

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

**Die Bedeutung des posterioren parietalen Kortex
für implizites motorisches Lernen: Effekte der transkraniellen
Gleichstromstimulation vor dem Lernen**

Dissertation

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

vorgelegt von
Maike Foerster
2019

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

Gez.:

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

Erstgutachterin: Prof. Dr. phil. Bettina Pollok

Zweitgutachter: PD Dr. med. Marius Ringelstein

Zusammenfassung

Implizites motorisches Lernen ist relevant für zahlreiche Alltagsaktivitäten und beinhaltet die zeitlich und räumlich präzise Vorhersage von Stimuli, die für die Ausführung einer Bewegung relevant sind. Der linke posteriore parietale Kortex (engl. *posterior parietal cortex*; PPC) wurde mit einer solchen antizipatorischen Bewegungssteuerung in Verbindung gebracht. Neurobildgebende Arbeiten unterstützen die Annahme, dass der PPC relevant für das Erlernen einer Bewegungssequenz sein könnte. Allerdings wurde die Frage nach dem kausalen Beitrag des PPC für diese Form des Lernens bisher nicht untersucht. Das Erlernen einer Bewegungssequenz kann experimentell mithilfe der seriellen Reaktionszeitaufgabe (engl. *serial reaction time task*; SRTT) induziert und gemessen werden. Der Lernerfolg wird hierbei als Reaktionszeit-Beschleunigung im Verlauf der wiederholten Ausführung einer Sequenz gemessen. Typischerweise ist beim impliziten im Gegensatz zum expliziten Lernen den Probanden/-innen die Tatsache, dass gelernt worden ist, nicht bewusst. Die transkranielle Gleichstromstimulation (engl. *transcranial direct current stimulation*; tDCS) ist eine Hirnstimulationsmethode, die über die Applikation eines schwachen elektrischen Stroms an der Kopfoberfläche die Möglichkeit bietet, die neuronale Exzitabilität non-invasiv zu modulieren. Die anodale tDCS geht mit einer Zunahme, die kathodale mit einer Abnahme der Exzitabilität einher. In der vorliegenden Arbeit wurde der Effekt der tDCS (anodale vs. kathodale vs. Schein-tDCS) über dem linken PPC bei 18 gesunden Probanden/-innen (10 Frauen; Alter 22 bis 52 Jahre) auf das implizite Lernen einer motorischen Sequenz im Vergleich zu einer einfachen Reaktionszeitaufgabe mit der rechten Hand untersucht. Neben der Abnahme der Reaktionszeiten als Maß für motorisches Lernen wurde die Interferenzneigung unmittelbar nach dem Erlernen der Sequenz und nach einer Pause von 30 Minuten als Maß der Stabilisierung der gelernten Sequenz untersucht. Die tDCS wurde über 10 Minuten mit einer Stromstärke von 250 μA unmittelbar vor dem Erlernen der Sequenz appliziert. Die Analyse der Daten nach der Schein-Stimulation zeigte, dass implizites Lernen lediglich in einer Subgruppe von 10 Probanden/-innen zu beobachten war. Die weitere Analyse beschränkte sich daher auf diese Gruppe. Es zeigte sich kein signifikanter Effekt der tDCS auf die Akquisition. Demgegenüber ging die anodale tDCS mit einer verminderten Interferenzneigung 30 Minuten nach dem Erlernen der Sequenz gegenüber der Schein-Stimulation einher. Diese Ergebnisse weisen auf die spezifische Relevanz des PPC für die Konsolidierung einer Bewegungssequenz hin, während er für deren Akquisition eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint.

Abstract

Implicit motor learning is relevant to numerous activities of daily living and involves the temporally and spatially precise prediction of stimuli being relevant for the execution of the required movement. The left posterior parietal cortex (PPC) has been related to such anticipatory motor control and brain imaging studies suggested the involvement of the PPC in motor sequence learning. However, its causal contribution to implicit motor sequence learning is still poorly understood. A well-established paradigm to investigate implicit motor sequence learning is the serial reaction time task (SRTT). Motor sequence learning is indicated by reaction time gain as training on the SRTT proceeds. In contrast to explicit learning, during implicit learning the participants are not aware of the fact that learning took place. Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive brain stimulation technique that allows the modulation of cortical excitability by a weak electrical current applied to the skull. Anodal tDCS has been shown to enhance cortical excitability while cathodal tDCS yields its reduction. The present study aims at investigating the effects of tDCS (anodal vs. cathodal vs. sham tDCS) applied over the left PPC on implicit motor sequence learning of the right hand in 18 healthy volunteers (10 woman, aged between 22 years and 52 years). TDCS was applied for 10 minutes with an intensity of 250 μ A immediately prior to SRTT training. Reaction times were assessed prior to, at the end of training on the SRTT and after a 30 minutes lasting rest period. Stabilization of the learned motor sequence was determined by susceptibility of reaction times to an interfering random pattern which additionally served as control condition allowing an estimation of unspecific reaction time gain independent of sequence learning. The analysis of reaction times following sham stimulation revealed significant sequence learning in a subgroup of 10 participants, solely. Subsequent analysis was limited to this subgroup. As compared to sham stimulation, anodal tDCS led to reduced susceptibility to interference 30 minutes after training. No significant effect on the acquisition of the motor sequence was found. Cathodal tDCS did not result in any significant effect neither on the acquisition nor on susceptibility to interference. The present findings support the causal involvement of the PPC in consolidation of a motor sequence, while no evidence was found for a relevant contribution to its acquisition.

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Varianzanalyse (engl.: <i>Analysis of Variance</i>)
CaMKII	Calcium/Calmodulin Kinase II
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DMO	Dextromethorphan
EEG	Elektroenzephalographie
EHI	Edinburgh Händigkeit Inventar
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	γ -Aminobuttersäure (engl. <i>gamma-Aminobutyric acid</i>)
LTD	Langzeitdepression
LTP	Langzeitpotenzierung
M1	primärer motorischer Kortex
MEG	Magnetenzephalographie
MEP	motorisch evozierte Potentiale
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PAS	assoziative Paarstimulation (engl. <i>paired associative stimulation</i>)
PET	Positronen Emissions Tomographie
PMC	prämotorischer Kortex (engl. <i>premotor cortex</i>)
PPC	posteriorer parietaler Kortex (engl. <i>posterior parietal cortex</i>)
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
S1	primärer somatosensorischer Kortex
SMA	supplementäres motorisches Areal
SRTT	serielle Reaktionszeitaufgabe (engl. <i>serial reaction time task</i>)
T1	Zeitpunkt 1: <i>Baseline</i> -Messung
T2	Zeitpunkt 2: Ende der Akquisition (engl. <i>End of Acquisition</i>)
T3	Zeitpunkt 3: frühe Interferenzneigung
T4	Zeitpunkt 4: verzögerte Interferenzneigung
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation (engl. <i>transcranial direct current stimulation</i>)
TMS	transkranielle Magnetstimulation

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Grundlagen motorischen Lernens	1
1.2	Non-invasive Stimulationsverfahren.....	3
1.2.1	Mechanismen der tDCS	4
1.2.2	Effekte der tDCS auf motorisches Lernen.....	5
1.3	Funktionelle Bedeutung des PPC.....	8
2	Herleitung der Fragestellung	13
3	Material und Methoden	15
3.1	Probanden/-innen	15
3.2	Motorisches Sequenzlernen	15
3.3	Lokalisation des PPC	17
3.4	Transkranielle Gleichstromstimulation.....	17
3.5	Studiendesign und Ablauf.....	18
3.6	Statistische Auswertung	20
4	Ergebnisse.....	22
4.1	Analyse der Fragebogendaten	22
4.2	Reaktionszeiten – Gesamtgruppe.....	22
4.3	Gruppe der <i>Lerner</i>	27
4.3.1	Effekte von Messzeitpunkt und Kondition	27
4.3.2	Effekte der Stimulation	30
5	Diskussion	32
5.1	Effekte der tDCS auf die Akquisition	32
5.2	Effekte der tDCS auf die Konsolidierung	34
5.3	Limitationen	40
5.4	Schlussfolgerungen	41
5.5	Ausblick	42
6	Literaturverzeichnis.....	44
7	Anhang	56
7.1	Teilnehmerinformationen.....	56
7.2	Einverständniserklärung.....	59
7.3	Edinburgh Händigkeit Inventar.....	61
7.4	Stimulationsfragebogen.....	62

1 Einleitung

1.1 Grundlagen motorischen Lernens

Nach Squire (1992) lassen sich explizites und implizites Lernen unterscheiden. Dabei entspricht explizites Lernen einem bewussten Vorgang, während alle anderen unbewussten Formen des Lernens – z. B. von motorischen oder perzeptuellen Fähigkeiten – als implizit subsumiert werden (Squire, 1992). Inwieweit implizites und explizites Lernen auf getrennten neuralen Korrelaten basieren, ist nach wie vor unklar (Robertson & Cohen, 2006; Squire, 1992). Ebenfalls wird diskutiert, ob explizites Lernen prinzipiell mit einem parallelen impliziten Lernen einhergeht (Willingham, 1998, 1999).

Motorisches Lernen kann in mindestens zwei Phasen unterteilt werden: die Akquisition und die sich daran anschließende Konsolidierung. Kennzeichnend für die Akquisition ist ein rascher Leistungszuwachs (Doyon et al., 2009; Reber, 1992). Die Akquisition kann explizit oder implizit erfolgen (Reber, 1992). Unter dem Begriff Konsolidierung können zwei unterschiedliche Maße subsumiert werden: das *Off-line Improvement* und die Stabilisierung (Robertson, Pascual-Leone, & Miall, 2004).

Unter *Off-line Improvement* versteht man eine weitere Verbesserung der neu erlernten motorischen Fertigkeit ohne weiteres Training. Dieses Phänomen wird nach Trainingspausen beobachtet (Robertson, Pascual-Leone, & Miall, 2004). Für explizites motorisches Sequenzlernen konnte gezeigt werden, dass Schlaf *Off-line Improvement* fördert (Fischer, Hallschmid, Elsner, & Born, 2002; Robertson, Pascual-Leone, & Press, 2004; Walker, Brakefield, Morgan, Hobson, & Stickgold, 2002). Während beim impliziten Sequenzlernen Schlaf keine Rolle zu spielen scheint, ist das Zeitintervall zwischen Akquisition und Abruf der neu gelernten Fertigkeit von zentraler Bedeutung (Robertson, Pascual-Leone, & Press, 2004): Während nach einem Zeitintervall von einer Stunde kein *Off-line Improvement* nachweisbar war, zeigte sich nach vier Stunden eine Leistungsverbesserung (Press, Casement, Pascual-Leone, & Robertson, 2005). Eine Magnetenzephalographie (MEG)-Studie, in der wie bei Robertson et al. (2004) und Press et al. (2005) die serielle Reaktionszeitaufgabe (engl. *serial reaction time task*; SRTT) als Paradigma zur Untersuchung impliziten motorischen Lernens angewandt wurde, lieferte Hinweise auf eine frühe Konsolidierung bereits nach einem 10-minütigen Zeitintervall (Pollok, Latz, Krause, Butz, & Schnitzler, 2014).

Als Stabilisierung wird eine auf die Akquisition folgende verminderte Interferenzneigung des neu erlernten Bewegungsmusters bezeichnet (Robertson, Pascual-Leone, & Miall, 2004). Als Maß für die Güte der Stabilisierung dient die Störanfälligkeit des neu erlernten Bewegungsmusters durch eine ähnliche motorische Aufgabe (Goedert & Willingham, 2002). Insgesamt ist die Studienlage bislang kontrovers hinsichtlich der Frage, ob beim *impliziten* motorischen Sequenzlernen eine Stabilisierung als Teil der Konsolidierung auf die Akquisition folgt (Doyon, 2008; Doyon et al., 2009; Walker, Brakefield, Hobson, & Stickgold, 2003) oder aber diese nur bei *explizitem* Lernen beobachtbar ist (Goedert & Willingham, 2002).

Die SRTT ist eine etablierte Aufgabe zur Untersuchung des motorischen Lernens (Nissen & Bullemer, 1987). Die Aufgabe besteht darin, auf visuell präsentierte Stimuli so schnell wie möglich die jeweils korrespondierenden Tasten einer Tastenbox zu drücken. Dabei wird eine festgelegte Abfolge von Stimuli (Sequenz) im Wechsel mit randomisierten Abfolgen dargeboten. Durch die wiederholte Darbietung der Sequenz kommt es zu beschleunigten Reaktionszeiten als Ausdruck des motorischen Lernens. Typischerweise erfolgt das Lernen implizit. Da die Reaktionszeiten bei Darbietung randomisierter Stimuli (Kontrollbedingung) in der Regel geringfügig abnehmen, handelt es sich nicht um eine generelle Beschleunigung der Reaktionszeiten, sondern um eine spezifische durch das Lernen hervorgerufene Verhaltensänderung.

Unter Verwendung bildgebender Verfahren wie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) sowie Methoden der Neuromodulation wie der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) konnte ein komplexes kortiko-subkortikales Netzwerk identifiziert werden, das mit motorischem Lernen assoziiert ist. Kortikale Strukturen, die in den Prozess des impliziten motorischen Lernens involviert sind, umfassen den primären motorischen Kortex (M1) (Doyon et al., 2009; Grafton, Hazeltine, & Ivry, 1998; Hazeltine, 1997; Pascual-Leone, Grafman, & Hallett, 1994; Seidler et al., 2002; Seidler et al., 2005), das supplementäre motorische Areal (SMA) (Doyon et al., 2009; Doyon, Owen, Petrides, Sziklas, & Evans, 1996; Grafton et al., 1998; Grafton, Hazeltine, & Ivry, 1995; Hazeltine, 1997; Seidler et al., 2005), den prämotorischen Kortex (engl. *premotor cortex*; PMC) (Doyon et al., 1996; Doyon et al., 2009; Rauch et al., 1995; Seidler et al., 2002), den präfrontalen Kortex (engl. *prefrontal cortex*; PFC) (Grafton et al., 1995; Seidler et al., 2002; Seidler et al., 2005; Willingham, Salidis, & Gabrieli, 2002), den primären somatosensorischen Kortex (S1) (Doyon et al., 1996;

Doyon et al., 2009; Grafton et al., 1995; Grafton et al., 1998; Hazeltine, 1997; Honda, 1998) und den posterioren parietalen Kortex (PPC) (Doyon et al., 1996; Grafton et al., 1995; Grafton et al., 1998; Hazeltine, 1997; Seidler et al., 2005; Willingham et al., 2002). Auf subkortikaler Ebene sind die Basalganglien (Doyon et al., 2009; Grafton et al., 1995; Hazeltine, 1997; Rauch et al., 1995; Seidler et al., 2005; Willingham et al., 2002), der Thalamus (Doyon et al., 1996; Doyon et al., 2009; Grafton et al., 1998; Hazeltine, 1997; Rauch et al., 1995; Seidler et al., 2002) und das Zerebellum (Doyon et al., 1996; Doyon et al., 2009; Hazeltine, 1997) involviert.

1.2 Non-invasive Stimulationsverfahren

Die transkranielle Gleichstromstimulation (engl. *transcranial direct current stimulation*; tDCS) bietet die Möglichkeit, die neuronale Exzitabilität eines stimulierten Kortex-Areals non-invasiv zu modulieren. Die anodale M1-tDCS geht mit einer Zunahme, die kathodale mit einer Abnahme der Exzitabilität einher (Liebetanz, 2002; Nitsche & Paulus, 2000, 2001). Als Maß für die Exzitabilität wurde in diesen Arbeiten die Amplitude motorisch evozierter Potentiale (MEP) bestimmt. Während die anodale tDCS eine Zunahme der MEP-Amplitude bewirkt, führt die kathodale tDCS zu deren Verminderung. Neben diesen Effekten, die während der Stimulation zu beobachten sind, können neuroplastisch-vermittelte Nacheffekte über die Stimulationsdauer hinausgehend beobachtet werden (Nitsche, Liebetanz, Antal et al., 2003). Beispielsweise konnten nach M1-tDCS Exzitabilität-Änderungen registriert werden, die bei einer Stimulationsdauer von 9 bis 13 min für eine Zeitspanne von 30 bis 90 min anhielten (Gartside, 1968; Nitsche & Paulus, 2001).

Die TMS ermöglicht, neuronale Exzitabilität durch transkranielle Applikation eines Magnetfelds zu modulieren. Neurophysiologische Grundlage der TMS-vermittelten Effekte auf die neuronale Exzitabilität ist die Induktion elektrischer Ströme im Kortex (Pascual-Leone, 2000). Die TMS kann bei Applikation repetitiver Magnetpulse (rTMS) in Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz sowohl einen inhibierenden als auch einen fazilitierenden Effekt auf die neuronale Exzitabilität haben (Pascual-Leone et al., 1998). Während die Stimulation mit niedrigen Frequenzen (i.e. 1 Hz) mit einer Abnahme der Exzitabilität einhergeht (Krause et al., 2012), führt die Stimulation mit höheren Frequenzen (> 5 Hz) zu deren Zunahme und implizites motorisches Lernen kann beispielsweise durch 10 Hz rTMS über M1 fazilitiert werden (Walsh & Rushworth, 1999). Die 1 Hz rTMS kann man sich hingegen als Induktion

einer virtuellen Läsion vorstellen, die komplett reversibel ist (Walsh & Rushworth, 1999).

1.2.1 Mechanismen der tDCS

Prinzipiell lassen sich die Effekte, die *während* der tDCS auftreten, von solchen, die als Grundlage für Langzeit- bzw. Nacheffekte der tDCS verstanden werden, unterscheiden. Einblicke bezüglich der Mechanismen, die den Effekten *während* der tDCS zugrunde liegen, konnten mit Hilfe tierexperimenteller Untersuchungen gewonnen werden, bei denen eine invasive Messung von Potentialdifferenzen vorgenommen wurde (Bindman, Lippold, & Redfearn, 1964; Purpura & McMurtry, 1965). Diese Arbeiten zeigen, dass es bei einer anodalen Stimulation zu Potentialverschiebungen mit negativeren Potentialen an der Kortexoberfläche kommt, die auf einer Akkumulation der Elektronen in den oberflächlichen Hirnschichten beruhen. In den tiefergelegenen Pyramidenzellen ist unter anodaler Stimulation eine unterschwellige Depolarisation von neuronalen Membranen nachweisbar, was als Ursache für eine gesteigerte Exzitabilität in den tieferen Schichten angenommen wird. Bei der kathodalen Stimulation kommt es dagegen zur Hyperpolarisation der entsprechenden neuronalen Membranen der tiefergelegenen Pyramidenzellen und somit zu einer Reduktion der Exzitabilität (Bindman et al., 1964; Purpura & McMurtry, 1965).

Für die Nacheffekte der tDCS scheint nicht die direkte Modulation des Membranpotentials entscheidend zu sein (Gartside, 1968), sondern vielmehr die Induktion neuroplastischer Prozesse (Gartside, 1968; Liebetanz, 2002; Nitsche et al., 2004; Rango et al., 2008). Es konnte gezeigt werden, dass die tDCS einen Einfluss auf glutamaterge N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA-Rezeptoren) hat (Liebetanz, 2002; Nitsche et al., 2004). Durch die Gabe eines NMDA-Rezeptor-Antagonisten (Dextromethorphan; DMO) wird die Modulation der Exzitabilität durch anodale sowie kathodale tDCS vollständig aufgehoben (Liebetanz, 2002; Nitsche, Fricke et al., 2003). Der partielle NMDA-Rezeptor-Agonist D-Cycloserin bewirkt zudem eine prolongierende Wirkung der Effekte der anodalen tDCS (Nitsche et al., 2004). Daneben führt anodale tDCS zu einer lokalen Zunahme und kathodale tDCS zu einer lokalen Abnahme der Konzentration des Neurotransmitters Glutamat im Kortexareal unter der Stimulationselektrode, der physiologisch als agonistischer Ligand der NMDA-Rezeptoren fungiert (Clark, Coffman, Trumbo, & Gasparovic, 2011; Hunter et al., 2015; Stagg et al., 2009). NMDA-Rezeptoren spielen eine Schlüsselrolle bei der

Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD) (Malenka, 1999), die als physiologische Korrelate von Lernprozessen auf zellulärer Ebene zu verstehen und experimentell auch als Korrelate motorischen Lernens nachweisbar sind (Rioult-Pedotti, 2000). Studien am Hippocampus liefern Hinweise auf den zeitlichen Verlauf der LTP nach bipolarer tetanischer Stimulation (Malinow, Madison, & Tsien, 1988; Roberson, English, & Sweatt, 1996). Es kann eine initiale, frühe und späte LTP unterschieden werden, wobei die initiale LTP im Hippocampus etwa 30 Minuten post-tetanisch abgeschlossen ist (Roberson et al., 1996).

Neben dem NMDA-Rezeptor-System und assoziierten Signaltransduktoren ist das γ -Aminobuttersäure-System (engl. *gamma-Aminobutyric acid*; GABA) für die Nacheffekte der tDCS entscheidend. Das GABA-Rezeptor-System nimmt modulierend Einfluss auf den Mechanismus der LTP (Komaki et al., 2007). Eine Abnahme der GABA-Konzentration nach anodaler tDCS stützt die Hypothese, dass dieses System für die Nacheffekte der tDCS eine relevante Rolle spielt (Stagg et al., 2009). Eine Reduktion der GABA Konzentration ist nach dem motorischen Sequenzlernen auch ohne Applikation einer Stimulation nachweisbar (Floyer-Lea, Wylezinska, Kincses, & Matthews, 2006), wodurch die Relevanz für das motorische Lernen unterstrichen wird.

Auch wenn die geringere räumliche Spezifität ein Nachteil der tDCS ist, bietet sie mit der deutlich besseren Verblindung der Probanden und Probandinnen hinsichtlich der Stimulationsbedingung einen wichtigen Vorteil gegenüber der TMS (Giglia et al., 2011). Bei Beachtung gängiger Sicherheitskriterien ist das Risiko epileptischer Anfälle gering (Webster, Celnik, & Cohen, 2006).

