

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

Der Einfluss der transkraniellen Gleichstromstimulation über dem linken
posterioren parietalen Kortex auf die frühe Konsolidierungsphase einer
motorischen Sequenz

Dissertation

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

vorgelegt von
Geraldine Soraya Moshiri
2020

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. Bettina Pollok

Zweitgutachter: Prof. Dr. phil. Wolfgang Wölwer

Meinen Eltern
Meinen Geschwistern

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht den funktionellen Beitrag des linken posterioren parietalen Kortex (PPC) für implizites motorisches Lernen. Das Erlernen motorischer Fähigkeiten ist durch einen initialen Lernzuwachs charakterisiert, bevor das Gelernte in der Konsolidierungsphase stabilisiert wird. Die Konsolidierung motorischer Fähigkeiten ist (i) durch eine geringere Interferenzanfälligkeit gegenüber ähnlichen Bewegungsmustern sowie (ii) durch eine weitere Verbesserung des Gelernten in Trainingspausen, sogenanntes *Offline-Lernen*, gekennzeichnet. Bildgebende Arbeiten weisen darauf hin, dass der PPC als bedeutende Struktur in der senso-motorischen Integration für motorisches Lernen relevant sein könnte. Zur Untersuchung motorischen Sequenzlernens stellt die serielle Reaktionszeitaufgabe (engl.: *Serial Reaction Time Task (SRTT)*) ein Standardparadigma dar. Als Ausdruck motorischen Lernens kommt es bei der wiederholten Ausführung einer Sequenz zu einer Abnahme der Reaktionszeiten, die bei einer randomisierten Kontrollbedingung nicht zu beobachten ist. In dieser Arbeit führten 18 gesunde Probanden/-innen eine SRTT durch. Nach Ende des Trainings wurde die transkranielle Gleichstromstimulation (engl.: *transcranial direct current stimulation (tDCS)*) für 10 Minuten mit einer Stromstärke von 0,25 mA mit anodaler und kathodaler Polarität appliziert. Eine Scheinstimulation diente als Kontrollbedingung. Die tDCS erlaubt die non-invasive Modulation der kortikalen Exzitabilität. Die Kombination mit Verhaltensmaßen bietet die Möglichkeit, den funktionellen Beitrag des stimulierten Areals für das untersuchte Verhalten zu charakterisieren. Nach Beendigung der tDCS und nach einer Pause von 30 Minuten wurde *Offline-Lernen* und Interferenzanfälligkeit der gelernten Sequenz untersucht. Die Datenanalyse zeigte signifikant schnellere Reaktionszeiten im Verlauf der SRTT in der sequentiellen im Gegensatz zur randomisierten Bedingung. Die Methode war somit geeignet, Sequenzlernen zu induzieren. Nach Applikation der tDCS zeigten sich weder auf die Interferenzanfälligkeit noch auf das *Offline-Lernen* signifikante polaritätsspezifische Effekte. Diese Ergebnisse widersprechen der Annahme, dass der PPC kausal in die Konsolidierung einer motorischen Sequenz eingebunden ist.

Summary

The present study investigates the effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) applied to the left posterior parietal cortex (PPC) on implicit motor sequence learning. Learning of new motor skills is essential for a variety of everyday activities and is characterized by initial rapid improvement of task performance followed by its consolidation. Consolidation of motor skills is characterized by (i) reduced susceptibility to interference with respect to similar movement patterns and (ii) further improvement of the newly learned motor pattern in training-free intervals, the so-called offline-improvement. The PPC as a core structure in sensory-motor integration has been suggested to be relevant for motor learning. To study motor sequence learning, the serial reaction time task (SRTT) has been established. In the present study 18 healthy volunteers were trained on a SRTT. Immediately after the training, tDCS was applied for 10 minutes at 0.25 mA current intensity with anodal and cathodal polarity. Sham stimulation served as control condition. TDCS allows the modulation of cortical excitability. Behavioural effects associated with tDCS allow an estimation of the functional significance of the stimulated brain area for a certain task. Immediately after tDCS, as well as after a break of 30 minutes, susceptibility to interference as well as offline-improvement were investigated. The analysis showed significantly faster reaction times in sequential as opposed to random trials at the end of the SRTT suggesting successful motor sequence learning. Since neither susceptibility to interference nor offline-improvement were significantly modulated by tDCS, the data do not support the hypothesis that the PPC is causally involved in motor sequence consolidation.

