische Lernen haben kann (Jung und Ziemann, 2009, Teo et al., 2011).

Indes gilt es zu beachten, dass im Zusammenhang mit non-invasiver Hirnstimulation auch homöostatische Effekte beobachtet worden sind (z. B. Bocci et al., 2014, Lang et al., 2004, Siebner et al., 2004). Beispielsweise zeigte eine die Exzitabilität erhöhende 5-Hz repetitive TMS (rTMS), in Kombination mit einer vorausgehenden Schein-Stimulation keine Änderungen der Amplituden der MEPs, welche ein Maß für die kortiko-spinale Erregbarkeit sind (Peinemann et al., 2004). Hingegen führte eine erhöhte Erregbarkeit des M1 durch die anodale tDCS in Kombination mit einer nachfolgenden 5-Hz rTMS zu einer Abnahme der MEP-Amplituden als Hinweis auf eine verminderte Exzitabilität. Eine die Erregbarkeit herabsetzende kathodale tDCS in Kombination mit der nachfolgenden 5-Hz rTMS hatte eine erhöhte Erregbarkeit der Neurone zur Folge (Lang et al., 2004).

Ob sich zwei aufeinanderfolgende non-invasive kortikale Stimulationsprotokolle (z. B. tDCS gefolgt von TMS) oder eine Stimulation (z. B. TMS) und eine die Exzitabilität erhöhende nachfolgende Aufgabenausführung (z. B. motorisches Lernen) zu einem homöostatischen oder einem nicht-homöostatischen Effekt führen, ist zumindest teilweise auch von dem dazwischen liegenden Zeitintervall abhängig (Monte-Silva et al., 2013, Monte-Silva et al., 2010, Jung und Ziemann, 2009, Teo et al., 2011). Besteht kein oder nur ein kurzer zeitlicher Abstand von wenigen Minuten, ist vornehmlich ein nicht-homöostatischer Effekt zu beobachten (siehe Übersichtsarbeit Müller-Dahlhaus und Ziemann, 2015). Wird hingegen ein größeres Zeitintervall von beispielsweise 90 Minuten etabliert (Jung und Ziemann, 2009), werden homöostatische Effekte beschrieben (siehe Übersichtsarbeit Müller-Dahlhaus und Ziemann, 2015). Vor diesem Hintergrund ist die Annahme, dass in der vorliegenden Arbeit nicht-homöostatische Plastizität die Grundlage für die beobachteten Verhaltenseffekte darstellen könnte, naheliegend.

Unter Berücksichtigung der rasch einsetzenden Verhaltenseffekte der Stimulation, die in der vorliegenden Arbeit beobachtet worden sind, erscheint *short-term potentiation* (STP) ein wahrscheinlicher Mechanismus des Effekts der anodalen tDCS auf das implizite motorische Lernverhalten zu sein. STP generiert eine erhöhte Erregbarkeit der Neurone über mehrere Minuten hinweg und diese neuroplastische Veränderung ist zumindest teilweise abhängig von der Aktivität von NMDA Rezeptoren (Citri und Malenka, 2008, Malenka et al., 1988). In Anbetracht der dargestellten Beobachtungen ergibt sich die Annahme, dass die anodale tDCS des M1, NMDA-abhängige Nacheffekte generiert

und zu einer Induktion von STP im M1 führt. Die dadurch hervorgerufene Stärkung der synaptischen Verbindungen von M1 durch die in nicht-homöostatischer Weise miteinander interagierenden anodalen tDCS und der endogenen Aktivierung der M1 Neurone durch das motorische Lernen, liegen dem Verhaltenseffekt wahrscheinlich zugrunde.

4.3 Ko-Stimulation und Netzwerkeffekte

Neben lokalen Stimulationseffekten von M1 muss diskutiert werden, ob eine veränderte Exzitabilität in anderen kortikalen Arealen ursächlich für den beobachteten Verhaltenseffekt sein könnte. In diesem Zusammenhang muss die direkte Ko-Stimulation benachbarter Kortextareale, sowie mögliche Netzwerkeffekte durch die tDCS über M1 betrachtet werden, denn es konnte in tierexperimentellen Studien gezeigt werden, dass die tDCS einen Einfluss auf die Aktivität funktionell verbundener Netzwerke haben kann (siehe Übersichtsarbeit Jackson et al., 2016).

Bezüglich einer direkten Beeinflussung des motorischen Lernens durch eine Ko-Stimulation ist aufgrund ihrer anatomischen Nähe zu M1 und ihrer Relevanz für das motorische Sequenzlernen der PMC, das SMA, der PFC und der PPC zu betrachten (Hardwick et al., 2013, Doyon et al., 2009, Destrebecqz et al., 2005, Honda et al., 1998). Hierbei muss vor allem das SMA berücksichtigt werden, das in das implizite motorische Sequenzlernen involviert ist (Hazeltine et al., 1997, Grafton et al., 1995). Zudem ging in einer vorausgehenden Arbeit die anodale tDCS über dem SMA mit einem förderlichen Einfluss auf das implizite motorische Lernen im Vergleich zur Schein-Stimulation einher (Vollmann et al., 2013). Es gilt jedoch zu beachten, dass Vollmann et al. (2013) im Vergleich zur vorliegenden Studie simultan zur motorischen Aufgabe anodal stimulierten und zur Initiierung des impliziten motorischen Lernens mit der VPFT einen anderen Aufgabentyp einsetzten (Vollmann et al., 2013). Zudem zeigen bildgebende Arbeiten, dass im Vergleich zum expliziten motorischen Sequenzlernen das SMA für das implizite Sequenzlernen eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint (Honda et al., 1998).