1.2.2 Effekte der tDCS auf motorisches Lernen

Effekte der tDCS über dem linken M1 auf das motorische Sequenzlernen der kontralateralen (rechten) Hand wurden in vorausgehenden Arbeiten untersucht. Die implizite Akquisition einer motorischen Sequenz kann durch anodale M1-tDCS *während* der Akquisition fazilitiert werden (Nitsche, Schauenburg et al., 2003). Hingegen wurde bei der tDCS-Applikation über dem M1 *vor* dem motorischen Training kein Effekt auf das motorische Lernen beobachtet (Kuo et al., 2008). Die Konsolidierung konnte durch anodale M1-tDCS *während* des motorischen Trainings ebenfalls fazilitiert werden (Reis et al., 2009): Es zeigte sich über einen Untersuchungszeitraum von fünf Tagen eine verbesserte Genauigkeit und beschleunigte Ausführung einer sequentiellen motorischen Aufgabe. Die anodale M1-tDCS

unmittelbar *nach* dem motorischen Training wirkt sich ebenfalls fazilitierend auf die Konsolidierung einer motorischen Sequenz aus (Rumpf et al., 2017; Tecchio et al., 2010). Diese Daten stützen die Relevanz des M1 für die Akquisition und Konsolidierung einer motorischen Sequenz.

Die Effekte der kathodalen tDCS über M1 sind eher inkonsistent (Stagg & Nitsche, 2011). Es wurde nach kathodaler tDCS eine Verschlechterung des motorischen Sequenzlernens beobachtet und somit Effekte gegenläufig zur anodalen tDCS (Stagg et al., 2011). Im Widerspruch dazu stehen Studien, die im Sinne eines Polarität-unabhängigen Effekts der tDCS eine der anodalen tDCS vergleichbare Verbesserung (Krause, Meier, Dinkelbach, & Pollok, 2016) bzw. einen Trend zur Verbesserung (Nitsche, Schauenburg et al., 2003) des motorischen Sequenzlernens nach kathodaler tDCS zeigen konnten.

Zudem wurden die Effekte der tDCS über dem PMC auf die implizite Akquisition und Konsolidierung einer motorischen Sequenz untersucht: Bei PMC-tDCS *während* des SRTT-Trainings war kein signifikanter Effekt auf die Akquisition nachweisbar (Focke, Kemmet, Krause, Keitel, & Pollok, 2016; Kantak, Mummidisetty, & Stinear, 2012; Nitsche, Schauenburg et al., 2003). Bei tDCS-Applikation *vor* dem SRTT-Training konnten Focke et al (2016) hingegen einen Polarität-unabhängigen fazilitierenden Effekt auf die Akquisition beobachten. Zudem zeigte sich die Interferenzneigung nach kathodaler PMC-tDCS *vor* dem SRTT-Training reduziert (Focke et al., 2016). Der fazilitierende Effekt der kathodalen PMC-tDCS könnte auf eine Interaktion des PMC mit dem M1 bei der frühen Konsolidierung hindeuten: Die kathodale tDCS könnte eine mit der M1 Aktivierung interferierende PMC-Aktivität vermindert haben (Focke et al., 2016). Die Bedeutung des M1 für die frühe Konsolidierung konnte in vorangegangenen Studien gezeigt werden (Reis et al., 2009). Der Effekt der anodalen tDCS *während* des SRTT-Trainings auf die Konsolidierung ist in den Studien eher inkonsistent: Während Kantak und Kollegen (2012) einen störenden Effekt auf die Konsolidierung beobachteten, zeigte sich in der Studie von Focke und Kollegen (2016) kein Effekt.

Hinweise auf die Relevanz des Zeitpunkts der tDCS-Applikation liefert eine weitere Studie von Nitsche et al. (2007), die die tDCS mit der assoziativen Paarstimulation (engl. *paired associative stimulation*; PAS) kombinierte (Nitsche et al., 2007). Die PAS bietet die Möglichkeit, simultan neuronale zentrale und periphere Synapsen zu aktivieren und induziert so Neuroplastizität. Ein analoger Mechanismus

wird als Grundlage für motorisches Lernen angenommen (Nitsche et al., 2007; Ziemann et al., 2004). Dabei erfolgt die Stimulation eines peripheren Nerven durch ein Elektrodenpaar elektrisch, während zentral mittels TMS fokal stimuliert wird (Ziemann et al., 2004). Während die anodale tDCS über dem M1 *vor* der PAS deren Exzitabilität-förderlichen Effekt verstärkt, führt eine kathodale tDCS zu dessen Hemmung. Bei *simultaner* tDCS und PAS hingegen wurde ein entgegengesetzter Effekt beobachtet. Weitere Evidenz für die Relevanz des Zeitpunkts der Stimulation stammt aus einer TMS-Studie (Silvanto & Pascual-Leone, 2008). Bei Exzitabilität-erhöhender TMS zeigte sich, dass kortikale Areale mit niedrigem Aktivitätsniveau vor der Stimulation relativ zu denjenigen mit höherem Aktivitätsniveau stärker auf die TMS ansprechen (Silvanto & Pascual-Leone, 2008). Daher ist denkbar, dass der Effekt der tDCS ebenso mit dem Aktivitätsniveau zum Zeitpunkt der Stimulation variiert. Für die Hypothese sprechen Ergebnisse klinischer Studien, die den optimalen Zeitpunkt der M1-tDCS in der Rehabilitation von Schlaganfallpatienten untersuchten. Bei der Applikation der tDCS vor dem motorischen Training konnte in diesen Studien der größte therapeutische Effekt erzielt werden (Edwards et al., 2009; Giacobbe et al., 2013). Da tDCS neuroplastische Effekte zu induzieren scheint (Clark et al., 2011; Hunter et al., 2015; Stagg et al., 2009), die zugleich als Grundlage motorischen Lernens angenommen werden (Riout-Pedotti, 2000), ist denkbar, dass die Stimulation unmittelbar vor dem Lernen Prozesse des motorischen Lernens bahnen könnte. Die Applikation der tDCS unmittelbar vor dem Training könnte somit neuroplastische Prozesse induzieren, die den Trainingserfolg beeinflussen.

1.3 Funktionelle Bedeutung des PPC

Anatomische Lage

Der parietale Kortex definiert sich durch drei anatomische Grenzen: den Sulcus centralis als ventrale Begrenzung gegenüber dem frontalen Kortex, den Sulcus parieto-occipitalis als dorsale Begrenzung gegenüber dem occipitalen Kortex und die Sylvische Fissur als laterale Begrenzung gegenüber dem temporalen Kortex (Sobotta, Putz, Pabst, & Putz, 2003). Er kann in einen vorderen Anteil, den Gyrus postcentralis, und einen hinteren Anteil, den PPC, unterteilt werden, die anatomisch durch den Sulcus postcentralis voneinander separiert werden. Der Gyrus postcentralis entspricht funktionell dem S1 und ist somit Repräsentationsgebiet des Tast- und Schmerzempfindens (Berlucchi & Vallar, 2018). Der PPC setzt sich wie in Abb. 1.1 dargestellt aus einem inferioren und einem superioren Anteil getrennt durch den Sulcus intraparietalis zusammen (Sobotta et al., 2003).

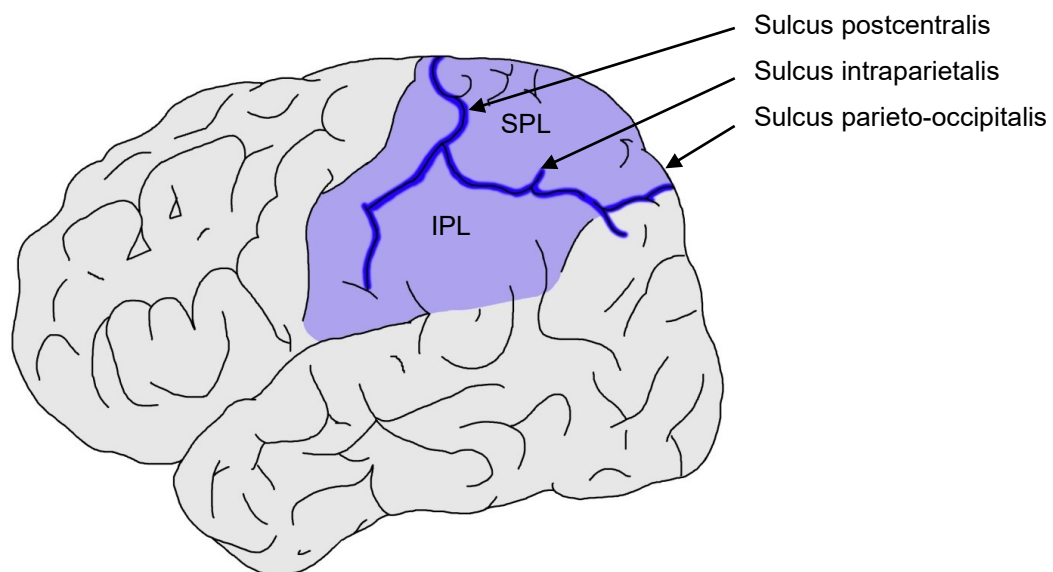


Abb. 1-1 **Anatomische Lage des PPC**. Der PPC (hellblau) kann in einen inferioren Anteil (engl. *inferior parietal lobe*; IPL) und einen superioren Anteil (engl. *superior parietal lobe*; SPL) unterteilt werden. Die Sulci (Sulcus postcentralis, Sulcus intraparietalis, Sulcus parietooccipitalis; dunkelblau) grenzen die Anteile gegeneinander bzw. gegen die benachbarten Kortexe (wie den Gyrus postcentralis) ab. (Abbildung aus der Masterarbeit *Die Rolle des linken PPC für zeitliche Bewegungssteuerung* mit Erlaubnis von Juliane Weber, 2013)

Der PPC dient als sensorischer Assoziationskortex der Integration verschiedener Sinnesmodalitäten und höheren sensorischen Funktionen wie z.B. räumlicher

Aufmerksamkeit (Andersen & Buneo, 2002; Bushnell, Goldberg, & Robinson, 1981; Corbetta, Miezin, Shulman, & Petersen, 1993; Filmer, Dux, & Mattingley, 2015; Giglia et al., 2011; Sparing et al., 2009). Zudem spielt er eine wichtige Rolle für motorische Funktionen wie Willkürmotorik (Andersen & Buneo, 2002), Verarbeitung räumlicher Informationen und damit für die Auge-Hand-Koordination (Buneo, Jarvis, Batista, & Andersen, 2002) und antizipatorische Bewegungssteuerung (Krause, Weber, & Pollok, 2014). Studien liefern Hinweise, dass darüber hinaus ein kausaler Beitrag zum motorisches Lernen denkbar ist (Doyon et al., 1996; Grafton et al., 1995; Grafton et al., 1998; Hazeltine, 1997; Seidler et al., 2005; Willingham et al., 2002).

Rolle des PPC für Willkürmotorik

Es wird die Beteiligung des PPC an der Planung von Willkürbewegungen angenommen (Andersen & Buneo, 2002; Boecker, Jankowski, Ditter, & Scheef, 2008; Creem-Regehr, 2009; Torres, Quian Quiroga, Cui, & Buneo, 2013). Convento und Kollegen (2014) beobachteten eine beschleunigte motorische Planungsfähigkeit nach Exzitabilität-erhöhender anodaler tDCS des PPC. Dies wurde sowohl in einer Gruppe gesunder Probanden/-innen (Convento, Bolognini, Fusaro, Lollo, & Vallar, 2014) als auch in einer Gruppe von Apraxie-Patienten (Bolognini et al., 2015) beobachtet. Als Maß der Planungsfähigkeit wurde in diesen Arbeiten die Dauer zwischen einem Stimulus und der Initiation einer Bewegung gemessen, die die Probanden im Rahmen unterschiedlicher motorischer Aufgaben auszuführen hatten.

Rolle des PPC für die Verarbeitung räumlicher Informationen

Der Beitrag des PPC zur Verarbeitung räumlicher Informationen zeigt sich beispielsweise bei der Bewegungssteuerung der Hand zu einem visuell wahrgenommenen Ziel. Dies konnte tierexperimentell durch die invasive Messung neuronaler Aktivität im PPC von Makaken bei der Ausführung visuell gesteuerter Hand- und Augenbewegungen gezeigt werden: Dabei deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Transformation zwischen einem Hand-zentrierten und Auge-zentrierten räumlichen Bezugssystemen im PPC stattfindet (Buneo et al., 2002). Hinweise auf eine Beteiligung des PPC an der Verarbeitung räumlicher Informationen und dem Abgleich mit räumlichen Zielkoordinaten bei der Bewegungsausführung liefern auch bildgebende Studien an gesunden Probanden. Beispielsweise wurden neuronale Korrelate einer Greifaufgabe untersucht, bei der es zu einer vermeintlichen Positionsveränderung eines

zu greifenden Objekts durch Prismengläser kam (Clower et al., 1996). Bei der Anpassung der Bewegung an die neuen räumlichen Zielkoordinaten konnte eine erhöhte Aktivität des PPC verzeichnet werden.

Rolle des PPC für antizipatorische Bewegungssteuerung und motorisches Lernen

Der linke PPC scheint relevant für die antizipatorische motorische Bewegungssteuerung zu sein (Krause et al., 2014; MacDonald, 2003; Pollok, Gross, Kamp, & Schnitzler, 2008). Unter diesem Begriff versteht man eine Form der motorischen Kontrolle, die auf der Vorhersage der sensorischen Konsequenzen einer Bewegung beruht. Durch das Erlernen von Assoziationen zwischen afferenten und efferenten Signalen können afferente Signale vorhergesagt und zur Planung und Ausführung von Bewegungen genutzt werden. Das Prinzip der antizipatorischen motorischen Bewegungssteuerung ist grundlegend für die Steuerung schneller Bewegungen, für die die Verarbeitung sensorischer Informationen zu langsam wäre (Pollok et al., 2008). Studien weisen auf die Bedeutung dieser Form der Bewegungssteuerung für die Planung und Feinabstimmung insbesondere zeitgenauer Bewegungen hin (Karabanov et al., 2012; Krause et al., 2012; Krause et al., 2014; Krause, Schnitzler, & Pollok, 2010; Pollok et al., 2008; Pollok, Gross, Müller, Aschersleben, & Schnitzler, 2005; Pollok, Südmeyer, Gross, & Schnitzler, 2005; Vicario, Martino, & Koch, 2013). Der PPC ist Teil eines zerebello-dienzephalen Netzwerks, wobei die funktionelle Interaktion zwischen PPC und Zerebellum für die Feinabstimmung zwischen sensorischen Informationen und motorischen Programmen wichtig sein könnte (Blakemore & Sirigu, 2003; Krause et al., 2012; Pollok et al., 2008). Während das Zerebellum eine Vorhersage sensorischer Ereignisse zu generieren scheint (Blakemore & Sirigu, 2003), könnte der PPC relevant für den Vergleich dieser Vorhersage mit der tatsächlichen Reafferenz sein (Blakemore & Sirigu, 2003; Krause et al., 2012; Pollok et al., 2008). Über eine stetige Aktualisierung der sensorischen Vorhersage des Zerebellums könnte in einer neuronalen Schleife mit dem PPC so eine kontinuierliche Verbesserung der Bewegungsausführung erreicht werden (Blakemore & Sirigu, 2003). Diese vermutete Bedeutung des PPC wird durch vorausgehende Studien belegt. Beispielsweise zeigt sich bei der Applikation von 1 Hz rTMS des linken PPC in einer motorischen Zeigeaufgabe eine beeinträchtigte Korrekturfähigkeit bei der Bewegungsausführung (Desmurget et al., 1999). Im Einklang damit konnten Krause und Kollegen nach der 1 Hz rTMS über dem linken PPC eine Beeinträchtigung bei der Ausführung zeitgenauer Bewegungen

beobachten (Krause et al., 2012). Auch Patientenstudien liefern Hinweise darauf, dass Läsionen des PPC mit einer Beeinträchtigung der antizipatorischen motorischen Kontrolle einhergehen: Beispielsweise untersuchten Sirigu und Kollegen (1996) das Vermögen, die für verschiedene Bewegungsausführung benötigte Zeit abzuschätzen. Patienten mit auf den parietalen Kortex beschränkten Läsionen zeigten sich bei dieser Vorhersage gegenüber gesunden Probanden sowie Patienten mit Läsionen des M1 deutlich eingeschränkt (Sirigu et al., 1996).

Da implizites motorisches Lernen die für die Bewegungsausführung relevante zeitlich und räumlich präzise Vorhersage von Stimuli beinhaltet, ist ein kausaler Beitrag des PPC für diese Form des Lernens denkbar. Ergebnisse bildgebender Studien weisen auf eine Beteiligung des PPC beim motorischen Lernen hin (Doyon et al., 1996; Grafton et al., 1995; Grafton et al., 1998; Hazeltine, 1997; Seidler et al., 2005; Willingham et al., 2002). Die Mehrheit der Studien legt dabei prinzipiell einen Beitrag zum impliziten motorischen Lernen nahe (Doyon et al., 1996; Grafton et al., 1995; Grafton et al., 1998; Hazeltine, 1997; Krebs et al., 1998; Seidler et al., 2002; Willingham et al., 2002). Daneben gibt es Studien, die auf einen möglichen Beitrag des PPC zum expliziten Lernen hinweisen (Honda, 1998; Jenkins, Brooks, Nixon, Frackowiak, & Passingham, 1994; Tamás Kincses et al., 2008).

Bildgebende Studien liefern Hinweise auf eine erhöhte Aktivität des PPC während der Akquisition (Doyon et al., 1996; Grafton et al., 1995; Grafton et al., 1998; Seidler et al., 2002; Seidler et al., 2005; Willingham et al., 2002) und legen somit einen funktionellen Beitrag des PPC nahe. Eine Meta-Analyse, die den zeitlichen Verlauf neuronaler Aktivität bei motorischem Lernen bildgebender Studien auswertete, spricht ebenfalls für eine Beteiligung an frühen Stadien motorischen Lernens (Lohse, Wadden, Boyd, & Hodges, 2014).

Neben seiner Bedeutung für die Akquisition gibt es Hinweise, dass der linke PPC in die Konsolidierung involviert sein könnte (Shadmehr, 1997): So konnten Shadmehr und Kollegen beobachten, dass es zu einer Veränderung des neuronalen Aktivitätsmusters von der Akquisition zur Konsolidierung kam. Sie verzeichneten beim Erlernen gezielter Bewegungen in einem Kräftefeld eine erhöhte präfrontale neuronale Aktivität während der Akquisition und eine erhöhte neuronale Aktivität im linken PPC, im PMC und in zerebellären Strukturen während der Konsolidierung. Vergleichbare Ergebnisse liefert eine Studie, in der das motorische Sequenzlernen untersucht wurde, und es ebenfalls zu einer Veränderung des neuronalen Aktivitätsmusters kam (Sakai et

al., 1998). Diese Daten weisen darauf hin, dass im Verlauf des motorischen Lernprozesses zunächst eine erhöhte neuronale Aktivität des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) und des pre-SMA auftritt und erst später erhöhte neuronale Aktivität des parietalen Kortex (Precuneus und inferiorer PPC). Im Einklang damit zeigte eine weitere Studie eine Veränderung des parietalen Aktivitätsmusters im Verlauf des Lernens (Kawashima, Roland, & O'Sullivan, 1995): Teile des superioren sowie inferioren linken PPC zeigten bereits früh eine Aktivitätserhöhung. Zusätzlich kam es zu einer Aktivitätszunahme inferiorer Areale beider PPC-Anteile in der späten Phase der Akquisition sowie der Konsolidierung nach einer 30-minütigen Pause.

Die dargestellten Arbeiten unterstützen die Annahme der Relevanz des PPC für motorisches Lernen (Grafton et al., 1995; Kawashima et al., 1995; Krebs et al., 1998; Seidler et al., 2005; Tamás Kincses et al., 2008; Toni, Krams, Turner, & Passingham, 1998). Hierbei ist eine Reorganisation der synaptischen Verbindungen innerhalb des PPC denkbar (Chersi, Ferrari, & Fogassi, 2011). Die PET-Studie von Shadmehr et al. (1997) und die fMRT-Studie von Sakai et al. (1998) legen hingegen eine spezifische Beteiligung des PPC an der Konsolidierung nahe. Diese beiden Arbeiten untersuchten allerdings *explizites* Lernen. Die Frage nach einem differentiellen Beitrag des PPC zur *impliziten* Akquisition und Konsolidierung einer motorischen Sequenz wurde bislang nicht systematisch untersucht.

2 Herleitung der Fragestellung

Bildgebenden Studien weisen auf eine erhöhte Aktivität des PPC beim motorischen Lernen hin (Doyon et al., 1996; Grafton et al., 1995; Grafton et al., 1998; Hazeltine, 1997; Seidler et al., 2005; Willingham et al., 2002). Die funktionelle Bedeutung dieser Aktivitätserhöhung ist unklar. Es ist bekannt, dass der PPC eine zentrale Rolle bei der Integration sensorischer und motorischer Informationen spielt, die für das motorische Sequenzlernen essentiell ist (Fogassi & Luppino, 2005). Studienergebnisse sprechen einerseits für einen Beitrag zur Akquisition (Grafton et al., 1995; Kawashima et al., 1995; Krebs et al., 1998; Seidler et al., 2005; Tamás Kincses et al., 2008; Toni et al., 1998) andererseits für eine Beteiligung des PPC bei der Konsolidierung (Sakai et al., 1998; Shadmehr, 1997). Durch die Modulation der Exzitabilität des PPC mithilfe non-invasiver Neurostimulationsmethoden, wie der tDCS kann die funktionelle Bedeutung des linken PPC für die Akquisition und Konsolidierung des impliziten Sequenzlernens genauer charakterisiert werden. Wenn der PPC funktionelle Relevanz für die Akquisition haben sollte, sollte diese nach anodaler tDCS verbessert sein. Sollte der PPC einen spezifischen Beitrag zur Konsolidierung der Sequenz leisten, sollte die anodale tDCS die Interferenzneigung nach der Akquisition reduzieren, ohne Effekte auf die Akquisition hervorzurufen. Nach kathodaler tDCS sollten gegenläufige Effekte zu beobachten sein. Der Zeitpunkt der tDCS wurde vor dem Lernen gewählt, da vorausgehende Studien auf Effekte der tDCS auf das NMDA-Rezeptorsystem hindeuten (Clark et al., 2011; Liebetanz, 2002; Nitsche et al., 2004; Nitsche, Fricke et al., 2003; Stagg et al., 2009). Dieses stellt die Grundlage von LTP- und LTD-ähnlichen Effekten dar, die bei motorischem Lernen beobachtet werden (Malenka, 1999; Ziemann et al., 2004). Da die tDCS Effekte auf das NMDA-Rezeptorsystem vergleichbar zu denen bei motorischem Lernen sein könnten, sollte die Stimulation unmittelbar vor dem Training der Sequenz motorisches Lernen fazitätieren.