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA.....	<i>analysis of variance</i>
Ca ²⁺	<i>Calcium</i>
cm	<i>Zentimeter</i>
fMRT	<i>funktionelle Magnetresonanztomographie</i>
Hz	<i>Hertz</i>
kΩ	<i>Kilohm</i>
m	<i>Meter</i>
M1	<i>primärer motorischer Kortex</i>
mA	<i>Milliampere</i>
MEP	<i>motorisch evoziertes Potential</i>
NaCl	<i>Natriumchlorid</i>
NMDA	<i>N-Methyl-D-Aspartat</i>
PET	<i>Positronen-Emissions-Tomographie</i>
PFC	<i>präfrontaler Kortex</i>
PMC	<i>prämotorischer Kortex</i>
PPC	<i>posteriorer parietaler Kortex</i>
preSMA	<i>präsupplementäres motorisches Areal</i>
rTMS	<i>repetitive transkranielle Magnetstimulation</i>
s	<i>Sekunden</i>
S1	<i>primärer somatosensorischer Kortex</i>
SMA	<i>supplementäres motorisches Areal</i>
SRTT	<i>Serial Reaction Time Task</i>
tDCS	<i>transkranielle Gleichstromstimulation (engl.: transcranial direct current stimulation)</i>
TES	<i>transkranielle Elektrostimulation</i>
ZNS	<i>zentrales Nervensystem</i>

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Theorien des motorischen Lernens.....	2
1.2 Neuronale Korrelate motorischen Lernens	3
1.3 Relevanz des PPC für motorisches Lernen	6
1.4 Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS).....	7
1.5 Herleitung der Fragestellung.....	9
2. Material und Methoden	10
2.1 Probanden/-innen.....	10
2.2 Ablauf.....	11
2.2.1 Serielle Reaktionszeitaufgabe (SRTT)	11
2.3 Stimulation	13
2.3.1 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS).....	13
2.3.3 Neuronavigation	15
2.3.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS).....	16
2.4 Stimulationsfragebogen	17
2.5 Datenauswertung	17
2.5.1 Forschungsfragen.....	18
3. Ergebnisse	20
3.1 Akquisition.....	20
3.2 Effekte der tDCS auf <i>Offline-Lernen</i>	22
3.3 Effekte der tDCS auf die Interferenzanfälligkeit	24
4. Diskussion	26
4.1 Bedeutung des PPC für motorisches Lernen.....	26
4.1.1 Die Rolle des PPC für die frühe Konsolidierung.....	27
4.1.1.1 Interferenzneigung.....	28
4.1.1.2 <i>Offline-Lernen</i>	28
4.2 Limitationen.....	30
4.3 Schlussfolgerung und Ausblick	31
5. Literaturverzeichnis	33

1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, den funktionellen Beitrag des linken posterioren parietalen Kortex (PPC) für die frühe Konsolidierung einer motorischen Sequenz zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurde die Exzitabilität des PPC mithilfe der transkraniellen Gleichstromstimulation (engl.: *transcranial direct current stimulation*; tDCS) unmittelbar nach der Akquisition einer Bewegungssequenz moduliert. Die Fähigkeit, Bewegungen zeitlich und räumlich präzise auszuführen, stellt eine grundlegende Voraussetzung dar, mit unserer sozialen und physikalischen Umwelt adäquat zu interagieren. Insbesondere komplexe Bewegungen, beispielsweise das Treffen eines Federballs mit einem Schläger, erfordern die zeitgenaue Integration sensorischer und motorischer Funktionen. Das Erlernen motorischer Fähigkeiten ist hierbei essenziell und dient der Bewegungsausführung mit einem Minimum an exekutiven Funktionen, insbesondere Aufmerksamkeitsressourcen.