Ebenso zeigen die Ergebnisse bildgebender Arbeiten, dass auch der PMC, der PFC und der PPC weniger relevant für das implizite motorische Sequenzlernen sind und eher eine Rolle für das explizite motorische Sequenzlernen spielen (Destrebecqz et al., 2005,

Batsikadze et al., 2013, Honda et al., 1998). Zudem scheint der PMC vor allem relevant für die Konsolidierung eines neu erlernten Bewegungsmusters zu sein, wohingegen M1 eher relevant für die Akquisition ist (Boyd und Linsdell, 2009, Hardwick et al., 2013, Muellbacher et al., 2002, Nitsche et al., 2003b, Nitsche et al., 2010). Diese Hypothese wird durch Arbeiten unterstützt, die zeigen konnten, dass polaritätsunspezifisch eine tDCS über dem PMC oder über dem PFC zu keiner Modulation des impliziten motorischen Lernverhaltens führt (Nitsche et al., 2003b). Eine weitere Arbeit unterstützt die Annahme, dass der PMC wahrscheinlich stärker in die Konsolidierung involviert sein könnte (Focke et al., 2017). Zusammenfassend kann zwar eine Ko-Stimulation benachbarter kortikaler Areale nicht komplett ausgeschlossen werden. Dennoch schwächen die zitierten Arbeiten die Annahme, dass der beobachtete Verhaltenseffekt auf eine solche Stimulation zurückgeführt werden kann. Zudem wurde in der vorliegenden Arbeit durch die Verwendung einer im Vergleich zur Referenzelektrode kleineren Stimulationselektrode die Fokalität der Stimulation erhöht (Nitsche et al., 2007a) und damit die Wahrscheinlichkeit einer Ko-Stimulation benachbarter Areale reduziert.

Neben der Möglichkeit der Ko-Stimulation, müssen auch Netzwerkeffekte durch die tDCS und die damit einhergehenden Veränderungen der Exzitabilität in Arealen diskutiert werden, die mit dem M1 funktionell verbunden sind. Mithilfe der PET konnte demonstriert werden, dass eine anodale tDCS des M1 zu einer gesteigerten neuronalen Aktivität des ventralen PMCs und des Cerebellums führte (Lang, 2005). In einer vorausgehenden Studie übte eine anodale tDCS über dem Cerebellum einen förderlichen Einfluss auf das implizite motorische Lernen im Vergleich zur Schein-Stimulation aus (Ferrucci et al., 2013). Ferrucci et al. (2013) nutzten zur Induktion von implizitem motorischem Lernen ebenfalls eine SRTT, die Stimulationsdauer war mit 20 Minuten jedoch deutlich länger. Zudem erfolgte die Ausführung der SRTT nicht unmittelbar nach der Stimulation wie in der vorliegenden Studie, sondern nach einer 35-minütigen Pause. Trotz dieser methodischen Unterschiede kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Stimulation des M1 mit einer veränderten Exzitabilität des Cerebellums einhergehen könnte und die beobachteten Verhaltenseffekte zumindest teilweise über diese cerebelläre Veränderung zu erklären ist. Allerdings untermauern vorausgehende Studien die Annahme, dass die tDCS des M1 überwiegend lokale Effekte nach sich zieht (z. B. Kwon et al., 2008, Paquette et al., 2011). Auch wenn eine Beteiligung des Cerebellums an den beobachteten Verhaltenseffekten der vorliegenden Studie nicht komplett ausge-

geschlossen werden kann, erscheint ein lokaler Stimulationseffekt des M1 als wahrscheinlicher.

4.4 Limitationen

Die Aussagekraft der Ergebnisse der vorliegenden Studie unterliegt Limitationen; hierbei muss besonders diskutiert werden, dass keine signifikante Abnahme der Reaktionszeiten und somit kein signifikanter Lerneffekt unter der Schein-Stimulation stattgefunden hat. Da es sich bei der SRTT um ein etabliertes Verfahren handelt, um implizites motorisches Lernen zu induzieren (Robertson, 2007, Nissen und Bullemer, 1987), sowie eine SRTT in vorausgehenden tDCS Studien implizites motorisches Lernen generieren konnte (z. B. Nitsche et al., 2003b, Katak et al., 2012) ist dieses Ergebnis unerwartet. Ein möglicher Erklärungsansatz für den ausbleibenden Lernerfolg unter der Schein-Stimulation könnten die verhältnismäßig wenigen Wiederholungen der sequentiellen Abfolge in der vorliegenden Studie gewesen sein. Während die Sequenz insgesamt nur 14-mal präsentiert wurde, betrug die Wiederholungsrate in der Arbeit von Nitsche et al. (2003) und Kuo et al. (2008) 60 Wiederholungen (Kuo et al., 2008, Nitsche et al., 2003b). Jedoch konnte in vorausgehenden Studien implizites motorisches Sequenzlernen mit einer vergleichbaren Anzahl von Wiederholungen der sequentiellen Abfolge wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden (z. B. Krause et al., 2016). Die Gründe für das ausbleibende motorische Lernen sind somit nicht klar. Dennoch erscheint es umso relevanter, dass die anodale Stimulation mit einer signifikanten Abnahme der Reaktionszeiten einherging und somit das Sequenzlernen in einer Stichprobe fördern konnte, die unter Nicht-Stimulationsbedingungen kein Lernen zeigte. Diese Beobachtung unterstützt die Annahme eines fazitätierenden Effekts der anodalen tDCS des M1 auf das Erlernen einer motorischen Sequenz.