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Klärung der Bedeutung des PPC für das implizite motorische Lernen einer motorischen Sequenz leisten. Dabei soll untersucht werden, welchen Einfluss die tDCS über dem linken PPC, die unmittelbar vor dem impliziten Erlernen einer motorischen Sequenz erfolgt, auf die (i) Akquisition und (ii) Konsolidierung im Sinne einer verminderten Interferenzneigung hat. Die

Interferenzneigung wird unmittelbar (frühe Interferenzneigung) und 30 Minuten nach der Akquisition (verzögerte Interferenzneigung) untersucht.

3 Material und Methoden

3.1 Probanden/-innen

Für die Studie wurden 18 gesunde Probanden/-innen (10 Frauen) im Alter von 22 bis 52 Jahren ($26,78 \pm 1,61$ Jahre; Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts, S. E. M.) rekrutiert. Es wurden ausschließlich rechtshändige Probanden/-innen berücksichtigt. Die Händigkeit wurde mithilfe des Edinburgh Händigkeit Inventar (EHI) (Oldfield, 1971) formal getestet. Zu den Ausschlusskriterien gehörten gravierende internistische, psychiatrische oder neurologische Erkrankungen – insbesondere Epilepsie, die Einnahme von Psychopharmaka oder anderen zentralnervös wirksamen Substanzen, das Tragen eines Herz- oder Hirnschrittmachers sowie anderer nicht-entfernbarer Metallimplantate. Frauen wurde von einer Teilnahme ebenfalls abgeraten, wenn eine Schwangerschaft nicht sicher ausgeschlossen werden konnte. Da Musiker Sequenzen i.d.R. sehr schnell erkennen (Romano Bergstrom, Howard, & Howard, 2012), sollten die Teilnehmer/-innen in den letzten zwei Jahren vor Studienteilnahme nicht regelmäßig ein Instrument gespielt haben. Vor Studienteilnahme fand eine ausführliche Aufklärung über die Verwendung der Daten und die Risiken der tDCS statt. Das schriftliche Einverständnis der Probanden/-innen zur Teilnahme an der Studie und zur Verwendung der Daten wurde eingeholt. Für die Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission des Universitätsklinikums Düsseldorf vor (Studennummer 3347, Amendment vom 05.11.14).

3.2 Motorisches Sequenzlernen

Motorisches Lernen wurde mithilfe der SRTT induziert. Die SRTT ist ein etabliertes Paradigma zur Untersuchung des impliziten motorischen Lernens (Robertson, 2007), das von Nissen und Bullemer entwickelt wurde (Nissen & Bullemer, 1987).

Auf einer Projektionswand, die im Abstand von 2,80 m vor den Probanden/-innen aufgestellt war, wurden vier dunkelblaue horizontal angeordnete Balken mit einem Abstand von jeweils 1 cm präsentiert. Jeder Balken maß 58 cm x 20 cm und die Gesamtgröße betrug 58 cm x 83 cm. Daraus ergab sich ein Schwinkel von $11,83^\circ$. Die Probanden/-innen saßen der Projektionswand auf einem bequemen Stuhl aufrecht gegenüber und eine anatomisch geformte Tastenbox wurde auf einer festen Unterlage aufliegend auf den Oberschenkeln der Probanden/-innen platziert. Jedem Balken war

eine Taste der Tastenbox zugeordnet. Diese wurde mit dem Daumen (Taste 1), dem Zeigefinger (Taste 2), dem Mittelfinger (Taste 3) und dem Ringfinger (Taste 4) der rechten Hand bedient. Sobald einer der Balken hellblau aufleuchtete, sollte so schnell wie möglich die korrespondierende Taste gedrückt werden. Nach der richtigen Antwort wurden die Balken wieder uniform in dunkelblau angezeigt und nach einem fixen Interstimulusintervall von 1000 ms leuchtete der nächste Balken hellblau auf. Die motorische Aufgabe einschließlich Zuordnung von Stimuli und motorischer Reaktion ist in Abb. 3-1 dargestellt.

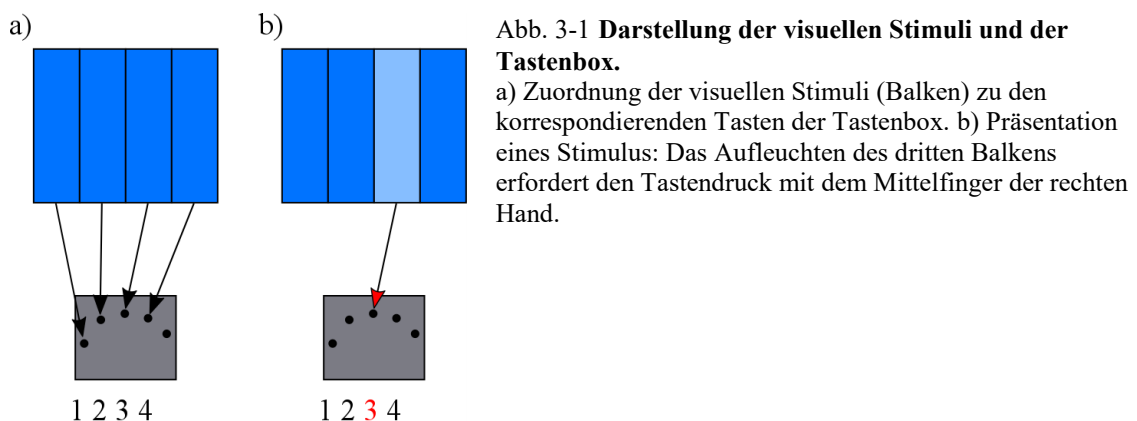


Abb. 3-1 **Darstellung der visuellen Stimuli und der Tastenbox.**

a) Zuordnung der visuellen Stimuli (Balken) zu den korrespondierenden Tasten der Tastenbox. b) Präsentation eines Stimulus: Das Aufleuchten des dritten Balkens erfordert den Tastendruck mit dem Mittelfinger der rechten Hand.

Es wurden eine achtstellige sequentielle (sequentielle Kondition) und eine pseudorandomisierte Abfolge (randomisierte Kondition) dargeboten. Dabei kamen drei unterschiedliche Sequenzen (a-c) zum Einsatz, um Lerneffekte zwischen den drei Messungen zu vermeiden (a: 4-2-1-3-4-3-1-2; b: 3-4-2-1-2-4-3-1; c: 3-2-1-4-3-2-4-1). Die Reihenfolge der drei Sequenzen wurde über die Probanden/-innen und die Stimulationsbedingungen gegenbalanciert. Die Probanden/-innen wurden nicht über das Vorliegen einer Sequenz informiert. Die Häufigkeit der einzelnen Stimuli war in den beiden Konditionen (randomisiert vs. sequentiell) gleich.

Als abhängige Variable wurde die Reaktionszeit erhoben. Diese wurde als zeitlicher Abstand zwischen dem Beginn der Stimulus-Präsentation und dem des Tastendrucks gemessen. Die Aufzeichnung der Reaktionszeiten sowie die Stimuluspräsentation erfolgte durch die Software E-Prime 2.0 (Psychology Software Tools, Inc., Sharpsburg, USA).

3.3 Lokalisation des PPC

Das Stimulationsareal im Bereich des linken PPC wurde mithilfe eines Neuronavigationssystems (LOCALITE, Sankt Augustin, Deutschland) auf der Basis eines Standardgehirns ermittelt. Das Zielareal wurde anhand von Talairach-Koordinaten definiert und entsprach Brodmann-Areal 7. Die Mittelwerte über alle Probanden/-innen der Talairach-Koordinaten des Zielareals waren $-26,13 \pm 0,24$, $-45,75 \pm 0,03$ und $62,64 \pm 0,01$ (x, y, z).

Zum Ausschluss einer direkten Stimulation von M1 wurde ein Mindestabstand von 2 cm zwischen dem motorischen Handareal und dem PPC sichergestellt. Das motorische Handareal wurde mittels TMS (Mag Pro, Medtronic, Minneapolis, USA) lokalisiert. Mithilfe einer Achterspule (MC-B70, Mag Venture) wurden motorisch evozierte Potenziale der rechten Handmuskulatur ausgelöst. Die TMS-Spule wurde so auf die Kopfoberfläche der Probanden/-innen aufgelegt, dass der Griff in einem 45° -Winkel nach posterolateral ausgerichtet war. Das Zentrum der Spule wurde dabei 2 cm links lateral des Scheitels auf Höhe des vorderen Drittels des linken Ohres positioniert. Der Proband wurde instruiert, den rechten Daumen und Zeigefinger leicht aufeinander zu pressen, um die motorische Schwelle herabzusetzen. Unter schrittweiser Versetzung der Spule um je 1 cm nach anterior und posterior sowie medial und lateral wurden magnetische Einzelpulse ausgelöst. Das Areal, über dem das größte motorisch evozierte Potenzial der kontralateralen Handmuskulatur induziert werden konnte, wurde als motorisches Handareal identifiziert und mit einem Stift markiert. Der Abstand zwischen dem Zielareal im Bereich des PPC und dem M1 betrug gemittelt über alle Probanden/-innen und die drei Stimulationsbedingungen $4,52 \pm 0,09$ cm, wobei sich die Abstände zwischen den Stimulationsbedingungen nicht signifikant voneinander unterschieden ($F(2, 34) = 1.163$; $p = .325$).

3.4 Transkranielle Gleichstromstimulation

In gegenbalancierter Reihenfolge durchliefen alle Probanden/-innen jeweils eine anodale, eine kathodale und eine Schein-tDCS. Um Übertragungseffekte der jeweils vorausgehenden Stimulation zu vermeiden, fanden diese mit einem Mindestabstand von einer Woche statt. Die Stimulation erfolgte mithilfe eines Gleichstromstimulators Plus (neuroConn, Ilmenau, Deutschland). Die Stimulationselektrode wurde jeweils über dem linken PPC positioniert, während die Referenzelektrode entsprechend der

Standardmontage rechts supraorbital angebracht wurde. Die Größe der Zielelektrode betrug 3 cm x 3 cm, während die der Referenzelektrode 5 cm x 5 cm maß. Durch den Größenunterschied der Elektroden wurde die Fokalität im Bereich der Stimulationselektrode erhöht und im Bereich der Referenzelektrode reduziert. Alle Stimulationsparameter entsprechen den etablierten Sicherheitskriterien der tDCS (Nitsche, Liebetanz, Antal et al., 2003).

Bei der anodalen tDCS fungierte die Zielelektrode über dem PPC als Anode, während sie bei der kathodalen tDCS als Kathode fungierte. Die Stimulation erfolgte mit einer Stromstärke von 250 μA über zehn Minuten. Die Stromdichte unter der Stimulationselektrode betrug 28 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$. Die Stromstärke wurde zu Beginn und zum Ende der tDCS jeweils über 10 Sekunden ein- und ausgeleitet. Bei der Schein-tDCS erfolgte die Stimulation lediglich über einen Zeitraum von 30 Sekunden mit der zusätzlichen Ein- und Ausleitungszeit von jeweils 10 Sekunden, wobei im Verhältnis 1:1 eine kathodale bzw. anodale Polung eingestellt wurde. Durch diese kurzzeitige Stimulation wurden die typischen Sensationen einer tDCS wie ein leichtes Kribbeln unter der Elektrode hervorgerufen, ohne jedoch die Exzitabilität des stimulierten Areals zu beeinflussen. Dieses Procedere diente der Gewährleistung einer adäquaten Verblindung und ist etabliert (Nitsche et al., 2008). Da die Fokalität der tDCS mit steigendem Hautwiderstand abnimmt, sollte die Impedanz 10 $\text{k}\Omega$ nicht übersteigen. Zu diesem Zweck wurde mit einem abrasiven Elektrolytgel (ABRALYT High-Chloride 10 % Abrasive Electrolyte Gel, EASYCAP, Herrschling Deutschland) die Kopfhaut unter der Stimulationselektrode gereinigt. Anschließend wurden mittels 80 %igem Ethanol die Hautareale unter beiden Elektroden entfettet. Die Elektroden wurden in mit 0,9 %iger Natriumchlorid-Lösung getränkten Schwämmen mit elastischem Band (3M Coban™, Neuss, Deutschland) am Kopf der Probanden/-innen fixiert. Der Mittelwert über alle Probanden/-innen für die Impedanz lag bei der anodalen tDCS bei $8,15 \pm 0,45 \text{ k}\Omega$, bei der kathodalen tDCS bei $8,15 \pm 0,45 \text{ k}\Omega$ und bei der Schein-tDCS bei $8,44 \pm 0,37 \text{ k}\Omega$ ($F(1.4, 24.7) = .304$; $p = .670$).

3.5 Studiendesign und Ablauf

Der vorliegenden Studie liegt ein Messwiederholungsdesign zugrunde. Um die Beeinflussung der Ergebnisse durch Erwartungseffekte der Probanden/-innen und der Versuchsleiterin auszuschließen, fand eine doppelte Verblindung statt. Realisiert wurde diese durch den Einsatz einer zweiten Versuchsleiterin, der allein die Bedienung des

tDCS-Gerätes oblag. Die Kommunikation und Interaktion mit den Probanden/-innen erfolgte durch die verblindete Versuchsleiterin.

Nach der Aufklärung der Probanden/-innen wurde ihr Einverständnis zur Studienteilnahme schriftlich eingeholt. Den Probanden/-innen wurde dabei als Studienziel ein genaueres Verständnis des zentralen Netzwerks der Bewegungssteuerung genannt. Die Händigkeit der Teilnehmer und Teilnehmerinnen wurde mittels EHI (Oldfield, 1971) ermittelt, der anhand von zehn *Items* die Handpräferenz bezüglich alltäglicher Tätigkeiten (Schreiben, Werfen, Zähneputzen etc.) erfasst. Aus den Angaben der Probanden/-innen wird ein Lateralisierungsindex berechnet, der zwischen +100 (maximale Präferenz der rechten Hand) bis -100 (maximale Präferenz der linken Hand) variieren kann. Werte über +60 gelten als Indikator für Rechtshändigkeit. Der Mittelwert des Lateralisierungsindex über alle Probanden/-innen betrug $+98,2 \pm 0,65$. Als Nächstes wurde das motorische Handareal mittels TMS und der PPC mittels Neuronavigation lokalisiert, sowie der Abstand der Areale bestimmt. Nach der Vorbereitung des Stimulationsareals wurden die Elektroden an der Schädeloberfläche der Probanden/-innen angebracht.

Zu Beginn des Experiments wurde eine *Baseline*-Messung der Reaktionszeiten durchgeführt (T1). Zu diesem Zweck wurden die Sequenz und die randomisierte Abfolge jeweils zweimal präsentiert. Die Reihenfolge dieser beiden Konditionen wurde über die Probanden/-innen und die Stimulationsbedingungen gegenbalanciert. Danach erfolgte die zehnminütige tDCS. Die Probanden/-innen wurden instruiert, während der Stimulation ruhig und mit geöffneten Augen sitzen zu bleiben. Unmittelbar im Anschluss an die tDCS erfolgte die Lernphase (Akquisition) der motorischen Sequenz. Diese Phase bestand aus drei Lernblöcken: Jeder Block begann mit zwei randomisierten Achterfolgen auf die viermal die Sequenz folgte. Zwischen zwei Lernblöcken lag eine zweiminütige Pause, in der die Probanden/-innen instruiert wurden, nicht zu sprechen und sich möglichst wenig zu bewegen. Die Reaktionszeiten der letzten Sequenz des letzten Lernblocks wurden als Maß für motorisches Lernen erhoben (T2). Direkt im Anschluss wurde die Interferenzneigung der gelernten Sequenz als ein Maß der frühen Konsolidierung durch eine interferierende randomisierte Darbietung gemessen. Zu diesem Zweck wurden die mittleren Reaktionszeiten zweier Sequenzen (T3) im Anschluss an zwei randomisierte Achterfolgen erhoben. Nach einer halbstündigen Pause, in der die Probanden/-innen beliebigen anderen Tätigkeiten nachgehen konnten, wurde die Interferenzneigung der gelernten Sequenz (T4) durch eine interferierende

randomisierte Achterfolge erneut gemessen. Der Ablauf des Experiments ist in Abb. 3-2 illustriert.

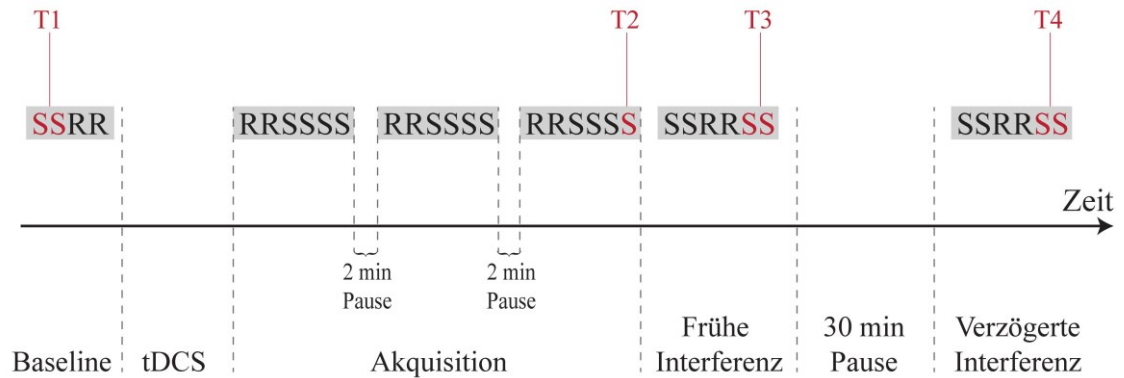


Abb. 3-2 **Ablauf des Experiments.** Exemplarisch ist die Baseline-Messung beginnend mit der Sequenz dargestellt. (S = Sequenz; R = randomisierte Achterfolge; T1: *Baseline*, T2: *End of Acquisition*, T3: frühe Interferenzneigung, T4: verzögerte Interferenzneigung). Die Reaktionszeiten der Sequenzen, die rot dargestellt sind, repräsentieren den jeweiligen Messzeitpunkt.

Nach jeder Sitzung wurde ein Stimulationsfragebogen durch die Probanden/-innen ausgefüllt, der zur Evaluation der Effektivität der Verblindung diente. Die Probanden/-innen sollten angeben, ob sie eine anodale, eine kathodale oder eine Schein-tDCS erhalten haben und ihre diesbezügliche Sicherheit auf einer Skala von eins (völlig unsicher) bis zehn (völlig sicher) angeben. Darüber hinaus wurden die Probanden/-innen durch die Versuchsleiterin nach Auffälligkeiten während des Experiments befragt. In Fällen, in denen die Probanden/-innen angaben, ein Muster in der Präsentation erkannt zu haben, wurden sie darum gebeten, die Reihenfolge der Präsentation wiederzugeben. Die Angaben wurden durch die Versuchsleiterin dokumentiert.

3.6 Statistische Auswertung

Die Reaktionszeiten der ersten drei Tastendrücke der *Baseline*-Messung wurden jeweils von der Analyse ausgeschlossen, um dem Effekt der Gewöhnung an die Tastenbox und die Aufgabe Rechnung zu tragen. Daneben fand eine Ausreißer-Korrektur sowohl auf der Ebene der einzelnen Probanden/-innen als auch auf der Gruppenebene statt. Für jeden Messzeitpunkt, jede Stimulationsbedingung (anodal vs. kathodal vs. Schein-tDCS) und jede Kondition (randomisiert vs. sequentiell) wurden Reaktionszeiten, die

mehr als zwei Standardabweichungen ober- oder unterhalb des jeweiligen Mittelwerts lagen, von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Auf der Ebene individueller Daten betrug der Anteil der Ausreißer in der Gesamtgruppe 11,5 % und auf Gruppenebene 3,9 %. Die Ausreißer-Korrektur und Erstellung von Abbildungen erfolgte mit der Software Microsoft Excel 2010 und die statistische Auswertung mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 22.

Für die statistische Auswertung der Gesamtdaten wurde eine Varianzanalyse (engl.: *Analysis of Variance*; ANOVA) mit den Innersubjektfaktoren *Messzeitpunkt* (T1 vs. T2 vs. T3 vs. T4), *Kondition* (sequentiell vs. randomisiert) und *Stimulation* (anodal vs. kathodal vs. Schein-tDCS) verwendet. Bei Verletzung der Sphärizitäts-Annahme wurde die Greenhouse-Geisser Korrektur angewandt. Die Überprüfung auf Normalverteilung der Daten mittels Kolmogorov-Smirnov-Test ergab in der Gesamtgruppe eine Normalverteilung der Daten (alle $p \geq .228$).