In der Literatur wird zwischen motorischem Lernen und motorischer Adaptation unterschieden (Doyon et al., 2009). Motorisches Lernen beschreibt den Erwerb neuer Bewegungsmuster, wobei die motorische Adaptation die Anpassung bestehender motorischer Fähigkeiten an veränderte Umgebungsbedingungen beschreibt (Doyon et al., 2009). Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung des motorischen Lernens am Beispiel des Sequenzlernens. Die Bedeutung dieses Lernens ist vor allem darin zu sehen, dass komplexe Bewegungen aus einzelnen Bewegungselementen bestehen. Diese werden im Laufe des erfolgreichen Lernens zu einer Bewegungssequenz zusammengesetzt. Daher ist Sequenzlernen eine Voraussetzung für das Erlernen komplexer Bewegungen.

Lernen kann explizit oder implizit erfolgen. Beim expliziten Lernen ist sich die Person der zu erlernenden Aufgabe bewusst und das Lernen erfolgt beabsichtigt. Beim impliziten Lernen ist der Person weder klar, dass sie lernt, noch dass es durch das Lernen zu einer Verhaltensänderung gekommen ist. Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung des impliziten Sequenzlernens.

1.1 Theorien des motorischen Lernens

Nach Doyon und Kollegen (2009) beschreibt der Begriff motorisches Lernen eine durch Lernen hervorgerufene Verhaltensänderung beginnend bei der Akquisition, also dem Erwerb, von Bewegungsmustern bis hin zur automatisierten Ausführung der Bewegung (Doyon et al., 2009). Der Lernprozess gliedert sich in eine frühe und eine späte Phase. In der frühen Phase, die der Akquisition entspricht, kommt es zu einem schnellen Lernzuwachs. Bereits nach wenigen Lerndurchgängen sind beträchtliche Verbesserungen in der Ausführung der Bewegung zu verzeichnen. Die späte Phase, die der Phase der Konsolidierung entspricht, ist durch einen deutlich langsameren und geringeren Lernzuwachs gekennzeichnet. Konsolidierung kann sich in zwei unterschiedlichen Phänomenen zeigen, (i) in der geringeren Störanfälligkeit gegenüber ähnlichen Bewegungsmustern (Shadmehr & Holcomb, 1997) und (ii) dem *Offline-Lernen* (D. A. Cohen et al., 2005; Walker et al., 2002). Unter *Offline-Lernen* versteht man die Verbesserung der Bewegungsausführung ohne weiteres Training, die typischerweise nach Trainingspausen beobachtet werden kann. Im Einklang mit den theoretischen Überlegungen von Doyon und Mitarbeitern (2009) steht die Studie von Karni et al. (1998), die zeigen konnte, dass die frühe Phase des motorischen Lernens durch rasche Verbesserungen nach wenigen Lerndurchläufen gekennzeichnet ist, der sich eine späte Lernphase mit stufenweise über mehrere Lerndurchläufe zunehmende Verbesserung in der Ausführung der Bewegung anschließt (Karni et al., 1998). In der frühen Phase ist ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erforderlich, wohingegen diese mit zunehmender Automatisierung abnimmt (Halsband & Lange, 2006). Abbildung 1 stellt die unterschiedlichen Stufen des motorischen Lernens schematisch dar.