Des Weiteren beschränkt sich die Auswertung der vorliegenden Arbeit auf die Akquisitionsphase. Es gibt indes Hinweise darauf, dass die anodale tDCS des M1 auch die Konsolidierung fazitätieren kann (Rroji et al., 2015, Katak et al., 2012). Die vorliegende Arbeit erlaubt hierzu jedoch keine Aussagen. Daher unterstützt die vorliegende Arbeit die Rolle für die Akquisition einer Bewegungssequenz, schließt aber die Möglichkeit eines kausalen Beitrags für die Konsolidierung nicht aus.

Eine zentrale Limitation der vorliegenden Studie ist, dass keine neurophysiologischen Maße erhoben worden sind, um die neuronale Basis der beobachteten Verhaltenseffekte genauer charakterisieren zu können. Daher kann über den potentiell zugrundeliegenden Mechanismus der anodalen tDCS auf das nachfolgende implizite motorische Sequenzlernen nur spekuliert werden.

4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorliegende Studie konnte einen förderlichen Effekt einer anodalen tDCS des M1 auf das nachfolgende implizite motorische Sequenzlernen zeigen. Die Daten unterstützen die Annahme, dass die exzitatorischen Nacheffekte der anodalen M1 tDCS synergistisch mit der lern-assoziierten endogenen Aktivierung von M1 interagieren. Aus dieser vermuteten Synergie resultierte schließlich ein Verhaltensvorteil nach anodaler M1 tDCS im Vergleich zur kathodalen M1 tDCS und ein Trend zu schnelleren Reaktionszeiten gegenüber der Schein-Stimulation. Das verbesserte implizite motorische Lernen basiert möglicherweise auf einer neuroplastischen Reorganisation und Verstärkung der synaptischen Verbindungen in M1, die mit der NMDA Rezeptor abhängigen Induktion von synaptischer Plastizität assoziiert sein könnte.

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss von anodaler M1 tDCS auf die Akquisitionsphase, die erste Phase des motorischen Lernens, untersucht. Über eine mögliche Relevanz für die sich anschließenden Phasen (Doyon et al., 2009) kann keine Aussage getroffen werden. Die Daten vorausgehender Studien weisen jedoch auf einen modulierenden Effekt der anodalen tDCS über M1 auch auf die Konsolidierung hin (Rroji et al., 2015, Katak et al., 2012). Allerdings wurde im Rahmen dieser Arbeiten die tDCS während der Akquisition appliziert. Sollte die anodale tDCS vor der Akquisition tatsächlich Neuroplastizität induziert haben, dann sollte sich diese auch in einer verbesserten Konsolidierung zeigen. Daher erscheint es sinnvoll, den Effekt der tDCS auch in späteren Phasen des impliziten motorischen Lernens zu untersuchen.

Das Ausmaß und die Richtung der tDCS Effekte sind von verschiedenen Parametern abhängig (Batsikadze et al., 2013, Müller-Dahlhaus und Ziemann, 2015, Marquez et al., 2013). Daher wäre ein wichtiges Ziel zukünftiger Studien, die Stimulationsprotokolle zu optimieren, um einerseits eine möglichst fokale Stimulation zu erreichen (Nitsche et al.,

2007a) und andererseits das förderliche Potential der tDCS auf motorisches Lernen zu maximieren. Es wäre sinnvoll, die Effekte einer konsekutiven mehrfachen Applikation der anodalen tDCS zu überprüfen, da sie im Vergleich zu einer singulären Anwendung die förderlichen Effekte der anodalen tDCS auf das motorische Lernverhalten verstärken könnte (Hashemirad et al., 2016).

Nachfolgende Studien sollten neben den Verhaltensmaßen auch neurophysiologische Maße erheben, um die Grundlagen des beschriebenen Verhaltenseffektes genauer untersuchen zu können. Zu diesem Zweck könnte die Messung von MEPs des Handareals des linken M1 mittels TMS durchgeführt werden, die als Maß für die kortiko-spinale Erregbarkeit dienen. Hierdurch könnte überprüft werden, ob es tatsächlich zu dem vermuteten synergistischen Effekt der anodalen tDCS mit der anschließenden durch motorisches Lernen induzierten endogenen Aktivierung der Neurone des M1 kam. In diesem Fall sollte sich nach anodaler tDCS eine erhöhte kortiko-spinale Erregbarkeit von M1 im Vergleich zur kathodalen tDCS und der Schein-Stimulation nachweisen lassen.