Da die statistische Auswertung der Gesamtdaten wider Erwarten keine Beschleunigung der Reaktionszeiten in der sequentiellen gegenüber der randomisierten Kondition unter Schein-Stimulation zeigte (vgl. Kapitel 4.2), ist anzunehmen, dass nicht alle Probanden/-innen die Sequenz gelernt haben. Daher wurden die Reaktionszeiten für die Schein-tDCS auf der Ebene der individuellen Daten analysiert. Dabei zeigte sich, dass nur zehn der Probanden/-innen eine Reduktion der Reaktionszeiten zum Zeitpunkt T2 gegenüber dem Zeitpunkt T1 in der sequentiellen Kondition zeigten und somit die Sequenz gelernt haben. Es wurde daher eine Subgruppen-Analyse dieser Gruppe der *Lerner* durchgeführt.

In der Gruppe der *Lerner* ($n = 10$; 6 Frauen) betrug der Anteil der Ausreißer auf der Ebene individueller Daten 11,5 % und auf Gruppenebene 4,3 %. Die Überprüfung auf Normalverteilung der Daten mittels Kolmogorov-Smirnov-Test ergab in der Gruppe der *Lerner* ebenfalls eine Normalverteilung der Daten (alle $p \geq .588$). Für eine Subgruppen-Analyse der *Lerner* wurden wegen der kleinen Stichprobengröße dennoch der Friedman-Test und der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test als nicht-parametrische Testverfahren herangezogen. Auf eine Alphafehler-Korrektur wurde bei explorativem Charakter der Arbeit verzichtet.

4 Ergebnisse

4.1 Analyse der Fragebogendaten

Die Auswertung des Stimulationsfragebogens ergab, dass bei der anodalen Stimulation 22,2 % aller Probanden/-innen diese korrekt erkannt haben. Die Sicherheit der Entscheidung betrug 2 ± 5 (Median \pm Interquartilsabstand). Bei der kathodalen tDCS lag der Anteil einer korrekten Einschätzung bei 16,67 % mit einer Sicherheit von 1 ± 5 . Bei der Schein-tDCS hat ein Anteil von 22,2 % aller Probanden die Bedingung korrekt erkannt. Die Sicherheit lag bei $6,5 \pm 3$. Damit lag der Anteil korrekter Angaben bezüglich der Stimulationsbedingung unterhalb des Rateniveaus und es kann von einer erfolgreichen Verblindung ausgegangen werden.

In der anodalen Bedingung gaben 22,22 % an, ein Muster erkannt zu haben. Bei kathodaler tDCS lag der Anteil bei 33,33 % und bei der Schein-tDCS bei 22,22 %. Lediglich eine Probandin konnte die Sequenz vollständig reproduzieren. Trotz des expliziten Wissens der Sequenz kam es bei dieser Probandin nicht zu einer Beschleunigung der Reaktionszeiten und sie wurde daher der Gruppe der *Nicht-Lerner* zugeordnet.

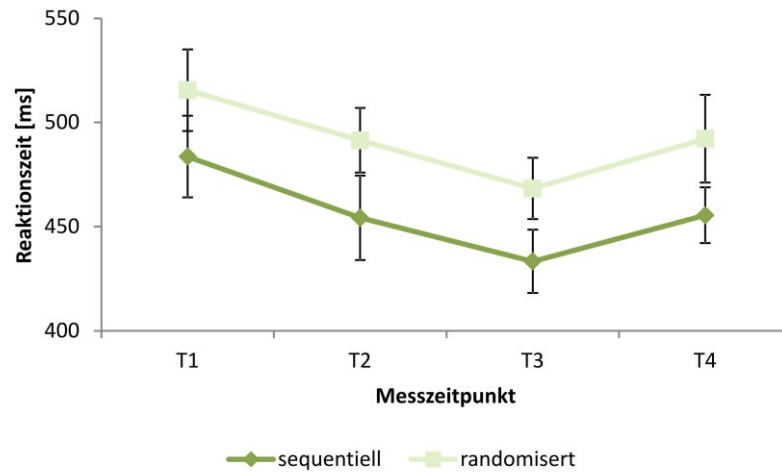
In der Gruppe der *Lerner* ergab die Auswertung des Stimulationsfragebogens, dass bei der anodalen Stimulation 30 % diese korrekt erkannt haben. Die Sicherheit der Entscheidung betrug 3 ± 4 . Bei der kathodalen tDCS lag der Anteil einer korrekten Einschätzung bei 30 % mit einer Sicherheit von 1 ± 5 . Bei der Schein-tDCS haben 30 % der *Lerner* die Bedingung korrekt erkannt. Die Sicherheit lag bei $7 \pm 1,5$. Auch in der Gruppe der *Lerner* lag somit der Anteil korrekter Angaben bezüglich der Stimulationsbedingung unterhalb des Rateniveaus. Der Anteil der *Lerner*, die angaben, ein Muster erkannt zu haben, lag bei anodalen tDCS bei 20 %, bei kathodaler tDCS bei 30 % und bei der Schein-tDCS 20 %. Kein *Lerner* konnte die Sequenz vollständig reproduzieren.

4.2 Reaktionszeiten – Gesamtgruppe

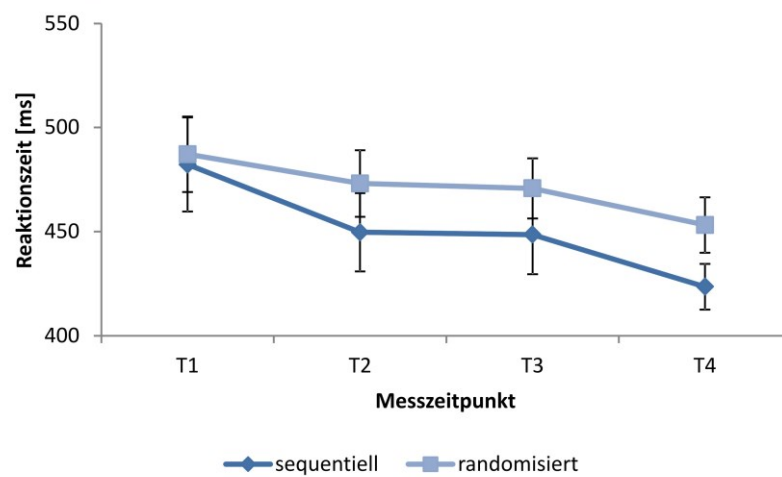
Die Analyse mittels ANOVA ergab einen signifikanten Haupteffekt des Faktors *Stimulation* ($F(2, 14) = 7.791$; $p = .005$; $\eta^2 = .527$) und nicht-signifikante Haupteffekte der Faktoren *Messzeitpunkt* ($F(3, 21) = .465$; $p = .710$; $\eta^2 = .062$) und *Kondition*

($F(1, 7) = 2.038$; $p = .196$; $\eta^2 = .527$). Ebenso ergab die Analyse keine signifikanten Interaktionen der drei Faktoren (alle $p \geq .442$). Der signifikante Haupteffekt lässt sich am ehesten durch schnellere Reaktionszeiten in der anodalen Bedingung erklären (*anodal* = 464.7 ± 13.8 ms; *kathodal* = 480.2 ± 11.0 ms; *Schein-tDCS* = 476.1 ± 11.3 ms). Aufgrund des Fehlens der signifikanten *Messzeitpunkt x Kondition* Interaktion ($F(3, 21) = .200$; $p = .895$, $\eta^2 = .028$) muss angenommen werden, dass es trotz Verwendung der SRTT als Standardparadigma zur Induktion von motorischem Lernen zu keiner sequenzspezifischen Reduktion der Reaktionszeiten gekommen ist. Die durchschnittlichen Reaktionszeiten über alle Messzeitpunkte sind für die sequentielle und randomisierte Kondition unter den verschiedenen Stimulationsbedingungen in Abb. 4-1 dargestellt.

Schein-tDCS



Anodale tDCS



Kathodale tDCS

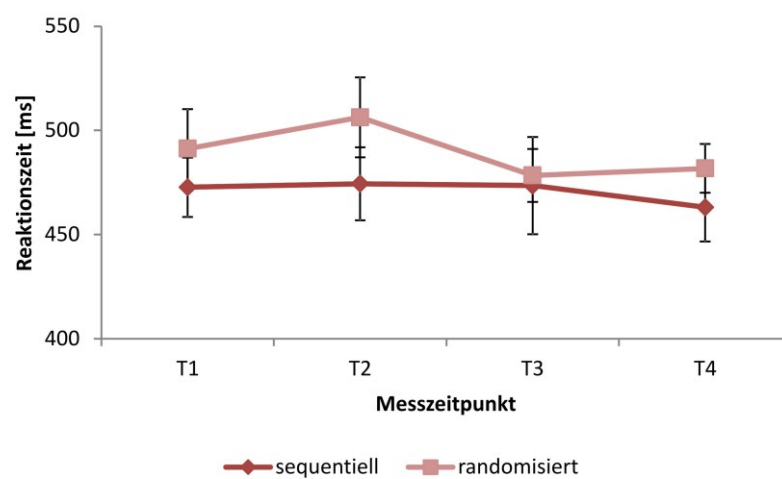
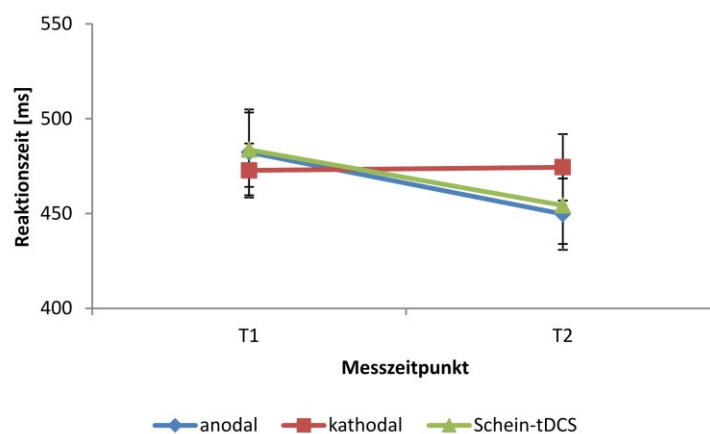


Abb. 4-1 **Effekte der tDCS auf die Reaktionszeiten.** Dargestellt ist der Mittelwert der Reaktionszeiten in Millisekunden [ms] zu den vier Messzeitpunkten separat für die sequentielle und die randomisierte Kondition. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts (S.E.M.).

Um der Frage nachzugehen, ob in der sequentiellen Kondition motorisches Lernen stattgefunden hat, wurde eine ANOVA mit den Messzeitpunkten T1 und T2, den drei Stimulationsbedingungen (anodal vs. kathodal vs. Schein-tDCS) und den beiden Konditionen (sequentiell vs. randomisiert) berechnet. Es zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt des Faktors *Stimulation* ($F(2, 14) = 4.414$; $p = .033$; $\eta^2 = .387$) aber nicht der Faktoren *Messzeitpunkt* ($F(1, 7) = .09$; $p = .778$; $\eta^2 = .012$) und *Kondition* ($F(1, 7) = .6$; $p = .464$; $\eta^2 = .079$). Erneut ergaben sich keine signifikanten Interaktionen (alle $p \geq .376$). Die Daten zeigen entgegen der Erwartung keine für die sequentielle Kondition spezifische Reduktion der Reaktionszeiten. In Abb. 4-2 sind die Reaktionszeiten zu den beiden Zeitpunkten für die sequentielle und randomisierte Kondition in Abhängigkeit von den drei Stimulationsbedingungen dargestellt.

Sequentielle Kondition



Randomisierte Kondition

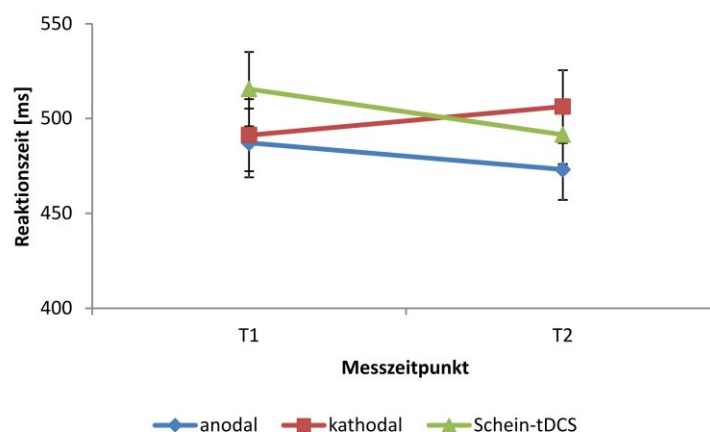


Abb. 4-2 Effekte der tDCS auf die Reaktionszeiten zu den Zeitpunkten T1 und T2. Dargestellt ist der Mittelwert der Reaktionszeiten in Millisekunden [ms]. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts (S.E.M.).

Um zu überprüfen, wie viele der Teilnehmer/-innen die Sequenz erlernt haben, wurden in einem weiteren Schritt die Reaktionszeiten auf der Ebene der individuellen Daten für die Messzeitpunkte T1 und T2 allein für die Schein-tDCS verglichen. Dabei zeigte sich, dass nur zehn der Probanden/-innen eine Reduktion der Reaktionszeiten zum Zeitpunkt T2 gegenüber dem Zeitpunkt T1 in der sequentiellen Kondition zeigten. Die verbleibenden acht Teilnehmer/-innen zeigten entweder keine Veränderungen oder sogar eine Zunahme der Reaktionszeiten. Auf der Basis dieses numerischen Vergleichs wurde die Gesamtgruppe in die Subgruppen der *Lerner* ($n = 10$) und der *Nicht-Lerner* ($n = 8$) aufgeteilt. Der mittlere Lernverlauf der beiden Gruppen ist in Abb. 4-3 dargestellt und zeigt, wie sich zum Ende des Trainings die Reaktionszeiten der beiden Gruppen voneinander separieren. Dabei entspricht der Zeitpunkt T2 der zwölften Sequenz im Lernverlauf.

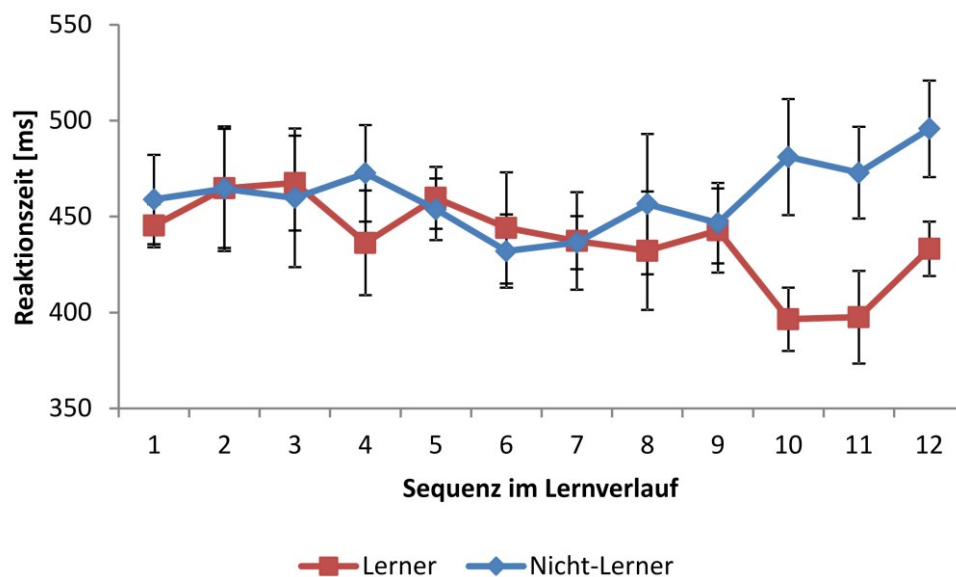


Abb. 4-3 **Lernverlauf während der Akquisition nach der Schein-tDCS** separat für die Gruppe der *Lerner* ($n = 10$) und der *Nicht-Lerner* ($n = 8$). Dargestellt ist der Mittelwert der Reaktionszeiten in Millisekunden [ms] für die sequentielle Kondition im Lernverlauf (erste bis zwölfte Darbietung der Sequenz). Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts (S.E.M.).

Die weitere Analyse der Daten beschränkt sich auf die Subgruppe der *Lerner*.

4.3 Gruppe der *Lerner*

Aufgrund der geringen Probanden/-innenzahl ($n = 10$) wurde die Subgruppen-Analyse mittels Friedman-Test für k-verbundene Stichproben durchgeführt. Bei signifikanten Haupteffekten wurden post-hoc Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für zwei verbundene Stichproben durchgeführt. Durch die beschriebene Ausreißer-Korrektur (vgl. Kap. 3.6) variiert die Anzahl der jeweils eingegangenen Daten. Die Probanden/-innenzahlen werden für jede Analyse angegeben.

4.3.1 Effekte von Messzeitpunkt und Kondition

Der Effekt des Faktors *Messzeitpunkt* wurde getrennt für die unterschiedlichen Stimulationsbedingungen der tDCS (Schein- vs. anodale vs. kathodale tDCS) und die sequentielle und die randomisierte Kondition analysiert. Der Effekt des Faktors *Kondition* wurde unmittelbar mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test untersucht.

Schein-Stimulation

Für die sequentielle Kondition wurde ein signifikanter Haupteffekt des Faktors *Messzeitpunkt* beobachtet ($\chi^2(3) = 11.4$; $p = .005$; $n = 8$). Die weitere Auswertung der Reaktionszeiten zeigte eine signifikante Reduktion der Reaktionszeiten vom Zeitpunkt T1 zum Zeitpunkt T2 ($Z = -2.666$; $p = .004$; $n = 9$) als Hinweis darauf, dass die motorische Sequenz in dieser Gruppe gelernt worden ist. Zwischen den Zeitpunkten T2 und T3 bestand kein signifikanter Unterschied ($Z = -9.8$; $p = .383$; $n = 8$). Die Probanden/-innen zeigten folglich unmittelbar nach dem Lernen keine Interferenzneigung durch die Darbietung einer vorausgehenden randomisierten Abfolge. Eine signifikante Zunahme der Reaktionszeiten vom Zeitpunkt T2 zum Zeitpunkt T4 in der sequentiellen Kondition deutet auf eine verzögert auftretende Interferenzneigung 30 Minuten nach dem Ende des Lerndurchgangs hin ($Z = -2.310$; $p = .020$; $n = 9$). Der Vergleich der Reaktionszeiten zu den Zeitpunkten T3 und T4 zeigt ebenfalls eine signifikante Zunahme und stützt die Annahme einer verzögerten Interferenzneigung nach der 30-minütigen Pause ($Z = -2.192$; $p = .027$; $n = 9$).

Für die randomisierte Kondition wurde bei der Analyse des Faktors *Messzeitpunkt* das Signifikanzniveau knapp verfehlt ($\chi^2(3) = 7.5$; $p = .051$; $n = 8$). Die Analyse dieses Trends zeigte keine signifikante Abnahme der Reaktionszeiten vom Zeitpunkt T1 zum Zeitpunkt T2 ($Z = -1.836$; $p = .066$; $n = 9$). Dies deutet darauf hin, dass es zu keiner unspezifischen Reaktionszeit-Beschleunigung gekommen ist. Es war eine signifikante Abnahme der Reaktionszeiten vom Zeitpunkt T1 zum Zeitpunkt T3 ($Z = -2.497$;

$p = .013$; $n = 10$) und vom Zeitpunkt T1 zum Zeitpunkt T4 ($Z = -2.192$; $p = .028$; $n = 9$) zu verzeichnen. Vergleiche aller anderen Zeitpunkte zeigten keine signifikanten Unterschiede (T2 vs. T3: $Z = -1.599$; $p = .110$; $n = 9$; T2 vs. T4: $Z = -.700$; $p = .484$; $n = 8$; T3 vs. T4: $Z = -1.362$; $p = .173$; $n = 9$).

Der Vergleich der Reaktionszeiten zwischen der randomisierten und der sequentiellen Kondition ergab zum Zeitpunkt T1 keinen signifikanten Unterschied ($Z = -.764$; $p = .492$; $n = 10$) während diese in der sequentiellen Kondition zum Zeitpunkt T2 signifikant schneller waren ($Z = -2.240$; $p = .023$; $n = 8$). Zu den Zeitpunkten T3 und T4 ist kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Konditionen zu beobachten (T3: $Z = -.415$; $p = .734$; $n = 9$, T4: $Z = -.178$; $p = .91$; $n = 9$). Zusammenfassend weisen die Daten der *Lerner* unter der Schein-tDCS darauf hin, dass die motorische Sequenz implizit gelernt wurde. Unmittelbar nach dem Erlernen der SRTT bleiben die Reaktionszeiten in der sequentiellen Bedingung auf dem Niveau von T2 – es besteht somit keine Interferenzneigung. Demgegenüber zeigte sich eine Verlangsamung der Reaktionszeiten als Ausdruck einer verzögerten Interferenzneigung 30 Minuten nach dem Ende des Lerndurchgangs. Die Daten sind in Abb. 4-4 dargestellt.

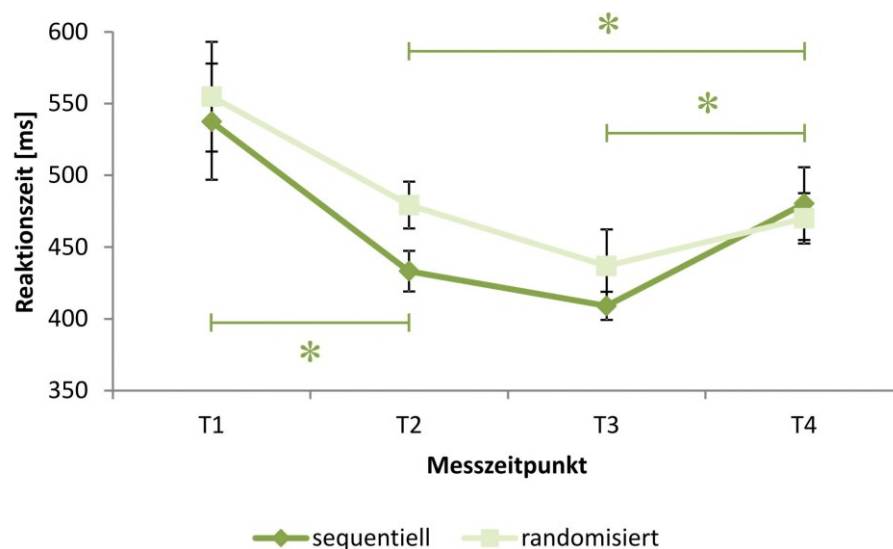


Abb. 4-4 Verlauf der Reaktionszeiten in der Schein-tDCS-Bedingung in der Gruppe der *Lerner* ($n = 10$). Dargestellt ist der Mittelwert der Reaktionszeiten in Millisekunden [ms] über alle Messzeitpunkte für die sequentielle und randomisierte Kondition. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts (S.E.M.).