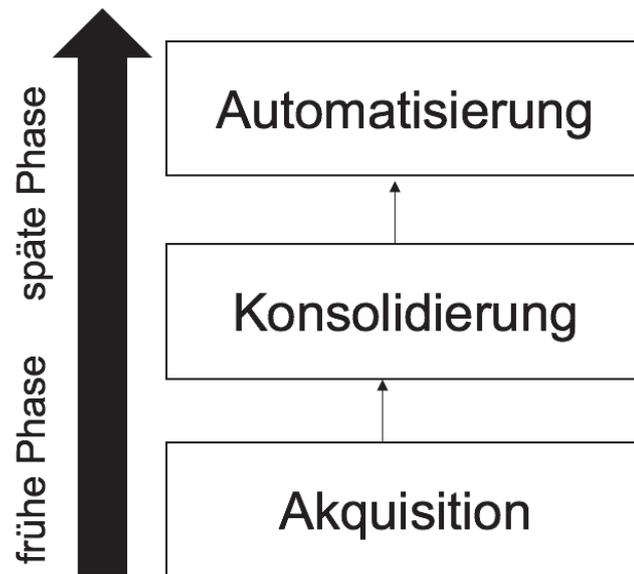


Abb. 1: Schematische Darstellung der Phasen des motorischen Lernens. In der frühen Phase, der Akquisition, kommt es zu einem schnellen Lernzuwachs, bevor das Gelernte in der Konsolidierungsphase stabilisiert wird. Die Konsolidierungsphase ist durch eine geringere Störanfälligkeit gegenüber ähnlichen Bewegungsmustern und / oder *Offline*-Verbesserung in den Trainingspausen gekennzeichnet. Am Ende steht ein automatisierter Bewegungsablauf (Doyon et al., 2009).

1.2 Neuronale Korrelate motorischen Lernens

Das Erlernen einer neuen Bewegung oder einer neuen Abfolge von Bewegungen basiert auf Aktivitätsveränderungen in unterschiedlichen Regionen des zentralen Nervensystems (ZNS). Daraus resultieren neben strukturellen auch funktionelle Veränderungen, wie etwa eine verbesserte synaptische Übertragung, als Korrelat des motorischen Lernens. Auf kortikaler Ebene sind der präfrontale Kortex (PFC), der primäre motorische (M1) und primäre somatosensorische Kortex (S1), der prämotorische Kortex (PMC), das supplementäre motorische (SMA) und das prä-supplementäre motorische Areal (preSMA) und der posteriore parietale Kortex (PPC) in den motorischen Lernprozess involviert (Buch et al., 2017). Die Aktivierung dieser Areale verändert sich im Verlauf des Lernprozesses. Abbildung 2 zeigt die für motorisches Lernen relevanten Kortexareale.