Zusätzlich könnten bildgebende Verfahren des zentralen Nervensystems weiteren Aufschluss über die zugrundeliegenden Mechanismen des beobachteten Verhaltenseffekts der tDCS geben. Diese erlauben Aufschluss über die neuronale Aktivität, die als Folge der tDCS in Abhängigkeit von der Polarität der Stimulation moduliert werden könnte. Zum anderen könnten hierüber Hinweise generiert werden, inwiefern der beobachtete Verhaltenseffekt tatsächlich spezifisch auf eine lokale Veränderung der M1-Exzitabilität oder auf Netzwerkeffekte der tDCS zurückgeführt werden kann.

5. Literaturverzeichnis

- Abraham, W. C. & Bear, M. F. 1996. Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci*, 19, 126-30.
- Albouy, G., Sterpenich, V., Balteau, E., Vandewalle, G., Desseilles, M., Dang-Vu, T., Darsaud, A., Ruby, P., Luppi, P. H., Degueldre, C., Peigneux, P., Luxen, A. & Maquet, P. 2008. Both the hippocampus and striatum are involved in consolidation of motor sequence memory. *Neuron*, 58, 261-72.
- Amadi, U., Allman, C., Johansen-Berg, H. & Stagg, C. J. 2015. The Homeostatic Interaction Between Anodal Transcranial Direct Current Stimulation and Motor Learning in Humans is Related to GABAA Activity. *Brain Stimul*, 8, 898-905.
- Ambrus, G. G., Chaieb, L., Stilling, R., Rothkegel, H., Antal, A. & Paulus, W. 2016. Monitoring transcranial direct current stimulation induced changes in cortical excitability during the serial reaction time task. *Neuroscience Letters*, 616, 98-104.
- Ammann, C., Spampinato, D. & Marquez-Ruiz, J. 2016. Modulating Motor Learning through Transcranial Direct-Current Stimulation: An Integrative View. *Front Psychol*, 7, 1981.
- Bastani, A. & Jaberzadeh, S. 2013. a-tDCS differential modulation of corticospinal excitability: the effects of electrode size. *Brain Stimul*, 6, 932-7.
- Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M. F. & Nitsche, M. A. 2013. Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *J Physiol*, 591, 1987-2000.
- Berger, T. W. 1984. Long-term potentiation of hippocampal synaptic transmission affects rate of behavioral learning. *Science*, 224, 627-30.
- Bienenstock, E. L., Cooper, L. N. & Munro, P. W. 1982. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J Neurosci*, 2, 32-48.
- Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A. L., Jiang, J., Adnan, T., Mourdoukoutas, A. P., Kronberg, G., Truong, D., Boggio, P., Brunoni, A. R., Charvet, L., Fregni, F., Fritsch, B., Gillick, B., Hamilton, R. H., Hampstead, B. M., Jankord, R., Kirton, A., Knotkova, H., Liebetanz, D., Liu, A., Loo, C., Nitsche, M. A., Reis, J., Richardson, J. D., Rotenberg, A., Turkeltaub, P. E. & Woods, A. J. 2016. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul*, 9, 641-61.
- Bindman, L. J., Lippold, O. C. J. & Redfearn, J. W. T. 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, 369-82.
- Bocci, T., Caleo, M., Tognazzi, S., Francini, N., Briscese, L., Maffei, L., Rossi, S., Priori, A. & Sartucci, F. 2014. Evidence for metaplasticity in the human visual cortex. *J Neural Transm (Vienna)*, 121, 221-31.
- 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, 1292-300.
- Borrigan, G., Urbain, C., Schmitz, R., Mary, A. & Peigneux, P. 2015. Sleep and memory consolidation: motor performance and proactive interference effects in sequence learning. *Brain Cogn*, 95, 54-61.
- 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.