Anodale Stimulation

Die Analyse der Reaktionszeiten nach anodaler tDCS ergab weder für die sequentielle ($\chi^2(3) = 2.7$; $p = .471$; $n = 8$) noch für die randomisierte Kondition ($\chi^2(3) = .960$; $p = .819$; $n = 10$) einen signifikanten Haupteffekt des Faktors Messzeitpunkt. Allerdings zeigten sich signifikant reduzierte Reaktionszeiten für die sequentielle gegenüber der randomisierten Kondition zum Zeitpunkt (T4) ($Z = -2.497$; $p = .010$; $n = 10$). Für alle anderen Zeitpunkte unterschieden sich die Reaktionszeiten in den beiden Konditionen nicht signifikant (alle $p \geq .82$). Diese Ergebnisse sind in Abb. 4-5 dargestellt.

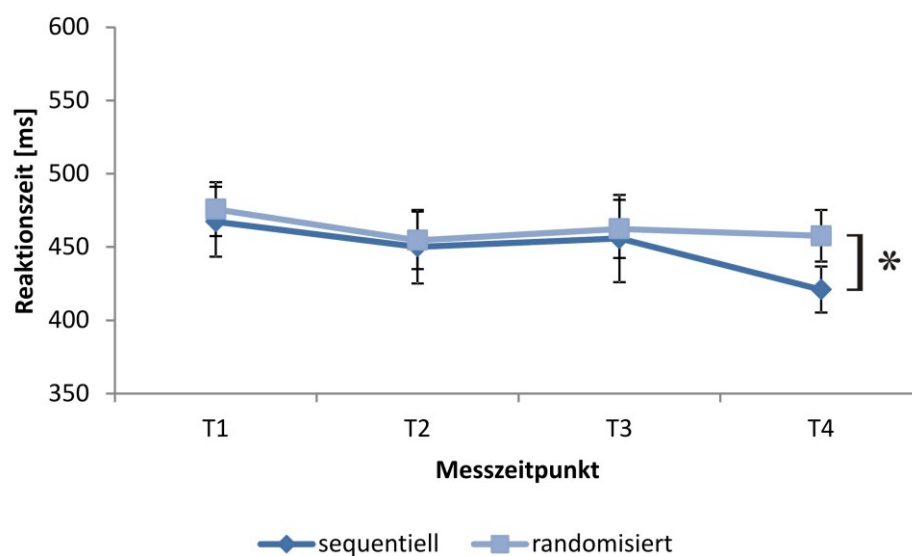


Abb. 4-5 Effekte der anodalen tDCS auf die Reaktionszeiten in der Gruppe der Lerner ($n = 10$). Dargestellt ist der Mittelwert der Reaktionszeiten in Millisekunden [ms] über alle Messzeitpunkte für die sequentielle und randomisierte Kondition. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts (S.E.M.).

Kathodale Stimulation

Auch bei der kathodalen tDCS zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt des Faktors *Messzeitpunkt* in der sequentiellen ($\chi^2(3) = 3.4$; $p = .354$; $n = 9$) und in der randomisierten Kondition ($\chi^2(3) = 2.8$; $p = .45$; $n = 8$). Es waren für alle Zeitpunkte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Konditionen zu verzeichnen (alle $p \geq .32$). Diese Ergebnisse sind in Abb. 4-6 illustriert.

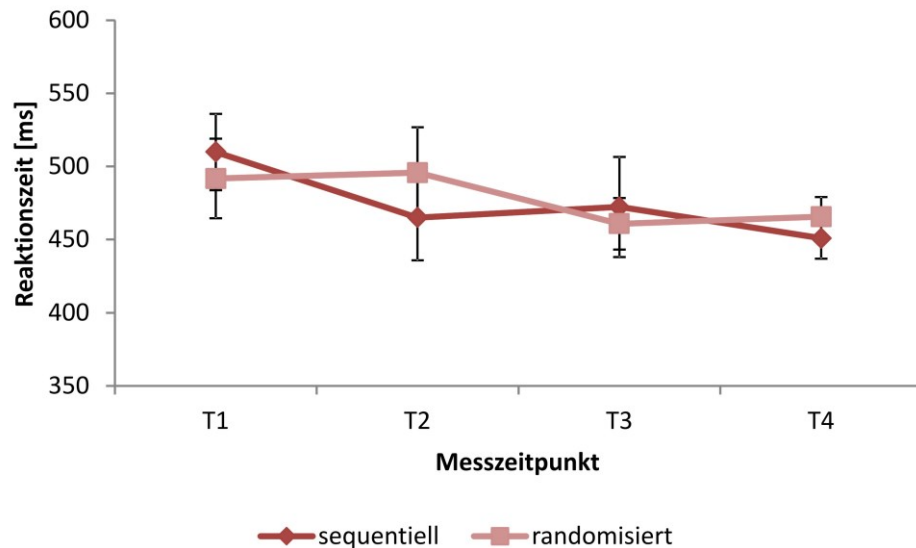


Abb. 4-6 Effekte der kathodalen tDCS auf die Reaktionszeiten in der Gruppe der *Lerner* ($n = 10$). Dargestellt ist der Mittelwert der Reaktionszeiten in Millisekunden [ms] über alle Messzeitpunkte für die sequentielle und randomisierte Kondition. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts (S.E.M.)

4.3.2 Effekte der Stimulation

Der Effekt des Faktors *Stimulation* wurde separat für die unterschiedlichen Messzeitpunkte (T1 vs. T2 vs. T3 vs. T4) und Konditionen (sequentiell vs. randomisiert) untersucht.

Für die sequentielle Kondition war zu den Zeitpunkten T1 ($\chi^2(2) = 2.889$; $p = .278$; $n = 9$), T2 ($\chi^2(2) = 2.889$; $p = .278$; $n = 9$) und T3 ($\chi^2(2) = 2.667$; $p = .328$; $n = 9$) kein signifikanter Effekt zu verzeichnen. Zum Zeitpunkt T4 zeigte sich jedoch ein signifikanter Haupteffekt ($\chi^2(2) = 8.667$; $p = .010$; $n = 9$). Post-hoc Wilcoxon-Tests ergaben eine signifikante Abnahme der Reaktionszeiten für die anodale gegenüber der Schein-tDCS ($Z = -2.090$; $p = .037$; $n = 10$) und für die kathodale gegenüber der Schein-tDCS ($Z = -2.192$; $p = .027$; $n = 9$). Die kathodale und anodale Stimulationsbedingung unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($Z = -1.125$; $p = .301$; $n = 9$). Vergleicht man aber die Effektstärken, so zeigt der Vergleich zwischen der anodalen und der Schein-tDCS einen größeren Effekt (*Cohen's d* = 1.3) als der zwischen der kathodalen und der Schein-tDCS (*Cohen's d* = 0.6). Die Daten sind in Abb. 4-7 zusammenfassend dargestellt.

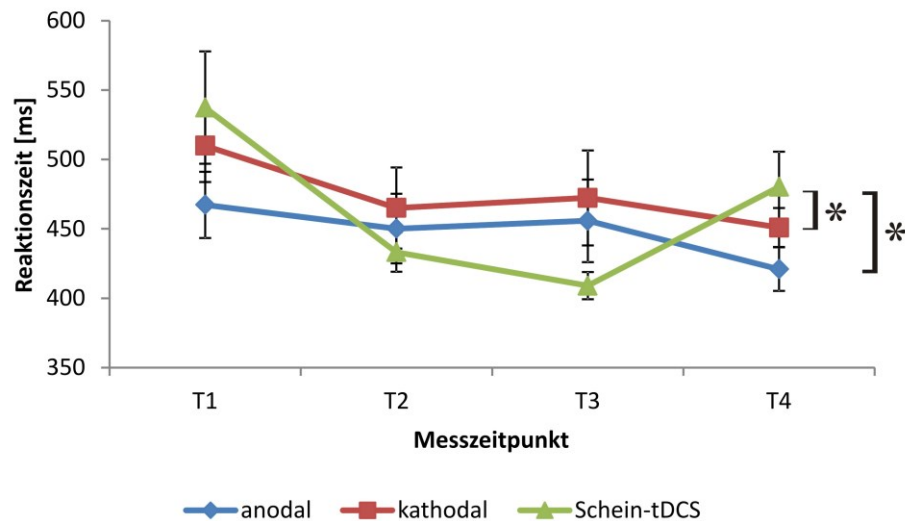


Abb. 4-7 Effekte der tDCS auf die Reaktionszeiten in der sequentiellen Kondition in Abhängigkeit von den tDCS-Bedingungen in der Gruppe der Lerner ($n = 10$). Dargestellt ist der Mittelwert der Reaktionszeiten in Millisekunden [ms] über alle Messzeitpunkte. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts (S.E.M).

In der randomisierten Kondition zeigte sich zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Haupteffekt des Faktors *Stimulation* (T1: $\chi^2(2) = 2.0$; $p = .398$; $n = 9$; T2: $\chi^2(2) = .889$; $p = .685$; $n = 9$; T3: $\chi^2(2) = 3.8$; $p = .187$; $n = 10$; T4: $\chi^2(2) = .25$; $p = .967$; $n = 8$). Die Ergebnisse sind in Abb. 4-8 dargestellt.

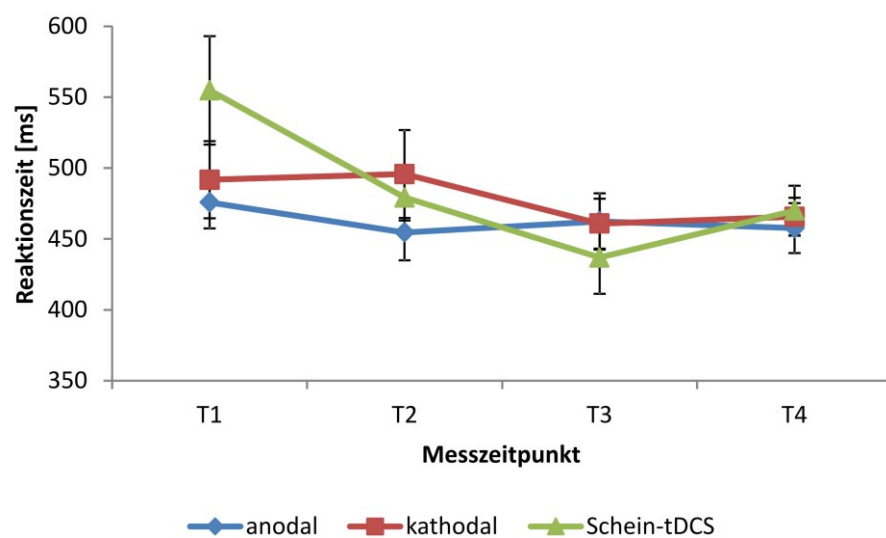


Abb. 4-8 Effekte der tDCS auf die Reaktionszeiten in der randomisierten Kondition in Abhängigkeit von den tDCS-Bedingungen in der Gruppe der Lerner ($n = 10$). Dargestellt ist der Mittelwert der Reaktionszeiten in Millisekunden [ms] über alle Messzeitpunkte. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler des Mittelwerts (S.E.M).

5 Diskussion

Die vorliegende Studie untersuchte den Effekt der tDCS über dem PPC vor dem Lernen auf die implizite Akquisition und Konsolidierung einer motorischen Sequenz. Implizites motorisches Lernen wurde dabei durch die Reduktion der Reaktionszeiten in der SRTT erfasst. Acht Probanden haben trotz der Verwendung der SRTT als etabliertes Paradigma zur Induktion motorischen Lernens die Sequenz in der Scheinbedingung nicht gelernt. Aus diesem Grund wurde eine Subgruppen-Analyse der Gruppe der *Lerner* ($n = 10$) durchgeführt. In der Scheinbedingung zeigte sich allein in der sequentiellen Kondition eine signifikante Abnahme der Reaktionszeiten zwischen den Zeitpunkten T1 und T2 als Ausdruck des motorischen Sequenzlernens. Dieser Effekt zeigte sich weder in der anodalen noch in der kathodalen Bedingung. In der Scheinbedingung liegt kein signifikanter Unterschied der Reaktionszeiten zwischen den Zeitpunkten T2 und T3 vor. Somit besteht unmittelbar nach der Akquisition kein Hinweis auf eine Interferenzneigung. Dies gilt auch für die anodale und kathodale Bedingung. Hingegen ist eine signifikante Verlangsamung vom Zeitpunkt T2 zu T4 zu verzeichnen. Die vorausgehende interferierende Bedingung stört folglich die Ausführung der gelernten Sequenz 30 Minuten nach deren Akquisition. Dieser Effekt ist nach kathodaler und anodaler tDCS nicht zu beobachten. Dies kann als Korrelat einer durch die PPC-tDCS reduzierten Interferenzneigung der gelernten Sequenz nach der 30-minütigen Pause verstanden werden. Die Daten der vorliegenden Arbeit erlauben bei unterschiedlichen Ausgangsniveaus der Reaktionszeiten in den drei Stimulationsbedingungen keine eindeutige Aussage über eine mögliche Beteiligung des PPC an der Akquisition, weisen aber darauf hin, dass der PPC an der Konsolidierung 30 Minuten nach Akquisition einer motorischen Sequenz beteiligt ist.

5.1 Effekte der tDCS auf die Akquisition

In der Scheinbedingung zeigte sich allein in der sequentiellen Kondition eine signifikante Reaktionszeit-Beschleunigung vom Zeitpunkt T1 zu T2 als Korrelat des motorischen Lernens. Nach anodaler und kathodaler tDCS war keine signifikante Abnahme der Reaktionszeiten zu beobachten. Das deutet darauf hin, dass in diesen beiden Bedingungen nicht gelernt wurde. Zum Zeitpunkt T1 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Stimulationsbedingungen, jedoch ist auf

deskriptiver Ebene zu beobachten, dass bei der anodalen und kathodalen Bedingung die Reaktionszeiten zum Zeitpunkt T1 im Mittel um 71 ms in der anodalen und 27 ms in der kathodalen Bedingung schneller waren als in der Scheinbedingung. Dies könnte auf einen Bodeneffekt hindeuten. Das heißt, dass eine weitere Abnahme der Reaktionszeiten nur geringfügig möglich ist. Auf Grundlage der vorliegenden Daten ist somit nur eine eingeschränkte Aussage zur Beteiligung des PPC an der Akquisition möglich. Eine alternative Erklärung der fehlenden Reaktionszeit-Beschleunigung nach anodaler und kathodaler tDCS wäre ein Polarität-unabhängiger hemmender Effekt der PPC-tDCS. Dieser könnte im Vergleich zur Schein-Stimulation als Hinweis darauf verstanden werden, dass sich eine Modulation der Exzitabilität des PPC unabhängig von der Polarität abträglich auf die Akquisition auswirkt.

Vorausgehende PET und fMRT Studien zeigen eine erhöhte Aktivität des PPC bei der impliziten Akquisition einer Bewegung (Doyon et al., 1996; Grafton et al., 1995; Grafton et al., 1998; Seidler et al., 2002; Seidler et al., 2005; Willingham et al., 2002). Diese Daten wurden als Hinweis darauf interpretiert, dass der PPC an der Akquisition beteiligt ist. Allerdings zeigen andere Studien, dass eine Zunahme der Geschwindigkeit, mit der Fingerbewegungen durchgeführt werden, ebenfalls die neuronale Aktivität erhöhen kann (Jäncke et al., 1998; Kawashima et al., 1999; Rao et al., 1996; Witt, Laird, & Meyerand, 2008). Sowohl die Aktivität sensorischer (Kawashima et al., 1999) als auch motorischer Kortexareale (Rao et al., 1996) zeigte eine positive Korrelation mit der Steigerung der Geschwindigkeit von Fingerbewegungen. Die beschriebene Aktivitätszunahme könnte somit eine Begleiterscheinung der Reaktionszeit-Beschleunigung darstellen und nicht notwendigerweise auf einen kausalen Beitrag des PPC für die Akquisition hinweisen. Unterstützt wird diese Hypothese durch Ergebnisse der Studie von Willingham und Kollegen (2002). In dieser Studie war die erhöhte Aktivität des PPC ohne Spezifität für die sequentielle Kondition positiv korreliert mit der Reduktion der Reaktionszeiten, sodass es sich möglicherweise nicht um eine lernspezifische Aktivierung handelt (Willingham et al., 2002). Weitere Studien unterstützen die Annahme, dass die erhöhte Aktivität des PPC nicht spezifisches Korrelat des Lernens sein könnte. Beispielsweise arbeiteten Seidler und Kollegen (2005) mit einer Doppelaufgabe. Neben einer motorischen Aufgabe sollten die Probanden visuell präsentierte Stimuli zählen (Seidler et al., 2005). Der Anstieg der PPC-Aktivität könnte die Bedeutung des PPC für räumliche Aufmerksamkeit repräsentieren.

Zusammenfassend liefern vorausgehende Arbeiten Hinweise auf eine Beteiligung des PPC an der Akquisition eines neuen Bewegungsmusters. Ob und inwieweit die beschriebene Aktivitätszunahme während des Lernens tatsächlich einen kausalen Beitrag des PPC repräsentiert oder eher die Zunahme der Reaktionszeiten widerspiegelt kann auf der Basis der vorliegenden Daten wegen der kleinen Stichprobe und den unterschiedlichen Ausgangsniveaus der Reaktionszeiten in den drei Stimulationsbedingungen jedoch nicht beurteilt werden.

5.2 Effekte der tDCS auf die Konsolidierung

In der Scheinbedingung zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Reaktionszeiten zwischen den Zeitpunkten T2 und T3. Eine Reaktionszeit-Zunahme, wie sie bei einer Interferenzneigung unmittelbar nach Akquisition zu erwarten gewesen wäre, ist folglich nicht nachweisbar. Dies führt zu der Frage, warum sich die Probanden/-innen unmittelbar nach der Akquisition durch die interferierende randomisierte Kondition nicht stören ließen. Eine mögliche Erklärung für die fehlende Interferenzneigung wäre, dass es zeitgleich zu einer unspezifischen Beschleunigung der Reaktionszeiten durch die Bewegungsausführung kam. Dies könnte einer Verlangsamung durch die Interferenz entgegengewirkt haben. Dafür spricht, dass sich auf deskriptiver Ebene vom Zeitpunkt T2 zu T3 eine nicht-signifikante Beschleunigung der Reaktionszeiten zeigt, die in der randomisierten Kondition stärker als bei Ausführung der gelernten Sequenz ausgeprägt ist. Während zum Zeitpunkt T2 die Ausführung der Sequenz noch signifikant schneller gegenüber der randomisierten Kondition ist, findet sich zum Zeitpunkt T3 kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den beiden Bedingungen. Die Interferenz könnte sich demnach bremsend auf die sequentielle Kondition ausgewirkt haben, ohne dass dies bei zeitgleich beschleunigter Bewegungsausführung zu einer signifikanten Zunahme der Reaktionszeiten führte. Alternativ muss in Betracht gezogen werden, dass die randomisierte Kondition als solche nicht geeignet war, mit dem gelernten Muster zu interferieren. Dies führt allerdings zu der Frage, warum zum Zeitpunkt T4 eine Interferenz durch eine vergleichbare randomisierte Abfolge beobachtet werden konnte. Denkbar wäre, dass die 30-minütige Pause die Interferenzneigung erhöht hat, und die erlernte Sequenz somit labiler gegenüber der interferierenden randomisierten Abfolge geworden ist. Jedoch wurde in anderen Studien eine Abnahme der Interferenzneigung (Walker et al., 2003) oder eine gleichbleibende Anfälligkeit gegenüber einer Interferenz (Goedert & Willingham, 2002) nach einer

Pause beobachtet. Zudem führte die identische Vorgehensweise in einer vorausgehenden Arbeit zu einer Interferenzneigung unmittelbar nach Akquisition (Focke et al., 2016). In der anodalen und kathodalen Bedingung ist unmittelbar nach Akquisition ebenfalls keine Interferenzneigung zu beobachten. Folglich wird die Stabilität der erlernten Sequenz durch die PPC-tDCS zu diesem Zeitpunkt nicht gestört. Da sich die erlernte Sequenz unmittelbar nach Akquisition in der Scheinbedingung stabil gegenüber der Interferenz verhält, kann keine zusätzliche Stabilisierung stattfinden und somit ist auf Basis der Daten nur eine eingeschränkte Aussage über die Bedeutung des PPC für die frühe Konsolidierung möglich.

Die Interferenzneigung tritt in der Scheinbedingung erst zum Zeitpunkt T4 auf – also mit einer zeitlichen Verzögerung von 30 Minuten nach Akquisition: Vergleicht man die Reaktionszeiten zwischen den Zeitpunkten T2 und T4 in der Scheinbedingung, so fällt eine signifikante Verlangsamung auf. Diese ist nach kathodaler und anodaler tDCS nicht zu beobachten. Zudem sind die Reaktionszeiten in beiden Bedingungen zum Zeitpunkt T4 im Vergleich zur Schein-Stimulation signifikant schneller. Dies könnte zur Annahme eines Polarität-unabhängigen Effekts der PPC-tDCS führen, welcher eine Reduktion der Interferenzneigung nach der 30-minütigen Pause bewirkt. Allerdings sind die Probanden/-innen nach der Pause allein in der anodalen Bedingung bei der Ausführung der Sequenz signifikant schneller als in der randomisierten Kondition. Somit ist nicht auszuschließen, dass in der kathodalen Bedingung eine unspezifische Beschleunigung der Bewegungsausführung eine Reduktion der Interferenzneigung vortäuscht. Der Effekt der anodalen tDCS auf die Reaktionszeiten zum Zeitpunkt T4 ist zudem größer (*Cohen's d* = 1.3 anodal vs. Schein-tDCS; *Cohen's d* = 0.6 kathodal vs. Schein-tDCS). Dies deutet darauf hin, dass spezifisch die anodale tDCS die Interferenzneigung in diesem Zeitfenster reduziert und die Konsolidierung der gelernten Sequenz begünstigt. Der Effekt der kathodalen tDCS ist hingegen als eher unspezifisch zu werten. Somit weisen die Ergebnisse darauf hin, dass der PPC in die Konsolidierung motorischer Sequenzen involviert ist und die Modulation durch die anodale PPC-tDCS nach spätestens 30 Minuten verhaltensrelevant wird.

Der fazitätierende Effekt der anodalen tDCS könnte dabei auf neuroplastischen Veränderungen beruhen, die durch die PPC-tDCS induziert werden könnten. Bei der M1-tDCS zeigten sich bei einer Stimulationsdauer von 9 bis 13 min Nacheffekte bezüglich der kortikospinalen Exzitabilität, die über einen Zeitraum von 30 bis 90 min nach der Stimulation anhielten (Gartside, 1968; Nitsche & Paulus, 2001). Als

Grundlage der tDCS-vermittelten Nacheffekte werden neuroplastische Prozesse vermutet, die auf LTP- und LTD-ähnlichen Veränderungen basieren (Gartside, 1968; Liebetanz, 2002; Nitsche et al., 2004; Rango et al., 2008). Sowohl LTP- als auch LTD-ähnliche Prozesse sind physiologische Korrelate von Lernprozessen auf zellulärer Ebene und experimentell als Korrelate des motorischen Lernens nachweisbar (Rioult-Pedotti, 2000). Daher wäre denkbar, dass die PPC-tDCS Prozesse des motorischen Lernens bahnen könnte. Studien liefern Hinweise darauf, welche Prozesse auf zellulärer Ebene in der 30-minütigen Zeitspanne ablaufen könnten. Die LTP bewirkt eine Stärkung neuronaler Synapsen. Voraussetzung für die Induktion einer LTP ist eine nahezu simultane Aktivität des prä- und des postsynaptischen Neurons (Nicoll & Malenka, 1999). Der glutamaterge NMDA-Rezeptor verfügt über die für neuroplastische Prozesse entscheidende Eigenschaft, dass er zugleich von der präsynaptisch vermittelten Neurotransmitter-Freisetzung und der postsynaptischen Spannung abhängig ist (Nicoll & Malenka, 1999; Sweatt, 2016). Kommt es zur präsynaptischen Glutamat-Freisetzung und einer simultanen postsynaptischen Depolarisation, wird ein postsynaptischer Kalzium-Einstrom ermöglicht. Die Depolarisation hebt dabei die durch ein positiv geladenes Magnesium-Ion vermittelte Blockade der Pore des NMDA-Rezeptors auf (Nicoll & Malenka, 1999). Studien konnten zeigen, dass die tDCS das glutamaterge NMDA-Rezeptorsystem beeinflusst (Clark et al., 2011; Hunter et al., 2015; Liebetanz, 2002; Nitsche et al., 2004; Nitsche, Fricke et al., 2003; Stagg et al., 2009). Der Anstieg der Kalziumkonzentration im postsynaptischen Neuron dauert nur wenige Sekunden an (Sweatt, 2016). Entscheidend für die LTP sind daher intrazelluläre Mechanismen, die auf den Anstieg der Kalziumkonzentration folgen. Studien weisen darauf hin, dass bestimmte Proteinkinasen, deren Aktivität über die Dauer des Kalzium-Einstroms hinausgeht, für die frühe LTP relevant sind (Roberson et al., 1996). Die Proteinkinasen phosphorylieren Proteine und können so beispielsweise regulativ auf Enzymaktivität wirken. Durch ihre Fähigkeit zur Autophosphorylierung, die im Sinne eines Kalzium-unabhängigen Aktivierungsmechanismus zu verstehen ist, können die Kinasen für länger andauernde Prozesse verantwortlich sein. Im Einklang mit einer Relevanz der Kinasen für die LTP, konnte für die Calcium-Calmodulin Kinase II (CaMKII) gezeigt werden, dass sie bestimmte Glutamat-Rezeptoren phosphoryliert (Roberson et al., 1996). Die meisten Studien, die den zellulären Mechanismus der LTP untersuchten, haben mit hippokampalen Neuronen gearbeitet, sodass bezüglich der zellulären Prozesse während

des motorischen Lernens im PPC nur spekuliert werden kann. Die beschriebenen Prozesse könnten aber die Grundlage der beobachteten Fazilitierung nach anodaler PPC-tDCS des motorischen Lernens 30 Minuten nach Akquisition sein.

Im Widerspruch zur Annahme einer neuroplastisch-vermittelten Fazilitierung der Konsolidierung durch die PPC-tDCS stehen Ergebnisse einer tierexperimentellen Studie (Luft, 2004). Diese Studie untersuchte einen potentiellen Beitrag des M1 zur Konsolidierung. In einem Kontrollexperiment wurde ergänzend die Inhibition der Proteinsynthese des PPC untersucht. Um zu prüfen, ob bei der Konsolidierung neuroplastische Veränderungen im Sinne LTP- oder LTD-ähnlicher Prozesse anzunehmen sind, wurde die Proteinsynthese mittels lokaler Anisomycin Injektion inhibiert, wodurch neuroplastische Veränderungen unterdrückt werden. In der Arbeit von Luft und Kollegen (2004) zeigte sich allerdings kein hemmender Effekt auf die Konsolidierung, wenn die Anisomycin-Injektion in den PPC erfolgte. Allerdings betont die Arbeitsgruppe, dass diese Injektionen lediglich als Kontrolle dienten und das experimentelle Design durch Beschränkung auf eine unilaterale Injektion keine definitiven Rückschlüsse auf die Rolle des PPC zuließe. Zudem muss beachtet werden, dass bei der frühen LTP neben der Proteinsynthese weitere Mechanismen wie z. B. die Aktivierung von Kinasen eine Rolle spielen (Roberson et al., 1996).

Wenige Studien haben bisher die Bedeutung des PPC für die Konsolidierung einer motorischen Sequenz untersucht. Im Einklang mit den vorliegenden Ergebnissen stehen die Ergebnisse zweier bildgebender Studien (Sakai et al., 1998; Shadmehr, 1997). Es wurde eine Veränderung des neuronalen Aktivitätsmusters von der Akquisition zur Konsolidierung beim Erlernen gezielter Bewegungen in einem Kräftefeld festgestellt (Shadmehr, 1997). Bei der Akquisition zeigte sich zunächst eine erhöhte präfrontale Aktivität, während bei der Konsolidierung eine Aktivitätserhöhung im linken PPC, im PMC und in zerebellären Strukturen zu verzeichnen war. Auch bei motorischem Sequenzlernen zeigte sich im fMRT eine vergleichbare zeitliche Abfolge neuronaler Aktivitätsmuster: Im Verlauf des motorischen Lernprozesses waren ebenfalls zunächst frontale, später vermehrt parietale Kortexareale aktiv (Sakai et al., 1998). Im Einklang mit der Annahme einer Bedeutung des PPC für die Konsolidierung zeigte eine weitere Studie eine Veränderung des parietalen Aktivitätsmusters im Verlauf des Lernens (Kawashima et al., 1995). Während Teile des superioren sowie inferioren PPC eine kontinuierlich erhöhte Aktivität zeigten, kam es in der späten Phase der Akquisition sowie der Konsolidierung nach einer 30-minütigen Pause zu einer zusätzlichen

Aktivitätszunahme inferiorer Areale beider PPC-Anteile. Diese Beobachtung könnte darauf hinweisen, dass Unterschiede der PPC-Aktivität nicht qualitativ, sondern quantitativ sein könnten. Man könnte spekulieren, dass die PPC-Aktivität im Verlauf der Akquisition und Konsolidierung kontinuierlich ansteigt und diese eine gewisse Schwelle erreichen muss, um verhaltensrelevant zu werden. Die nach der anodalen PPC-tDCS beobachtete verminderte Interferenzneigung 30 Minuten nach der Akquisition könnte Ausdruck des Erreichens dieser vermuteten Schwelle sein.

Mögliche Netzwerkeffekte der tDCS

Neben dem PPC sind weitere Areale an der Konsolidierung beteiligt. So gibt es Hinweise auf einen Beitrag vom M1 zur frühen Konsolidierung: 1 Hz rTMS über dem M1 direkt nach der Akquisition unterbricht die frühe Konsolidierung beim motorischen Lernen (Muellbacher et al., 2002). Die Bedeutung des M1 für die Konsolidierung konnte speziell für das Schlaf-unabhängige *Off-line Improvement* in einer weiteren rTMS-Studie gezeigt werden, die implizites Sequenzlernen mittels SRTT untersuchte (Robertson, Press, & Pascual-Leone, 2005). Es gibt Hinweise darauf, dass der Bedeutung des M1 für die Konsolidierung neuroplastische Prozesse zugrunde liegen. Tierexperimentell wurden Effekte der lokalen Injektion einer die Proteinsynthese hemmenden Substanz (Anisomycin) in den M1 auf das motorische Lernen untersucht (Luft, 2004). Durch Hemmung der Proteinsynthese können neuroplastische Veränderungen unterdrückt werden. Es wurde ein hemmender Effekt auf die Konsolidierung verzeichnet, was auf einen neuroplastisch-vermittelten Beitrag des M1 zur Konsolidierung hindeutet. Neben dem M1 scheinen weitere neuronale Strukturen an der Konsolidierung beteiligt zu sein. Es gibt Hinweise einer rTMS-Studie, dass auch das SMA einen Beitrag zur Konsolidierung beim motorischen Sequenzlernen leistet (Tanaka, Honda, Hanakawa, & Cohen, 2010). Allerdings besteht Inkonsistenz zu einer anderen Studie (Sakai et al., 1998), sodass der Beitrag nicht für alle motorischen Aufgaben generalisierbar zu sein scheint. Der PMC scheint ebenfalls eine relevante Bedeutung für die Konsolidierung beim motorischen Sequenzlernen zu spielen (Focke et al., 2016; Kantak et al., 2012; Nitsche et al., 2010; Shadmehr, 1997). Focke et al. (2016) beobachteten eine reduzierte Interferenzneigung beim motorischen Sequenzlernen nach kathodaler PMC-tDCS. Der Effekt war unmittelbar nach Akquisition nachweisbar. Dies könnte auf eine Interaktion des PMC mit dem M1 bei

der frühen Konsolidierung hindeuten: Die kathodale tDCS könnte eine mit der M1 Aktivierung interferierende PMC-Aktivität vermindert haben (Focke et al., 2016).

Diese Hinweise auf eine Beteiligung anderer kortikaler Areale an der Konsolidierung führen zu der Frage, ob der beobachtete Effekt spezifisch auf eine Veränderung der PPC-Exzitabilität zurückzuführen ist oder aber durch Veränderungen der Exzitabilität funktionell verbundener Areale erklärt werden könnte. Obwohl die Lokalisation des PPC mittels Neuronavigation und des M1 mittels TMS gesteuert und ein Mindestabstand von 2 cm zwischen dem motorischen Handareal und dem PPC sichergestellt wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Effekte auf eine Modulation der Exzitabilität in funktionell mit dem PPC verbundenen Arealen zurückgeführt werden könnten. Der PPC ist strukturell und funktionell mit dem M1 verbunden. In einer Studie wurde untersucht, ob die PPC-tDCS Veränderungen der M1-Exzitabilität nach sich zieht (Rivera-Urbina et al., 2015). Es konnte eine Polarität-abhängige Veränderung der M1-Exzitabilität im Sinne einer Steigerung nach anodaler und einer Minderung nach kathodaler tDCS festgestellt werden. Die Effekte hielten mindestens 120 Minuten nach der tDCS an. Somit könnte eine PPC-vermittelte Exzitabilität-Modulation des M1 einen Effekt auf die Konsolidierung haben, da es auch Hinweise dafür gibt, dass der M1 an der Konsolidierung beteiligt ist (Luft, 2004; Muellbacher et al., 2002; Richardson et al., 2006). Allerdings deuten Studien darauf hin, dass für einen Effekt der Exzitabilität-Modulation des M1 auf motorisches Lernen der Zeitpunkt der tDCS-Applikation eine entscheidende Rolle spielt: Es wurde lediglich in den Studien ein fazilitierender Effekt der anodalen tDCS auf Akquisition und Konsolidierung beobachtet, in denen tDCS über dem M1 *während* der Akquisition appliziert wurde (Nitsche, Schauenburg et al., 2003; Reis et al., 2009). Hingegen wurde bei der tDCS-Applikation über dem M1 *vor* dem motorischen Training kein Effekt auf das motorische Lernen beobachtet (Kuo et al., 2008; Savic & Meier, 2016). Somit wäre auch bei stattgehabter PPC-vermittelter Exzitabilität-Modulation des M1 bei Stimulation *vor* der Akquisition kein Effekt der veränderten M1 Exzitabilität auf die Konsolidierung zu erwarten.

Zusammenfassend unterstützt die vorliegende Arbeit die Annahme eines kausalen Beitrags des PPC zur Konsolidierung einer implizit erlernten Bewegungssequenz.

5.3 Limitationen

Eine zentrale Limitation der vorliegenden Arbeit ist die geringe Zahl von Probanden/-innen, bei denen motorisches Sequenzlernen induziert werden konnte. Bei acht der achtzehn Probanden/-innen kam es unter der Scheinbedingung zu keiner Reduktion der Reaktionszeiten und somit nicht zu einer erfolgreichen Akquisition der Sequenz. Die SRTT ist ein Standardparadigma und hat sich in vielen Studien als verlässliche Methode erwiesen, motorisches Lernen zu induzieren (Focke et al., 2016; Kang & Paik, 2011; Krause et al., 2016; Nitsche, Schauenburg et al., 2003). Als Konsequenz mussten die Daten der acht Probanden/-innen von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden, sodass sich die Ergebnisse auf eine Probanden/-innenzahl von $n = 10$ stützen. Mit der Abnahme der Probanden/-innenzahl geht eine Abnahme der statistischen Power einher. Es wurden nicht-parametrische statistische Verfahren eingesetzt, um der reduzierten Probanden/-innenzahl Rechnung zu tragen. Über die Gründe für das Ausbleiben des Sequenzlernens in dieser Gruppe kann lediglich spekuliert werden. Denkbar wäre, dass die Wiederholungsrate der Sequenz zu gering war, um motorisches Lernen zu induzieren. Gegen diese Annahme spricht jedoch, dass die identische Vorgehensweise in einer vorausgehenden Arbeit zu motorischem Lernen geführt hatte (Focke et al., 2016). Das Paradigma scheint somit prinzipiell geeignet zu sein, motorisches Lernen zu induzieren. Die Daten der vorliegenden Arbeit geben dennoch Anlass, Vor- und Nachteile einer Veränderung der Methodik zu reflektieren. Eine Möglichkeit zur Verbesserung könnte darin bestehen, *Nicht-Lerner* schneller zu identifizieren, indem man zu jedem Messtermin eine Schein-tDCS der anodalen bzw. kathodalen bzw. Schein-tDCS voranstellt und als Voraussetzung für die weitere Teilnahme eine Reaktionszeit-Reduktion unter der Scheinbedingung festlegt. Dies würde als weiteren Vorteil zur Konsequenz haben, dass ein Tagesform-abhängiger Effekt ausgeschlossen würde, da für die anodale sowie die kathodale tDCS ein Vergleich zur Scheinbedingung desselben Tages erhoben würde. Ein Nachteil dieser Vorgehensweise würde allerdings darin bestehen, dass nicht nur drei parallele Versionen der SRTT entwickelt werden müssten, sondern sechs. Eine alternative Möglichkeit würde darin bestehen, die Akquisitionsphase individuell bis zum Erreichen eines Lern-Kriteriums zu verlängern, wie es beispielsweise in der Studie von Sakai und Kollegen gehandhabt wurde (Sakai et al., 1998). Allerdings würde hierdurch unter Umständen der zeitliche Abstand zwischen

dem Ende der Stimulation und dem Ende des SRTT-Trainings über die Probanden variieren.

Als ein weiterer kritischer Punkt ist die relativ geringe Stimulationsintensität von $28 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ zu diskutieren. Hier stellt sich die Frage, ob eine höhere Intensität, wie sie beispielsweise in der Arbeit von Elbert und Kollegen (1981) mit $147 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ appliziert wurde, notwendig bzw. besser geeignet gewesen wäre, um die Effekte der tDCS über dem PPC zu untersuchen. Allerdings konnten Studien zeigen, dass eine höhere Intensität mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen der Stimulation assoziiert ist (Nitsche, Liebetanz, Lang et al., 2003; Poreisz, Boros, Antal, & Paulus, 2007). Die verwendete Stimulationsintensität gilt hingegen als sicher (Nitsche, Liebetanz, Lang et al., 2003).

Ebenso kritisch zu betrachten ist die Tatsache, dass kein Maß für die Exzitabilität oder zumindest die Aktivität des PPC erhoben worden ist. Der Effekt der tDCS auf die Exzitabilität wurde auf Basis der Daten vorangehender Studien lediglich angenommen (Bindman et al., 1964; Purpura & McMurtry, 1965). Während als Maß für die Exzitabilität des M1 der Effekt der TMS über M1 auf die MEP-Amplitude geeignet scheint (Rivera-Urbina et al., 2015), stellt sich die Frage, wie die PPC-Exzitabilität adäquat erfasst werden könnte. Die Elektroenzephalographie (EEG) und die MEG erlauben beispielsweise keine Aussagen über die Exzitabilität, könnten aber über die Messung der Aktivität indirekt zumindest eine Abschätzung der der tDCS zugrunde liegenden Prozesse zulassen.

Während die vorliegenden Daten eine Aussage über Effekte der PPC-tDCS auf die frühe Konsolidierung erlauben, stellt sich die Frage, wie lange die beobachteten Effekte anhalten. Die Beantwortung der Frage erfordert eine Nachuntersuchung zum Beispiel am Tag nach dem SRTT-Training. Aufgrund des explorativen Charakters der vorliegenden Arbeit, wurde auf eine solche Nachmessung zunächst verzichtet. Nachfolgende Studien könnten dieser Frage nachgehen und zudem auch die Frage nach den Effekten einer wiederholten tDCS auf die Konsolidierung untersuchen.

5.4 Schlussfolgerungen

Die vorliegenden Daten weisen auf eine Bedeutung des linken PPC für die Konsolidierung einer implizit erlernten motorischen Sequenz hin. Ein möglicher funktioneller Beitrag des PPC zur Akquisition einer motorischen Sequenz kann auf der Basis der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden.

5.5 Ausblick

Die vorliegende Arbeit konnte Hinweise für eine relevante Rolle des PPC für die Konsolidierung einer motorischen Sequenz liefern. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass die Stichprobengröße sehr gering ist und zudem nur junge Probanden/-innen beinhaltet. Eine PPC-tDCS einer größeren Kohorte zur Untermauerung der beobachteten Effekte würde die Befunde der vorliegenden Studie stützen. Hierbei sollten auch Gruppen unterschiedlichen Alters untersucht werden, um eine Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu ermöglichen. Durch die systematische Variation des Zeitpunkts der tDCS (*vor* vs. *während* vs. *nach* dem SRTT Training) könnte zudem die Relevanz des Zeitpunkts der Stimulation genauer untersucht werden. Bestätigen sich die Hinweise auf einen relevanten Beitrag des PPC zur Konsolidierung in einer größeren Stichprobe, so wäre eine Untersuchung der genauen Dauer der beobachteten Effekte interessant. Es könnte außerdem der Effekt einer wiederholten PPC-tDCS auf die Konsolidierung untersucht werden. Auf diese Weise könnte das Potential der PPC-tDCS exploriert werden, motorisches Lernen langfristig zu modulieren.

Zur Überprüfung der Hypothese, dass die Effekte der tDCS vom Aktivitätsniveau des PPC zum Zeitpunkt der Applikation abhängen könnten, wäre eine Kombination der tDCS mit der EEG oder MEG ein denkbarer Ansatz. Dies könnte die Untersuchung des Aktivitätsniveaus zum Zeitpunkt der tDCS ermöglichen. Zusätzlich könnten bei einer Kombination der PPC-tDCS mit der EEG oder MEG Informationen zur PPC-Aktivität während der impliziten Konsolidierung einer motorischen Sequenz gewonnen werden. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass es sich hierbei um indirekte Maße des neuronalen Geschehens handelt und bislang unklar ist, inwieweit diese tatsächlich neuronale Exzitabilität repräsentieren.

Für eine genauere Charakterisierung des Mechanismus, der dem beobachteten Effekt der PPC-tDCS auf die Konsolidierung zugrunde liegt, ist ein ähnlicher tierexperimenteller Ansatz denkbar, wie er von Luft (2004) genutzt wurde, bei dem Anisomycin mit der Wirkung der Proteinsynthese-Inhibition lokal in M1 injiziert wurde. Ergänzend wäre interessant, den Effekt einer Proteinkinase-Inhibition auf die PPC-tDCS Effekte zu untersuchen, da Proteinkinasen für einen Proteinsynthese-unabhängigen Mechanismus der LTP relevant zu sein scheinen (Roberson et al., 1996; Sweatt, 2016). So könnte geprüft werden, ob der Effekt der anodalen tDCS auf die

Konsolidierung neuroplastisch vermittelt ist oder ob hier andere Mechanismen zugrunde liegen.