- Brunoni, A. R., Boggio, P. S., De Raedt, R., Bensenor, I. M., Lotufo, P. A., Namur, V., Valiengo, L. C. & Vanderhasselt, M. A. 2014. Cognitive control therapy and transcranial direct current stimulation for depression: a randomized, double-blinded, controlled trial. *J Affect Disord*, 162, 43-9.
- Cerruti, C. & Schlaug, G. 2009. Anodal transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex enhances complex verbal associative thought. *J Cogn Neurosci*, 21, 1980-7.
- Citri, A. & Malenka, R. C. 2007. Synaptic Plasticity: Multiple Forms, Functions, and Mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33, 18-41.
- Citri, A. & Malenka, R. C. 2008. Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33, 18-41.
- Derkach, V. A., Oh, M. C., Guire, E. S. & Soderling, T. R. 2007. Regulatory mechanisms of AMPA receptors in synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci*, 8, 101-13.
- Destrebecqz, A., Peigneux, P., Laureys, S., Degueldre, C., Del Fiore, G., Aerts, J., Luxen, A., Van Der Linden, M., Cleeremans, A. & Maquet, P. 2005. The neural correlates of implicit and explicit sequence learning: Interacting networks revealed by the process dissociation procedure. *Learn Mem*, 12, 480-90.
- Doyon, J. 2008. Motor sequence learning and movement disorders. *Curr Opin Neurol*, 21, 478-83.
- Doyon, J., Bellec, P., Amsel, R., Penhune, V., Monchi, O., Carrier, J., Lehericy, S. & Benali, H. 2009. Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behavioural brain research*, 199, 61-75.
- Doyon, J. & Ungerleider, L. G. 2002. Functional anatomy of motor skill learning. *Neuropsychology of memory*, 3rd ed. New York, NY, US: Guilford Press.
- Dum, R. P. & Strick, P. L. 2002. Motor areas in the frontal lobe of the primate. *Physiology & Behavior*, 77, 677-682.
- Elbert, T., Pantev, C., Wienbruch, C., Rockstroh, B. & Taub, E. 1995. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science*, 270, 305-7.
- Ferrucci, R., Brunoni, A. R., Parazzini, M., Vergari, M., Rossi, E., Fumagalli, M., Mameli, F., Rosa, M., Giannicola, G., Zago, S. & Priori, A. 2013. Modulating human procedural learning by cerebellar transcranial direct current stimulation. *Cerebellum*, 12, 485-92.
- Filmer, H. L., Dux, P. E. & Mattingley, J. B. 2014. Applications of transcranial direct current stimulation for understanding brain function. *Trends Neurosci*, 37, 742-53.
- Finniss, D. G., Kaptchuk, T. J., Miller, F. & Benedetti, F. 2010. Placebo Effects: Biological, Clinical and Ethical Advances. *Lancet*, 375, 686-695.
- Floyer-Lea, A. & Matthews, P. M. 2005. Distinguishable brain activation networks for short- and long-term motor skill learning. *Journal of neurophysiology*, 94, 512-8.
- 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.
- Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H. M., Ji, Y., Cohen, L. G. & Lu, B. 2010. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: Potential implications for motor learning. *Neuron*, 66, 198-204.
- Giacobbe, V., Krebs, H. I., Volpe, B. T., Pascual-Leone, A., Rykman, A., Zeiarati, G., Fregni, F., Dipietro, L., Thickbroom, G. W. & Edwards, D. J. 2013. Transcranial

- direct current stimulation (tDCS) and robotic practice in chronic stroke: the dimension of timing. *NeuroRehabilitation*, 33, 49-56.
- Gill, J., Shah-Basak, P. P. & Hamilton, R. 2015. It's the thought that counts: examining the task-dependent effects of transcranial direct current stimulation on executive function. *Brain Stimul*, 8, 253-9.
- Grafton, S. T., Hazeltine, E. & Ivry, R. 1995. Functional mapping of sequence learning in normal humans. *J Cogn Neurosci*, 7, 497-510.
- 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, 283-97.
- Hashemirad, F., Zoghi, M., Fitzgerald, P. B. & Jaberzadeh, S. 2016. The effect of anodal transcranial direct current stimulation on motor sequence learning in healthy individuals: A systematic review and meta-analysis. *Brain Cogn*, 102, 1-12.
- Hazeltine, E., Grafton, S. T. & Ivry, R. 1997. Attention and stimulus characteristics determine the locus of motor-sequence encoding. A PET study. *Brain*, 120 (Pt 1), 123-40.
- Hess, G., Aizenman, C. D. & Donoghue, J. P. 1996. Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *J Neurophysiol*, 75, 1765-78.
- Hirano, M., Kubota, S., Tanabe, S., Koizume, Y. & Funase, K. 2015. Interactions Among Learning Stage, Retention, and Primary Motor Cortex Excitability in Motor Skill Learning. *Brain Stimul*, 8, 1195-204.
- Hodgson, R. A., Ji, Z., Standish, S., Boyd-Hodgson, T. E., Henderson, A. K. & Racine, R. J. 2005. Training-induced and electrically induced potentiation in the neocortex. *Neurobiol Learn Mem*, 83, 22-32.
- Holm, S. 1979. A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*, 6, 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), 2159-73.
- Hoy, K. E., Arnold, S. L., Emonson, M. R., Daskalakis, Z. J. & Fitzgerald, P. B. 2014. An investigation into the effects of tDCS dose on cognitive performance over time in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 155, 96-100.
- Jackson, M. P., Rahman, A., Lafon, B., Kronberg, G., Ling, D., Parra, L. C. & Bikson, M. 2016. Animal models of transcranial direct current stimulation: Methods and mechanisms. *Clin Neurophysiol*, 127, 3425-3454.
- Jeffery, K. J. & Morris, R. G. 1993. Cumulative long-term potentiation in the rat dentate gyrus correlates with, but does not modify, performance in the water maze. *Hippocampus*, 3, 133-40.
- Jung, P. & Ziemann, U. 2009. Homeostatic and nonhomeostatic modulation of learning in human motor cortex. *J Neurosci*, 29, 5597-604.
- 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, 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. *European Journal of Neuroscience*, 36, 2710-2715.
- Karni, A., Meyer, G., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R. & Ungerleider, L. G. 1995. Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*, 377, 155-8.