Wenn sich die Evidenz für die Bedeutung des PPC für die Konsolidierung weiter verdichtet, könnte in einem weiteren Schritt in klinischen Studien die PPC-tDCS als supportive Maßnahme in der Neurorehabilitation untersucht werden. In fMRT-Studien wurden Hinweise auf eine Beteiligung des parietalen Kortex bei Prozessen der Reorganisation nach ischämischem Insult gefunden (Ward, 2003; Ward, Brown, Thompson, & Frackowiak, 2003). Denkbar wäre, dass die Zunahme der Exzitabilität des PPC der betroffenen und / oder die Verminderung der Exzitabilität der nicht betroffenen Hemisphäre die Neurorehabilitation unterstützen könnte. Die Daten der tDCS über M1 bei Schlaganfallpatienten stützt diese Annahme (Boggio et al., 2007; Fregni et al., 2005; Hummel et al., 2005; Hummel et al., 2006; Lindenberg, Renga, Zhu, Nair, & Schlaug, 2010; Stagg et al., 2012). Die M1-tDCS kommt in vielen Ländern bereits klinisch als *Off-label* Therapie bei Schlaganfallpatienten im Rahmen der motorischen Rehabilitation zum Einsatz (Fregni et al., 2014). Die Effekte der tDCS über M1 bei Schlaganfallpatienten sind bei wiederholter Applikation (viermal wöchentlich) bis zu zwei Wochen nach der Stimulation nachweisbar (Boggio et al., 2007). Die wiederholte Applikation der tDCS könnte folglich das Potential haben, eine langfristige Verbesserung motorischer Funktionen herbeizuführen. Die vorliegende Studie zeigt, dass die anodale tDCS über dem PPC vor dem Lernen die Konsolidierung einer motorischen Sequenz fazitätieren kann. Die Ergebnisse sprechen dafür, dem Potential der parietalen tDCS als supportiver therapeutischer Maßnahme in der Rehabilitation von Schlaganfall-Patienten weiter nachzugehen. Ein denkbarer Ansatz wäre eine PPC-tDCS *vor* dem Lernen mit einer M1-tDCS *während* des Lernprozesses zu kombinieren. Die PPC-tDCS könnte dabei den fazitätierenden Effekt der M1-tDCS auf die Konsolidierung verstärken.

6 Literaturverzeichnis

- Andersen, R. A., & Buneo, C. A. (2002). Intentional maps in posterior parietal cortex. *Annual Review of Neuroscience*, *25*, 189–220.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.25.112701.142922>
- Berlucchi, G., & Vallar, G. (2018). The history of the neurophysiology and neurology of the parietal lobe. *Handbook of Clinical Neurology*, *151*, 3–30.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63622-5.00001-2>
- 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. *The Journal of Physiology*, *172*(3), 369–382.
- Blakemore, S.-J., & Sirigu, A. (2003). Action prediction in the cerebellum and in the parietal lobe. *Experimental Brain Research*, *153*(2), 239–245.
<https://doi.org/10.1007/s00221-003-1597-z>
- Boecker, H., Jankowski, J., Ditter, P., & Scheef, L. (2008). A role of the basal ganglia and midbrain nuclei for initiation of motor sequences. *NeuroImage*, *39*(3), 1356–1369. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.09.069>
- Boggio, P. S., Nunes, A., Rigonatti, S. P., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2007). Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *25*(2), 123–129.
- Bolognini, N., Convento, S., Banco, E., Mattioli, F., Tesio, L., & Vallar, G. (2015). Improving ideomotor limb apraxia by electrical stimulation of the left posterior parietal cortex. *Brain : a Journal of Neurology*, *138*(Pt 2), 428–439.
<https://doi.org/10.1093/brain/awu343>
- Brodts, S., Gais, S., Beck, J., Erb, M., Scheffler, K., & Schönauer, M. (2018). Fast track to the neocortex: A memory engram in the posterior parietal cortex. *Science (New York, N.Y.)*, *362*(6418), 1045–1048. <https://doi.org/10.1126/science.aau2528>
- Buneo, C. A., Jarvis, M. R., Batista, A. P., & Andersen, R. A. (2002). Direct visuomotor transformations for reaching. *Nature*, *416*, 632 EP -. <https://doi.org/10.1038/416632a>
- Bushnell, M. C., Goldberg, M. E., & Robinson, D. L. (1981). Behavioral enhancement of visual responses in monkey cerebral cortex. I. Modulation in posterior parietal cortex related to selective visual attention. *Journal of Neurophysiology*, *46*(4), 755–772.
- Chersi, F., Ferrari, P. F., & Fogassi, L. (2011). Neuronal chains for actions in the parietal lobe: a computational model. *PloS One*, *6*(11), e27652.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027652>
- Clark, V. P., Coffman, B. A., Trumbo, M. C., & Gasparovic, C. (2011). Transcranial direct current stimulation (tDCS) produces localized and specific alterations in

- neurochemistry: a ^1H magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroscience Letters*, 500(1), 67–71. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.05.244>
- Clower, D. M., Hoffman, J. M., Votaw, J. R., Faber, T. L., Woods, R. P., & Alexander, G. E. (1996). Role of posterior parietal cortex in the recalibration of visually guided reaching. *Nature*, 383(6601), 618–621. <https://doi.org/10.1038/383618a0>
- Convento, S., Bolognini, N., Fusaro, M., Lollo, F., & Vallar, G. (2014). Neuromodulation of parietal and motor activity affects motor planning and execution. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 57, 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.03.006>
- Corbetta, M., Miezin, F. M., Shulman, G. L., & Petersen, S. E. (1993). A PET study of visuospatial attention. *The Journal of Neuroscience*, 13(3), 1202–1226.
- Creem-Regehr, S. H. (2009). Sensory-motor and cognitive functions of the human posterior parietal cortex involved in manual actions. *Neurobiology of Learning and Memory*, 91(2), 166–171. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.10.004>
- Desmurget, M., Epstein, C. M., Turner, R. S., Prablanc, C., Alexander, G. E., & Grafton, S. T. (1999). Role of the posterior parietal cortex in updating reaching movements to a visual target. *Nature Neuroscience*, 2(6), 563–567. <https://doi.org/10.1038/9219>
- Doyon, J. (2008). Motor sequence learning and movement disorders. *Current Opinion in Neurology*, 24(4), 478–483. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328304b6a3>
- Doyon, J., Bellec, P., Amsel, R., Penhune, V., Monchi, O., Carrier, J., . . . Benali, H. (2009). Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behavioural Brain Research*, 199(1), 61–75. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.11.012>
- Doyon, J., Owen, A. M., Petrides, M., Sziklas, V., & Evans, A. C. (1996). Functional anatomy of visuomotor skill learning in human subjects examined with positron emission tomography. *European Journal of Neuroscience*, 8(4), 637–648. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1996.tb01249.x>
- Edwards, D. J., Krebs, H. I., Rykman, A., Zipse, J., Thickbroom, G. W., Mastaglia, F. L., . . . Volpe, B. T. (2009). Raised corticomotor excitability of M1 forearm area following anodal tDCS is sustained during robotic wrist therapy in chronic stroke. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 27(3), 199–207. <https://doi.org/10.3233/RNN-2009-0470>
- Elbert, T., Lutzenberger, W., Rockstroh, B., & Birbaumer, N. (1981). The influence of low-level transcortical DC-currents on response speed in humans. *The International Journal of Neuroscience*, 14(1-2), 101–114.
- Filmer, H. L., Dux, P. E., & Mattingley, J. B. (2015). Dissociable effects of anodal and cathodal tDCS reveal distinct functional roles for right parietal cortex in the detection of single and competing stimuli. *Neuropsychologia*, 74, 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.01.038>

- Fischer, S., Hallschmid, M., Elsner, A. L., & Born, J. (2002). Sleep forms memory for finger skills. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*(18), 11987–11991. <https://doi.org/10.1073/pnas.182178199>
- Floyer-Lea, A., Wylezinska, M., Kincses, T., & Matthews, P. M. (2006). Rapid modulation of GABA concentration in human sensorimotor cortex during motor learning. *Journal of Neurophysiology*, *95*(3), 1639–1644. <https://doi.org/10.1152/jn.00346.2005>
- Focke, J., Kemmet, S., Krause, V., Keitel, A., & Pollok, B. (2016). Cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS) applied to the left premotor cortex (PMC) stabilizes a newly learned motor sequence. *Behavioural Brain Research*, *316*, 87–93. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.08.032>
- Fogassi, L., & Luppino, G. (2005). Motor functions of the parietal lobe. *Current Opinion in Neurobiology*, *15*(6), 626–631. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.10.015>
- Fregni, F., Boggio, P. S., Mansur, C. G., Wagner, T., Ferreira, M. J. L., Lima, M. C., . . . Pascual-Leone, A. (2005). Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *NeuroReport*, *16*(14), 1551–1555.
- Fregni, F., Nitsche, M. A., Loo, C. K., Brunoni, A. R., Marangolo, P., Leite, J., . . . Bikson, M. (2014). Regulatory considerations for the clinical and research use of transcranial direct current stimulation (tDCS): Review and recommendations from an expert panel. *Clinical Research and Regulatory Affairs*, *32*(1), 22–35. <https://doi.org/10.3109/10601333.2015.980944>
- Gartside, I. B. (1968). Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurones in the rat cerebral cortex after polarization: Reverberating circuits or modification of synaptic conductance? *Nature*, *220*(5165), 382–383. <https://doi.org/10.1038/220382a0>
- Giacobbe, V., Krebs, H. I., Volpe, B. T., Pascual-Leone, A., Rykman, A., Zeiarati, G., . . . Edwards, D. J. (2013). Transcranial direct current stimulation (tDCS) and robotic practice in chronic stroke: the dimension of timing. *NeuroRehabilitation*, *33*(1), 49–56. <https://doi.org/10.3233/NRE-130927>
- Giglia, G., Mattaliano, P., Puma, A., Rizzo, S., Fierro, B., & Brighina, F. (2011). Neglect-like effects induced by tDCS modulation of posterior parietal cortices in healthy subjects. *Brain Stimulation*, *4*(4), 294–299. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.01.003>
- Goedert, K. M., & Willingham, D. B. (2002). Patterns of interference in sequence learning and prism adaptation inconsistent with the consolidation hypothesis. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *9*(5), 279–292. <https://doi.org/10.1101/lm.50102>
- Grafton, S. T., Hazeltine, E., & Ivry, R. (1995). Functional mapping of sequence learning in normal humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *7*(4), 497–510. <https://doi.org/10.1162/jocn.1995.7.4.497>

- Grafton, S. T., Hazeltine, E., & Ivry, R. B. (1998). Abstract and effector-specific representations of motor sequences identified with PET. *The Journal of Neuroscience*, *18*(22), 9420–9428. Retrieved from <http://www.jneurosci.org/content/18/22/9420.full>
- Hazeltine, E. (1997). Attention and stimulus characteristics determine the locus of motor- sequence encoding. A PET study. *Brain*, *120*(1), 123–140. <https://doi.org/10.1093/brain/120.1.123>
- Honda, M. (1998). Dynamic cortical involvement in implicit and explicit motor sequence learning. A PET study. *Brain*, *121*(11), 2159–2173. <https://doi.org/10.1093/brain/121.11.2159>
- Hummel, F., Celnik, P., Giraux, P., Floel, A., Wu, W.-H., Gerloff, C., & Cohen, L. G. (2005). Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain*, *128*(3), 490–499.
- Hummel, F. C., Voller, B., Celnik, P., Floel, A., Giraux, P., Gerloff, C., & Cohen, L. G. (2006). Effects of brain polarization on reaction times and pinch force in chronic stroke. *BMC Neuroscience*, *7*, 73. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-7-73>
- Hunter, M. A., Coffman, B. A., Gasparovic, C., Calhoun, V. D., Trumbo, M. C., & Clark, V. P. (2015). Baseline effects of transcranial direct current stimulation on glutamatergic neurotransmission and large-scale network connectivity. *Brain Research*, *1594*, 92–107. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.09.066>
- Jäncke, L., Specht, K., Mirzazade, S., Loose, R., Himmelbach, M., Lutz, K., & Joni Shah, N. (1998). A parametric analysis of the 'rate effect' in the sensorimotor cortex: A functional magnetic resonance imaging analysis in human subjects. *Neuroscience Letters*, *252*(1), 37–40. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(98\)00540-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(98)00540-0)
- Jenkins, I. H., Brooks, D. J., Nixon, P. D., Frackowiak, R. S., & Passingham, R. E. (1994). Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *The Journal of Neuroscience*, *14*(6), 3775–3790. Retrieved from <http://www.jneurosci.org/content/14/6/3775.full.pdf>
- Kang, E. K., & Paik, N.-J. (2011). Effect of a tDCS electrode montage on implicit motor sequence learning in healthy subjects. *Experimental & Translational Stroke Medicine*, *3*(1), 4. <https://doi.org/10.1186/2040-7378-3-4>
- 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. *The European Journal of Neuroscience*, *36*(5), 2710–2715. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08175.x>
- Karabanov, A., Jin, S.-H., Joutsen, A., Poston, B., Aizen, J., Ellenstein, A., & Hallett, M. (2012). Timing-dependent modulation of the posterior parietal cortex-primary motor cortex pathway by sensorimotor training. *Journal of Neurophysiology*, *107*(11), 3190–3199. <https://doi.org/10.1152/jn.01049.2011>
- Kawashima, R., Inoue, K., Sugiura, M., Okada, K., Ogawa, A., & Fukuda, H. (1999). A positron emission tomography study of self-paced finger movements at different

- frequencies. *Neuroscience*, 92(1), 107–112. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(98\)00744-1](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(98)00744-1)
- Kawashima, R., Roland, P. E., & O'Sullivan, B. T. (1995). Functional anatomy of reaching and visuomotor learning: A positron emission tomography study. *Cerebral Cortex*, 5(2), 111–122. <https://doi.org/10.1093/cercor/5.2.111>
- Komaki, A., Shahidi, S., Lashgari, R., Haghparast, A., Malakouti, S. M., & Noorbakhsh, S. M. (2007). Effects of GABAergic inhibition on neocortical long-term potentiation in the chronically prepared rat. *Neuroscience Letters*, 422(3), 181–186. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.06.017>
- Krause, V., Bashir, S., Pollok, B., Caipa, A., Schnitzler, A., & Pascual-Leone, A. (2012). 1 Hz rTMS of the left posterior parietal cortex (PPC) modifies sensorimotor timing. *Neuropsychologia*, 50(14), 3729–3735. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.10.020>
- 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. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 10, 97. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00004>
- Krause, V., Schnitzler, A., & Pollok, B. (2010). Functional network interactions during sensorimotor synchronization in musicians and non-musicians. *NeuroImage*, 52(1), 245–251. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.03.081>
- Krause, V., Weber, J., & Pollok, B. (2014). The posterior parietal cortex (PPC) mediates anticipatory motor control. *Brain Stimulation*, 7(6), 800–806. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.08.003>
- Krebs, H. I., Brashers-Krug, T., Rauch, S. L., Savage, C. R., Hogan, N., Rubin, R. H., . . . Alpert, N. M. (1998). Robot-aided functional imaging: Application to a motor learning study. *Human Brain Mapping*, 6(1), 59–72. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1998\)6:1<59::AID-HBM5>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1998)6:1<59::AID-HBM5>3.0.CO;2-K)
- Kuo, M.-F., Unger, M., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2008). Limited impact of homeostatic plasticity on motor learning in humans. *Neuropsychologia*, 46(8), 2122–2128. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.02.023>
- Liebetanz, D. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, 125(10), 2238–2247. <https://doi.org/10.1093/brain/awf238>
- Lindenberg, R., Renga, V., Zhu, L. L., Nair, D., & Schlaug, G. (2010). Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology*, 75(24), 2176–2184. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318202013a>
- Lohse, K. R., Wadden, K., Boyd, L. A., & Hodges, N. J. (2014). Motor skill acquisition across short and long time scales: A meta-analysis of neuroimaging data. *Neuropsychologia*, 59, 130–141. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.05.001>

- Luft, A. R. (2004). Motor skill learning depends on protein synthesis in motor cortex after training. *Journal of Neuroscience*, *24*(29), 6515–6520. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1034-04.2004>
- MacDonald, P. A. (2003). The role of parietal cortex in awareness of self-generated movements: A transcranial magnetic stimulation study. *Cerebral Cortex*, *13*(9), 962–967. <https://doi.org/10.1093/cercor/13.9.962>
- Malenka, R. C. (1999). Long-term potentiation -A decade of progress? *Science*, *285*(5435), 1870–1874. <https://doi.org/10.1126/science.285.5435.1870>
- Malinow, R., Madison, D. V., & Tsien, R. W. (1988). Persistent protein kinase activity underlying long-term potentiation. *Nature*, *335*(6193), 820–824. <https://doi.org/10.1038/335820a0>
- Muellbacher, W., Ziemann, U., Wissel, J., Dang, N., Kofler, M., Facchini, S., . . . Hallett, M. (2002). Early consolidation in human primary motor cortex. *Nature*, *415*(6872), 640–644. <https://doi.org/10.1038/nature712>
- Nicoll, R. A., & Malenka, R. C. (1999). Expression Mechanisms Underlying NMDA Receptor-Dependent Long-Term Potentiation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *868*(1 MOLECULAR AND), 515–525. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb11320.x>
- Nissen, M. J., & Bullemer, P. (1987). Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. *Cognitive Psychology*, *19*(1), 1–32. [https://doi.org/10.1016/0010-0285\(87\)90002-8](https://doi.org/10.1016/0010-0285(87)90002-8)
- Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., . . . Paulus, W. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of Physiology*, *553*(Pt 1), 293–301. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049916>
- Nitsche, M. A., Jakoubkova, M., Thirugnanasambandam, N., Schmalfluss, L., Hulleman, S., Sonka, K., . . . Happe, S. (2010). Contribution of the premotor cortex to consolidation of motor sequence learning in humans during sleep. *Journal of Neurophysiology*, *104*(5), 2603–2614. <https://doi.org/10.1152/jn.00611.2010>
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, *527*(3), 633–639. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, *57*(10), 1899–1901. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.10.1899>
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., . . . Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, *1*(3), 206–223. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>
- Nitsche, M. A., Jaussi, W., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2004). Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of*

- Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1573–1578.
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300517>
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Chapter 27 Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation – technical, safety and functional aspects. In W. Paulus (Ed.), *Supplements to Clinical Neurophysiology: v. 56. Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation: Proceedings of the 2nd International Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) and Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Symposium, Gottingen, Germany, 11-14 June 2003* (Vol. 56, pp. 255–276). Amsterdam: Elsevier.
[https://doi.org/10.1016/S1567-424X\(09\)70230-2](https://doi.org/10.1016/S1567-424X(09)70230-2)
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clinical Neurophysiology*, 114(11), 2220–2222. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00235-9](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00235-9)
- Nitsche, M. A., Roth, A., Kuo, M.-F., Fischer, A. K., Liebetanz, D., Lang, N., . . . Paulus, W. (2007). Timing-dependent modulation of associative plasticity by general network excitability in the human motor cortex. *The Journal of Neuroscience : the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(14), 3807–3812.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5348-06.2007>
- Nitsche, M. A., Schauenburg, A., Lang, N., Liebetanz, D., Exner, C., Paulus, W., & Tergau, F. (2003). Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15(4), 619–626. <https://doi.org/10.1162/089892903321662994>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Pascual-Leone, A. (2000). Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience – virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(2), 232–237. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00081-7](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00081-7)
- Pascual-Leone, A., Grafman, J., & Hallett, M. (1994). Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science*, 263(5151), 1287–1289. <https://doi.org/10.1126/science.8122113>
- Pascual-Leone, A., Tormos, J. M., Keenan, J., Tarazona, F., Canete, C., & Catala, M. D. (1998). Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology : Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 15(4), 333–343.
- Pollok, B., Latz, D., Krause, V., Butz, M., & Schnitzler, A. (2014). Changes of motor-cortical oscillations associated with motor learning. *Neuroscience*, 275, 47–53.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.06.008>
- Pollok, B., Gross, J., Kamp, D., & Schnitzler, A. (2008). Evidence for anticipatory motor control within a cerebello-diencephalic-parietal network. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(5), 828–840. <https://doi.org/10.1162/jocn.2008.20506>

- Pollok, B., Gross, J., Müller, K., Aschersleben, G., & Schnitzler, A. (2005). The cerebral oscillatory network associated with auditorily paced finger movements. *NeuroImage*, 24(3), 646–655. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.10.009>
- Pollok, B., Südmeyer, M., Gross, J., & Schnitzler, A. (2005). The oscillatory network of simple repetitive bimanual movements. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 25(1), 300–311. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.06.004>
- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin*, 72(4-6), 208–214. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.01.004>
- Press, D. Z., Casement, M. D., Pascual-Leone, A., & Robertson, E. M. (2005). The time course of off-line motor sequence learning. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 25(1), 375–378. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.05.010>
- Purpura, D. P., & McMurtry, J. G. (1965). Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 28(1), 166–185.
- Rango, M., Cogiamanian, F., Marceglia, S., Barberis, B., Arighi, A., Biondetti, P., & Priori, A. (2008). Myoinositol content in the human brain is modified by transcranial direct current stimulation in a matter of minutes: a 1H-MRS study. *Magnetic Resonance in Medicine*, 60(4), 782–789. <https://doi.org/10.1002/mrm.21709>
- Rao, S. M., Bandettini, P. A., Binder, J. R., Bobholz, J. A., Hammeke, T. A., Stein, E. A., & Hyde, J. S. (1996). Relationship between finger movement rate and functional magnetic resonance signal change in human primary motor cortex. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism : Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 16(6), 1250–1254. <https://doi.org/10.1097/00004647-199611000-00020>
- Rauch, S. L., Savage, C. R., Brown, H. D., Curran, T., Alpert, N. M., Kendrick, A., . . . Kosslyn, S. M. (1995). A PET investigation of implicit and explicit sequence learning. *Human Brain Mapping*, 3(4), 271–286. <https://doi.org/10.1002/hbm.460030403>
- Reber, A. S. (1992). The cognitive unconscious: An evolutionary perspective. *Consciousness and Cognition*, 1(2), 93–133. [https://doi.org/10.1016/1053-8100\(92\)90051-B](https://doi.org/10.1016/1053-8100(92)90051-B)
- Reis, J., Schambra, H. M., Cohen, L. G., Buch, E. R., Fritsch, B., Zarahn, E., . . . Krakauer, J. W. (2009). Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(5), 1590–1595. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805413106>
- Richardson, A. G., Overduin, S. A., Valero-Cabre, A., Padoa-Schioppa, C., Pascual-Leone, A., Bizzi, E., & Press, D. Z. (2006). Disruption of primary motor cortex before learning impairs memory of movement dynamics. *Journal of Neuroscience*, 26(48), 12466–12470. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1139-06.2006>

- Rioul-Pedotti, M.-S. (2000). Learning-induced LTP in neocortex. *Science*, *290*(5491), 533–536. <https://doi.org/10.1126/science.290.5491.533>
- Rivera-Urbina, G. N., Batsikadze, G., Molero-Chamizo, A., Paulus, W., Kuo, M.-F., & Nitsche, M. A. (2015). Parietal transcranial direct current stimulation modulates primary motor cortex excitability. *The European Journal of Neuroscience*, *41*(6), 845–855. <https://doi.org/10.1111/ejn.12840>
- Roberson, E. D., English, J. D., & Sweatt, J. D. (1996). A biochemist's view of long-term potentiation. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *3*(1), 1–24.
- Robertson, E. M. (2007). The serial reaction time task: implicit motor skill learning? *The Journal of Neuroscience : the Official Journal of the Society for Neuroscience*, *27*(38), 10073–10075. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2747-07.2007>
- Robertson, E. M., & Cohen, D. A. (2006). Understanding consolidation through the architecture of memories. *The Neuroscientist : a Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, *12*(3), 261–271. <https://doi.org/10.1177/1073858406287935>
- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A., & Miall, R. C. (2004). Current concepts in procedural consolidation. *Nature Reviews. Neuroscience*, *5*(7), 576–582. <https://doi.org/10.1038/nrn1426>
- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A., & Press, D. Z. (2004). Awareness modifies the skill-learning benefits of sleep. *Current Biology : CB*, *14*(3), 208–212. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.01.027>
- Robertson, E. M., Press, D. Z., & Pascual-Leone, A. (2005). Off-line learning and the primary motor cortex. *The Journal of Neuroscience : the Official Journal of the Society for Neuroscience*, *25*(27), 6372–6378. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1851-05.2005>
- Romano Bergstrom, J. C., Howard, J. H., & Howard, D. V. (2012). Enhanced implicit sequence learning in college-age video game players and musicians. *Applied Cognitive Psychology*, *26*(1), 91–96. <https://doi.org/10.1002/acp.1800>
- Rumpf, J.-J., Wegscheider, M., Hinselmann, K., Fricke, C., King, B. R., Weise, D., . . . Classen, J. (2017). Enhancement of motor consolidation by post-training transcranial direct current stimulation in older people. *Neurobiology of Aging*, *49*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.09.003>
- Sakai, K., Hikosaka, O., Miyauchi, S., Takino, R., Sasaki, Y., & Pütz, B. (1998). Transition of brain activation from frontal to parietal areas in visuomotor sequence learning. *The Journal of Neuroscience*, *18*(5), 1827–1840. Retrieved from <http://www.jneurosci.org/content/18/5/1827.full>
- Savic, B., & Meier, B. (2016). How transcranial direct current stimulation can modulate implicit motor sequence learning and consolidation: A brief review. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*(937), 423. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00026>
- Seidler, R. D., Purushotham, A., Kim, S.-G., Ugurbil, K., Willingham, D., & Ashe, J. (2005). Neural correlates of encoding and expression in implicit sequence learning.

- Experimental Brain Research*, 165(1), 114–124. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-2284-z>
- Seidler, R. D., Purushotham, A., Kim, S.-G., Uğurbil, K., Willingham, D., & Ashe, J. (2002). Cerebellum activation associated with performance change but not motor learning. *Science (New York, N.Y.)*, 296(5575), 2043–2046. <https://doi.org/10.1126/science.1068524>
- Shadmehr, R. (1997). Neural correlates of motor memory consolidation. *Science*, 277(5327), 821–825. <https://doi.org/10.1126/science.277.5327.821>
- Silvanto, J., & Pascual-Leone, A. (2008). State-dependency of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topography*, 21(1), 1–10. <https://doi.org/10.1007/s10548-008-0067-0>
- Sirigu, A., Duhamel, J.-R., Cohen, L., Pillon, B., Dubois, B., & Agid, Y. (1996). The mental representation of hand movements after parietal cortex damage. *Science*, 273(5281), 1564–1568. <https://doi.org/10.1126/science.273.5281.1564>
- Sobotta, J., Putz, R. V., Pabst, R., & Putz, R. (Eds.). (2003). *Atlas der Anatomie des Menschen: Atlas und Interaktiv-Set* (Medienkombination, Limitierte Sonder-Ed., 21., neu bearb. Aufl., [2.Dr.]). München: Urban & Fischer.
- Sparing, R., Thimm, M., Hesse, M. D., Küst, J., Karbe, H., & Fink, G. R. (2009). Bidirectional alterations of interhemispheric parietal balance by non-invasive cortical stimulation. *Brain : a Journal of Neurology*, 132(Pt 11), 3011–3020. <https://doi.org/10.1093/brain/awp154>
- Squire, L. R. (1992). Declarative and nondeclarative memory: multiple brain systems supporting learning and memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4(3), 232–243. <https://doi.org/10.1162/jocn.1992.4.3.232>
- Stagg, C. J., Jayaram, G., Pastor, D., Kincses, Z. T., Matthews, P. M., & Johansen-Berg, H. (2011). Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation in explicit motor learning. *Neuropsychologia*, 49(5), 800–804. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.02.009>
- Stagg, C. J., Best, J. G., Stephenson, M. C., O'Shea, J., Wylezinska, M., Kincses, Z. T., . . . Johansen-Berg, H. (2009). Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *The Journal of Neuroscience : the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(16), 5202–5206. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4432-08.2009>
- Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *The Neuroscientist : a Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 17(1), 37–53. <https://doi.org/10.1177/1073858410386614>
- Stagg, C. J., Bachtiar, V., O'Shea, J., Allman, C., Bosnell, R. A., Kischka, U., . . . Johansen-Berg, H. (2012). Cortical activation changes underlying stimulation-induced behavioural gains in chronic stroke. *Brain : a Journal of Neurology*, 135(Pt 1), 276–284. <https://doi.org/10.1093/brain/awr313>

- Sweatt, J. D. (2016). Neural plasticity & behavior - sixty years of conceptual advances. *Journal of Neurochemistry*, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1111/jnc.13580>
- Tamás Kincses, Z., Johansen-Berg, H., Tomassini, V., Bosnell, R., Matthews, P. M., & Beckmann, C. F. (2008). Model-free characterization of brain functional networks for motor sequence learning using fMRI. *NeuroImage*, *39*(4), 1950–1958. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.09.070>
- Tanaka, S., Honda, M., Hanakawa, T., & Cohen, L. G. (2010). Differential contribution of the supplementary motor area to stabilization of a procedural motor skill acquired through different practice schedules. *Cerebral Cortex*, *20*(9), 2114–2121. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp276>
- Tecchio, F., Zappasodi, F., Assenza, G., Tombini, M., Vollaro, S., Barbati, G., & Rossini, P. M. (2010). Anodal transcranial direct current stimulation enhances procedural consolidation. *Journal of Neurophysiology*, *104*(2), 1134–1140. <https://doi.org/10.1152/jn.00661.2009>
- Toni, I., Krams, M., Turner, R., & Passingham, R. E. (1998). The time course of changes during motor sequence learning: A whole-brain fMRI study. *NeuroImage*, *8*(1), 50–61. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0349>
- Torres, E. B., Quiñero, R., Cui, H., & Buneo, C. A. (2013). Neural correlates of learning and trajectory planning in the posterior parietal cortex. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *7*, 39. <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00039>
- Vicario, C. M., Martino, D., & Koch, G. (2013). Temporal accuracy and variability in the left and right posterior parietal cortex. *Neuroscience*, *245*, 121–128. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.04.041>
- Walker, M. P., Brakefield, T., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2003). Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*, *425*(6958), 616–620. <https://doi.org/10.1038/nature01930>
- Walker, M. P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2002). Practice with sleep makes perfect: Sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, *35*(1), 205–211. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00746-8](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00746-8)
- Ward, N. S. (2003). Neural correlates of outcome after stroke: A cross-sectional fMRI study. *Brain*, *126*(6), 1430–1448. <https://doi.org/10.1093/brain/awg145>
- Ward, N. S., Brown, M. M., Thompson, A. J., & Frackowiak, R. S. J. (2003). Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain: a Journal of Neurology*, *126*(Pt 11), 2476–2496. <https://doi.org/10.1093/brain/awg245>
- Webster, B., Celnik, P., & Cohen, L. (2006). Noninvasive brain stimulation in stroke rehabilitation: NeuroRX. *NeuroRX*, *3*(4), 474–481. <https://doi.org/10.1016/j.nurx.2006.07.008>
- Willingham, D. B. (1998). A neuropsychological theory of motor skill learning. *Psychological Review*, *105*(3), 558–584. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.105.3.558>

- Willingham, D. B. (1999). Implicit motor sequence learning is not purely perceptual. *Memory & Cognition*, 27(3), 561–572. <https://doi.org/10.3758/BF03211549>
- Willingham, D. B., Salidis, J., & Gabrieli, J. D.E. (2002). Direct comparison of neural systems mediating conscious and unconscious skill learning. *Journal of Neurophysiology*, 88(3), 1451–1460.
- Witt, S. T., Laird, A. R., & Meyerand, M. E. (2008). Functional neuroimaging correlates of finger-tapping task variations: an ALE meta-analysis. *NeuroImage*, 42(1), 343–356. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.025>
- Ziemann, U., Ilić, T. V., Ilić, T. V., Pauli, C., Meintzschel, F., & Ruge, D. (2004). Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *The Journal of Neuroscience : the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(7), 1666–1672. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5016-03.2004>

7 Anhang

7.1 Teilnehmerinformationen

Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie

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

Information zur Teilnahme an der Studie

Die Modulierbarkeit zentraler Netzwerke der Bewegungssteuerung durch transkranielle Gleichstromstimulation

(Verhaltensstudie)

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer,

wir möchten Sie um Ihre Teilnahme an dieser Studie bitten. Die Teilnahme ist freiwillig. Sie werden nur dann in die Studie einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung geben. Sofern Sie nicht daran teilnehmen möchten oder zu einem späteren Zeitpunkt Ihre Einwilligung zurückziehen möchten, werden daraus keinerlei Nachteile entstehen.

Der nachfolgende Text soll die Ziele und den Ablauf der Studie erläutern. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die unklar sind.

Warum wir die Studie durchführen?

Die Ausführung von Bewegungen basiert auf dem zeitgenauen Zusammenspiel räumlich getrennter Gehirnareale. In der geplanten Studie soll der Effekt einer transkraniellen Gleichstromstimulation (*transcranial direct current stimulation*; **tDCS**) auf das zentrale Netzwerk der Bewegungssteuerung untersucht werden. Hierdurch kann der Beitrag einzelner Hirnareale für die Steuerung von Bewegungen genauer beschrieben werden. Durch die tDCS wird mithilfe eines schwachen Gleichstroms (0,6–1 mA) die Erregbarkeit von Nervenzellen für einen kurzen Zeitraum verändert.

Diese Veränderung werden Sie selbst nicht wahrnehmen und Sie werden hierdurch in keiner Weise beeinträchtigt.

Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei der Teilnahme beachten?

Wir möchten im Rahmen dieser Studie Ihre Reaktionszeiten messen. Hierzu präsentieren wir auf einer Projektionswand vier Balken. Jedem Balken ist eine Taste der vor Ihnen stehenden Tastatur zugeordnet. Sobald ein Balken die Farbe wechselt, sollen Sie so schnell wie möglich die entsprechende Taste drücken. Da wir einen möglichen Effekt der tDCS auf die Reaktionszeiten untersuchen möchten, erfolgt die Stimulation unmittelbar nach der ersten Reaktionszeitmessung. Unmittelbar und 30 Minuten nach Ende der tDCS werden erneut Ihre Reaktionszeiten gemessen. Für die Bestimmung der Reaktionszeiten benötigen wir jeweils 10 Minuten und weitere 10 Minuten für die tDCS.

Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Bei der Studie handelt es sich um eine grundlagenwissenschaftliche Untersuchung, die möglicherweise hilft, die Grundlagen der Bewegungssteuerung besser zu verstehen. Langfristig könnten diese Erkenntnisse bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkten Bewegungen helfen. Sie haben jedoch keinen unmittelbaren persönlichen Nutzen von Ihrer Teilnahme.

Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Nach derzeitigem Wissen ist die tDCS absolut unbedenklich. Dennoch müssen die folgenden Ausschlusskriterien beachtet werden:

Falls einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft, ist eine Teilnahme an der Studie NICHT möglich:

1. Sie oder ein Familienmitglied haben in der Vergangenheit einen epileptischen Anfall gehabt.
2. Sie tragen einen Herz- oder Hirnschrittmacher.
3. Sie tragen Metallimplantate (Zahnspangen, Platten, Clips, künstliche Hörschnecke, Piercings), die nicht für die Studie entfernt werden können.
4. Es bestehen gravierende neurologische (z.B. Migräne), internistische oder psychiatrische Vorerkrankungen.
5. Es besteht eine Schwangerschaft.

Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der Studie?

Durch die Teilnahme an der Studie entstehen für Sie keinerlei Kosten.

Werden mir die Ergebnisse der Studie mitgeteilt?

Ich informiere Sie gerne über das Gesamtergebnis der Studie.

Was geschieht mit meinen Daten?

Die erhobenen Daten werden pseudonymisiert gespeichert, ausgewertet und ggfs. in Form von Gruppendaten veröffentlicht. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur Nummern- und/oder Buchstabencodes. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung kann nur durch die Versuchsleiterin erfolgen.

Die Daten werden für einen Zeitraum von zehn Jahren aufbewahrt. Sollten Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie nach der Datenerhebung zurückziehen, werden die Daten unverzüglich gelöscht.

Selbstverständlich ist es Ihnen jederzeit möglich, ohne Angabe von Gründen und ohne dass Ihnen hieraus Nachteile entstehen von der Teilnahme an der Studie zurückzutreten.

Alle erhobenen Daten sind vertraulich und werden unter strikter Einhaltung des Datenschutzes gehandhabt.

An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Prof. Dr. Bettina Pollok | 0211-81-10767 | bettina.pollok@uni-duesseldorf.de

7.2 Einverständniserklärung

Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie

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

Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie

Die Modulierbarkeit zentraler Netzwerke der Bewegungssteuerung durch transkranielle Gleichstromstimulation

(Verhaltensstudie)

Der Versuchsleiter hat mir heute anhand des Informationsbogens für Teilnehmer an o.g. Studie die Durchführung der Untersuchung erläutert. Meine Fragen wurden ausreichend beantwortet. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen die Untersuchung abbrechen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen. Mir ist klar, dass die im Rahmen der Studie erhobenen Daten gespeichert werden. Ich willige ein, dass die Daten in anonymisierter Form veröffentlicht werden dürfen.

Ich bin mit der Durchführung der tDCS einverstanden.

Düsseldorf, den _____

Name des aufklärenden Versuchsleiters (in Druckbuchstaben) und Unterschrift

Name des Teilnehmers (in Druckbuchstaben) und Unterschrift

Datenschutz

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten in Papierform und auf elektronischen Datenträgern an der Universitätsklinik Düsseldorf aufgezeichnet werden. Im Falle unerwünschter Ereignisse dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) an die zuständige Ethikkommission weitergegeben werden
2. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung der Studie mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche oder satzungsmäßige Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.
3. Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teil zu nehmen, widerrufe, müssen nicht mehr benötigte Daten unverzüglich gelöscht werden.

Name des Probanden (in Druckbuchstaben)

Düsseldorf, den _____ Unterschrift: _____

7.3 Edinburgh Händigkeit Inventar

112

R. C. OLDFIELD

APPENDIX II

*Medical Research Council Speech & Communication Unit**EDINBURGH HANDEDNESS INVENTORY*

Surname..... Given Names.....

Date of Birth..... Sex.....

Please indicate your preferences in the use of hands in the following activities *by putting + in the appropriate column*. Where the preference is so strong that you would never try to use the other hand unless absolutely forced to, *put ++*. If in any case you are really indifferent *put + in both columns*.

Some of the activities require both hands. In these cases the part of the task, or object, for which hand preference is wanted is indicated in brackets.

Please try to answer all the questions, and only leave a blank if you have no experience at all of the object or task.

		LEFT	RIGHT
1	Writing		
2	Drawing		
3	Throwing		
4	Scissors		
5	Toothbrush		
6	Knife (without fork)		
7	Spoon		
8	Broom (upper hand)		
9	Striking Match (match)		
10	Opening box (lid)		
i	Which foot do you prefer to kick with?		
ii	Which eye do you use when using only one?		

L.Q.

Leave these spaces blank

DECILE

MARCH 1970

7.4 Stimulationsfragebogen

FRAGEBOGEN ZUR GLEICHSTROMSTIMULATION

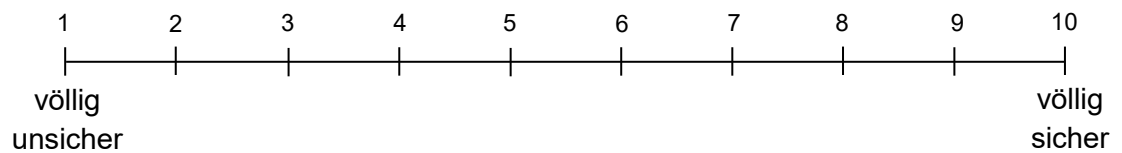
Datum: _____

VP-ID: _____

1) Ich habe bei der heutigen Sitzung eine

- aktive Stimulation Schein-Stimulation
erhalten.

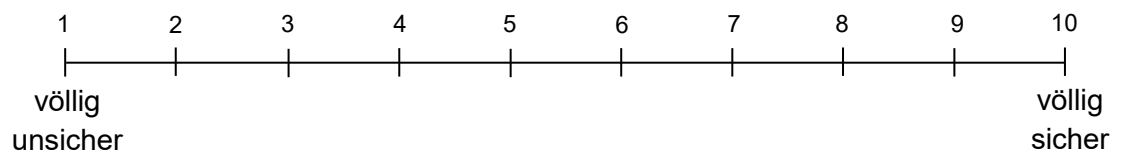
Diesbezüglich bin ich mir auf einer Skala von 1 (völlig unsicher) bis 10 (völlig sicher):



Die *aktive* Stimulation war

- anodal kathodal

Diesbezüglich bin ich mir auf einer Skala von 1 (völlig unsicher) bis 10 (völlig sicher):



Vom Versuchsleiter auszufüllen: *Tatsächliche Stimulation* _____

2) *Während* der Stimulation habe ich Veränderungen bemerkt.

ja: _____

nein

3) *Nach* der Stimulation habe ich Veränderungen bemerkt.

ja: _____

nein

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich von Herzen allen Personen danken, die mich in der Zeit meiner Promotion begleitet und unterstützt haben. Zunächst möchte ich mich bei meiner Doktormutter, Professorin Dr. phil. Bettina Pollok, bedanken, die mir mit ihrer fachlichen Kompetenz und ihren Ratschlägen immer hilfsbereit zur Seite stand. Die gemeinsamen intensiven Besprechungen von Daten und deren Interpretation haben mich auch in schwierigen Phasen der Promotion immer wieder motiviert und darin geschult, mich bei meiner Arbeit auf wesentliche Aspekte zu fokussieren.

Ein großer Dank gilt meiner Betreuerin, Dr. rer. nat. Ariane Keitel, die mich bei der Durchführung der Experimente, deren statistischen Auswertung und beim Verfassen der Dissertationsschrift mit ihrer konstruktiven Kritik unterstützte. Bei Schwierigkeiten nahm sie sich immer die Zeit, gemeinsam eine gute Lösung zu finden und ich hätte mir keine engagiertere Betreuung wünschen können.

Von ganzem Herzen danke ich meinem Partner Amran Al-Ashouri, der mir bei technischen Fragen zur Seite stand, mich durch seine Fragen bei der inhaltlichen Auseinandersetzung mit dem Thema meiner Dissertation inspirierte und mir in anstrengenden Phasen viel Kraft gab. Zudem möchte ich mich bei meinen Eltern, Anne und Raimund Foerster, bedanken, die mich während des gesamten Studiums und der Promotion mit einem offenen Ohr für Sorgen begleiteten und mich bei der Bewältigung vieler Aufgaben unterstützten.

Mein Dank gilt zudem allen Freunden und Bekannten, die als Probanden an meiner Studie teilgenommen haben, und ohne die meine Arbeit nicht zu realisieren gewesen wäre. Besonders möchte ich auch meinem Freund Heiko Salmon für die aufmerksame Durchsicht meiner Arbeit und seine wertvollen Vorschläge zur Optimierung meiner Dissertationsschrift danken.

Zuletzt möchte ich meinen Dank allen Kolleginnen und Kollegen aus dem Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie aussprechen. Es hat mir viel Freude bereitet, in einer so freundschaftlichen und familiären Atmosphäre arbeiten zu dürfen. Eine so große Hilfsbereitschaft und gute Zusammenarbeit im Kollegium habe ich zu Beginn der Promotion nicht erwartet und halte ich nach wie vor für außergewöhnlich.