- Kim, S., Stephenson, M. C., Morris, P. G. & Jackson, S. R. 2014. tDCS-induced alterations in GABA concentration within primary motor cortex predict motor learning and motor memory: a 7 T magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroimage*, 99, 237-43.
- Kleim, J. A., Lussnig, E., Schwarz, E. R., Comery, T. A. & Greenough, W. T. 1996. Synaptogenesis and Fos expression in the motor cortex of the adult rat after motor skill learning. *J Neurosci*, 16, 4529-35.
- Krause, V., Meier, A., Dinkelbach, L. & Pollok, B. 2016. Beta Band Transcranial Alternating (tACS) and Direct Current Stimulation (tDCS) Applied After Initial Learning Facilitate Retrieval of a Motor Sequence. *Front Behav Neurosci*, 10, 4.
- Kuo, 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, 2122-8.
- Kwon, Y. H., Ko, M. H., Ahn, S. H., Kim, Y. H., Song, J. C., Lee, C. H., Chang, M. C. & Jang, S. H. 2008. Primary motor cortex activation by transcranial direct current stimulation in the human brain. *Neurosci Lett*, 435, 56-9.
- Lang, N. 2005. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? 22, 495-504.
- Lang, N., Siebner, H. R., Ernst, D., Nitsche, M. A., Paulus, W., Lemon, R. N. & Rothwell, J. C. 2004. Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects. *Biol Psychiatry*, 56, 634-9.
- Lehericy, S., Benali, H., Van De Moortele, P. F., Pelegrini-Issac, M., Waechter, T., Ugurbil, K. & Doyon, J. 2005. Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102, 12566-71.
- Lidstone, S. C., Schulzer, M., Dinelle, K., Mak, E., Sossi, V., Ruth, T. J., De La Fuente-Fernandez, R., Phillips, A. G. & Stoessl, A. J. 2010. Effects of expectation on placebo-induced dopamine release in Parkinson disease. *Arch Gen Psychiatry*, 67, 857-65.
- 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, 2238-47.
- Loo, C. K., Alonzo, A., Martin, D., Mitchell, P. B., Galvez, V. & Sachdev, P. 2012. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry*, 200, 52-9.
- Malenka, R. C., Kauer, J. A., Zucker, R. S. & Nicoll, R. A. 1988. Postsynaptic calcium is sufficient for potentiation of hippocampal synaptic transmission. *Science*, 242, 81-4.
- Marquez, C. M. S., Zhang, X., Swinnen, S. P., Meesen, R. & Wenderoth, N. 2013. Task-specific effect of transcranial direct current stimulation on motor learning. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7.
- Medeiros, L. F., De Souza, I. C., Vidor, L. P., De Souza, A., Deitos, A., Volz, M. S., Fregni, F., Caumo, W. & Torres, I. L. 2012. Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review. *Front Psychiatry*, 3, 110.
- Meinzer, M., Jahnigen, S., Copland, D. A., Darkow, R., Grittner, U., Avirame, K., Rodriguez, A. D., Lindenbergh, R. & Floel, A. 2014. Transcranial direct current stimulation over multiple days improves learning and maintenance of a novel vocabulary. *Cortex*, 50, 137-47.
- Molyneaux, B. J., Arlotta, P., Menezes, J. R. & Macklis, J. D. 2007. Neuronal subtype specification in the cerebral cortex. *Nat Rev Neurosci*, 8, 427-37.

- Monte-Silva, K., Kuo, M. F., Hesseenthaler, S., Fresnoza, S., Liebetanz, D., Paulus, W. & Nitsche, M. A. 2013. Induction of Late LTP-Like Plasticity in the Human Motor Cortex by Repeated Non-Invasive Brain Stimulation. *Brain Stimulation*, 6, 424-432.
- Monte-Silva, K., Kuo, M. F., Liebetanz, D., Paulus, W. & Nitsche, M. A. 2010. Shaping the optimal repetition interval for cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *J Neurophysiol*, 103, 1735-40.
- Muellbacher, W., Ziemann, U., Wissel, J., Dang, N., Kofler, M., Facchini, S., Boroojerdi, B., Poewe, W. & Hallett, M. 2002. Early consolidation in human primary motor cortex. *Nature*, 415, 640-4.
- Müller-Dahlhaus, F. & Ziemann, U. 2015. Metaplasticity in human cortex. *Neuroscientist*, 21, 185-202.
- Nissen, M. J. & Bullemer, P. 1987. Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. *Cognitive Psychology*, 19, 1-32.
- Nitsche, M. A., Doemkes, S., Karakose, T., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F. & Paulus, W. 2007a. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol*, 97, 3109-17.
- Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., Henning, S., Tergau, F. & Paulus, W. 2003a. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol*, 553, 293-301.
- Nitsche, M. A., Jakoubkova, M., Thirugnanasambandam, N., Schmalzfuss, L., Hullemann, S., Sonka, K., Paulus, W., Trenkwalder, C. & Happe, S. 2010. Contribution of the premotor cortex to consolidation of motor sequence learning in humans during sleep. *J Neurophysiol*, 104, 2603-14.
- 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, 1573-1578.
- Nitsche, M. A. & Paulus, W. 2001. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57, 1899-901.
- Nitsche, M. A., Roth, A., Kuo, M. F., Fischer, A. K., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F. & Paulus, W. 2007b. Timing-dependent modulation of associative plasticity by general network excitability in the human motor cortex. *J Neurosci*, 27, 3807-12.
- Nitsche, M. A., Schauenburg, A., Lang, N., Liebetanz, D., Exner, C., Paulus, W. & Tergau, F. 2003b. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci*, 15, 619-26.
- Oldfield, R. C. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.
- Paquette, C., Sidel, M., Radinska, B. A., Soucy, J. P. & Thiel, A. 2011. Bilateral transcranial direct current stimulation modulates activation-induced regional blood flow changes during voluntary movement. *J Cereb Blood Flow Metab*, 31, 2086-95.
- Peineau, S., Taghibiglou, C., Bradley, C., Wong, T. P., Liu, L., Lu, J., Lo, E., Wu, D., Saule, E., Bouschet, T., Matthews, P., Isaac, J. T., Bortolotto, Z. A., Wang, Y. T. & Collingridge, G. L. 2007. LTP inhibits LTD in the hippocampus via regulation of GSK3beta. *Neuron*, 53, 703-17.
- Peinemann, A., Reimer, B., Löer, C., Quartarone, A., Münchau, A., Conrad, B. & Roman Siebner, H. 2004. Long-lasting increase in corticospinal excitability after

- 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 115, 1519-1526.
- Pellicciari, M. C., Brignani, D. & Miniussi, C. 2013. Excitability modulation of the motor system induced by transcranial direct current stimulation: a multimodal approach. *Neuroimage*, 83, 569-80.
- Pirulli, C., Fertonani, A. & Miniussi, C. 2013. The role of timing in the induction of neuromodulation in perceptual learning by transcranial electric stimulation. *Brain Stimul*, 6, 683-9.
- Pope, P. A., Brenton, J. W. & Miall, R. C. 2015. Task-Specific Facilitation of Cognition by Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Prefrontal Cortex. *Cereb Cortex*, 25, 4551-8.
- Purpura, D. P. & Mcmurtry, J. G. 1965. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol*, 28, 166-85.
- Ranieri, F., Podda, M. V., Riccardi, E., Frisullo, G., Dileone, M., Profice, P., Pilato, F., Di Lazzaro, V. & Grassi, C. 2012. Modulation of LTP at rat hippocampal CA3-CA1 synapses by direct current stimulation. *J Neurophysiol*, 107, 1868-80.
- Rauch, S. L., Savage, C. R., Brown, H. D., Curran, T., Alpert, N. M., Kendrick, A., Fischman, A. J. & Kosslyn, S. M. 1995. A PET investigation of implicit and explicit sequence learning. *Human Brain Mapping*, 3, 271-286.
- Reis, J. & Fritsch, B. 2011. Modulation of motor performance and motor learning by transcranial direct current stimulation. *Curr Opin Neurol*, 24, 590-6.
- Reis, J., Schambra, H. M., Cohen, L. G., Buch, E. R., Fritsch, B., Zarahn, E., Celnik, P. A. & Krakauer, J. W. 2009. Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106, 1590-1595.
- Rioult-Pedotti, M. S., Friedman, D. & Donoghue, J. P. 2000. Learning-induced LTP in neocortex. *Science*, 290, 533-6.
- Rioult-Pedotti, M. S., Friedman, D., Hess, G. & Donoghue, J. P. 1998. Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. *Nat Neurosci*, 1, 230-4.
- Robertson, E. M. 2007. The serial reaction time task: implicit motor skill learning? *J Neurosci*, 27, 10073-5.
- Robertson, E. M., Press, D. Z. & Pascual-Leone, A. 2005. Off-line learning and the primary motor cortex. *J Neurosci*, 25, 6372-8.
- Rongo, C. 2002. A fresh look at the role of CaMKII in hippocampal synaptic plasticity and memory. *BioEssays*, 24, 223-233.
- Rroji, O., Van Kuyck, K., Nuttin, B. & Wenderoth, N. 2015. Anodal tDCS over the Primary Motor Cortex Facilitates Long-Term Memory Formation Reflecting Use-Dependent Plasticity. *PLoS One*, 10, e0127270.
- Santos, S. D., Carvalho, A. L., Caldeira, M. V. & Duarte, C. B. 2009. Regulation of AMPA receptors and synaptic plasticity. *Neuroscience*, 158, 105-25.
- Savic, B. & Meier, B. 2016. How Transcranial Direct Current Stimulation Can Modulate Implicit Motor Sequence Learning and Consolidation: A Brief Review. *Front Hum Neurosci*, 10, 26.
- Schendan, H. E., Searl, M. M., Melrose, R. J. & Stern, C. E. 2003. An fMRI study of the role of the medial temporal lobe in implicit and explicit sequence learning. *Neuron*, 37, 1013-25.
- Scholfield, C. N. 1990. Properties of K-currents in unmyelinated presynaptic axons of brain revealed revealed by extracellular polarisation. *Brain Res*, 507, 121-8.
- Shin, Y. I., Foerster, A. & Nitsche, M. A. 2015. Transcranial direct current stimulation (tDCS) - application in neuropsychology. *Neuropsychologia*, 69, 154-75.

- Siebner, H. R., Lang, N., Rizzo, V., Nitsche, M. A., Paulus, W., Lemon, R. N. & Rothwell, J. C. 2004. Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci*, 24, 3379-85.
- Stagg, C. J., Best, J. G., Stephenson, M. C., O'shea, J., Wylezinska, M., Kincses, Z. T., Morris, P. G., Matthews, P. M. & Johansen-Berg, H. 2009. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci*, 29, 5202-6.
- 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, 800-804.
- Stagg, C. J. & Nitsche, M. A. 2011. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist*, 17, 37-53.
- Tanaka, H. 2016. Modeling the motor cortex: Optimality, recurrent neural networks, and spatial dynamics. *Neurosci Res*, 104, 64-71.
- Teo, J. T., Swayne, O. B., Cheeran, B., Greenwood, R. J. & Rothwell, J. C. 2011. Human theta burst stimulation enhances subsequent motor learning and increases performance variability. *Cereb Cortex*, 21, 1627-38.
- Tzvi, E., Munte, T. F. & Kramer, U. M. 2014. Delineating the cortico-striatal-cerebellar network in implicit motor sequence learning. *Neuroimage*, 94, 222-30.
- Tzvi, E., Stoldt, A., Witt, K. & Krämer, U. M. 2015. Striatal-cerebellar networks mediate consolidation in a motor sequence learning task: An fMRI study using dynamic causal modelling. *NeuroImage*, 122, 52-64.
- Vines, B. W., Nair, D. & Schlaug, G. 2008. Modulating activity in the motor cortex affects performance for the two hands differently depending upon which hemisphere is stimulated. *Eur J Neurosci*, 28, 1667-73.
- Vingerhoets, G. 2014. Contribution of the posterior parietal cortex in reaching, grasping, and using objects and tools. *Front Psychol*, 5, 151.
- Vollmann, H., Conde, V., Sewerin, S., Taubert, M., Sehm, B., Witte, O. W., Villringer, A. & Ragert, P. 2013. Anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) over supplementary motor area (SMA) but not pre-SMA promotes short-term visuomotor learning. *Brain Stimulation*, 6, 101-107.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen Dank ausdrücken an alle Personen, die diese Arbeit möglich machten und begleiteten.

Zunächst möchte ich mich bei dem gesamten Team des Instituts für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie bedanken, zum einen für das freundliche und hilfsbereite Miteinander während der Promotion, zum anderen für die ausgezeichnete Lehre im Studium, die mir positiv im Gedächtnis blieb und mich zu einer Bewerbung als Doktorand an dem Institut motivierte.

Im Speziellen geht mein Dank an die Arbeitsgemeinschaft rund um Fr. Prof. Bettina Pollok, Fr. Dr. Ariane Keitel und Fr. Dr. Vanessa Krause. Durch ihr unermüdliches Engagement und großartige Unterstützung gelang es ihnen nicht nur die Promotion zu einem erfolgreichen Abschluss zu führen, sondern auch die Promotion zu einer sehr angenehmen und wertvollen Zeit für mich zu machen.

Ein großer Dank gilt Fr. Dr. Ariane Keitel für ihre umfassende Betreuung und ihr stets offenes Ohr für meine Fragen während der Vorbereitung und Durchführung der Experimente, den Auswertungen der Daten, der Vorbereitung von Vorträgen und der Bearbeitung der Niederschrift. Durch ihre hervorragende Betreuung und das großartige kommunikative Miteinander fühlte ich mich immer als Teil des Teams und verlor auch in zeitintensiven und schwierigen Phasen nie den Spaß an dem Projekt. Dank ihrer außergewöhnlichen Betreuung erlangte ich Kenntnisse und Fertigkeiten, welche mich auch über die Promotion hinaus voranbringen werden.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Fr. Prof. Bettina Pollok. Sie gab mir das Vertrauen, eine Promotion in ihrem Team zu beginnen, wofür ich mich in diesem Rahmen noch einmal herzlichst bedanken möchte. Durch ihre exzellente Fachexpertise und ihre eindrucksvolle soziale Kompetenz ermöglichte sie mir einen perfekten Einstieg in das wissenschaftliche Arbeiten und vermochte mich fortwährend für die Forschung zu begeistern. Herausheben möchte ich auch ihre Übernahme meiner Betreuung, was keine Selbstverständlichkeit ist und besonderer Anerkennung verdient.

Des Weiteren gebührt allen Freunden, Kommilitonen und meiner Familie Dank, die mich während der Promotion unterstützt und beraten haben, hervorzuheben sind hier auch alle Probanden/innen, welche an dem Experiment teilgenommen haben und so erst diese Promotion ermöglichten.