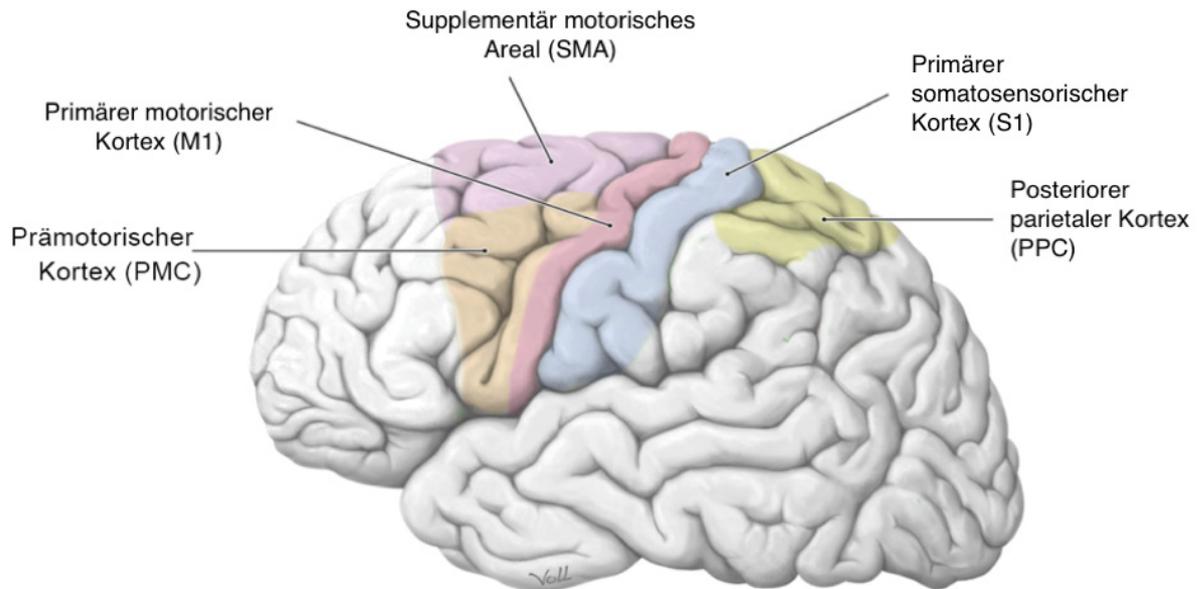


Abb. 2: Relevante Kortexareale für motorisches Lernen (modifiziert nach *Schünke et al., 2009*)

Arbeiten, bei denen nicht-invasive Hirnstimulationsmethoden Anwendung gefunden haben, weisen darauf hin, dass der M1 sowohl an der Akquisition als auch an der frühen Konsolidierung beteiligt ist (Muellbacher et al., 2002; Nitsche, Schauenburg, et al., 2003). Robertson und Kollegen (2005) untersuchten die Rolle des M1 für die Konsolidierung unter Verwendung der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS). Die rTMS ist eine nicht-invasive Methode der Neurostimulation, die durch repetitiv applizierte Magnetpulse die Erregbarkeit kortikaler Areale temporär beeinflusst. Die rTMS wurde über dem M1 mit einer Frequenz von 1 Hz direkt nach dem Erlernen einer motorischen Aufgabe und damit in der Konsolidierungsphase appliziert. Die rTMS in dieser Frequenz führt zu einer vorübergehenden Abnahme der kortikalen Exzitabilität des stimulierten Hirnareals (Pascual-Leone et al., 1999). Die Analyse zeigte eine beeinträchtigte Konsolidierung, wenn die Probanden/-innen im Anschluss an die Stimulation wach blieben, jedoch nicht nach einem Schlafintervall. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass der M1 relevant für die schlafunabhängige Konsolidierung ist, jedoch nicht für die schlafabhängige. Allerdings wurde in dieser Arbeit implizites motorisches Lernen untersucht. Nachfolgende Arbeiten deuten darauf hin, dass Schlaf beim expliziten Lernen relevant zu sein scheint (Doyon et al., 2009; Robertson, Pascual-Leone, & Press, 2004; Walker et al., 2002). Beim impliziten motorischen Lernen liefern Studien

Evidenz dafür, dass die Relevanz des M1 für den Konsolidierungsprozess mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur Akquisition abnimmt (Robertson, Pascual-Leone, & Press, 2004; Robertson et al., 2005). Das genaue Zeitfenster, in dem der M1 relevant ist, variiert in Abhängigkeit von der Aufgabe zwischen einer (Robertson et al., 2005) und fünf Stunden (Shadmehr & Holcomb, 1997).

In der Literatur wird zudem eine Beteiligung des präfrontalen Kortex (PFC) in der frühen Phase des Lernens berichtet (Doyon et al., 2009; Halsband & Lange, 2006; Hardwick et al., 2013). Das preSMA scheint insbesondere während der Akquisition von motorischen Sequenzen von Bedeutung zu sein (Hardwick et al., 2013). Shadmehr und Holcomb (1997) beobachteten, dass es innerhalb von 6 Stunden nach der Akquisition zu einem Wechsel der neuronalen Aktivität von präfrontalen Arealen zum PPC und PMC kommt (Shadmehr & Holcomb, 1997). Die erhöhte neuronale Aktivität spiegelte sich in einem verstärkten Blutfluss in beiden Arealen wider und fiel mit einer verminderten Störanfälligkeit des Gelernten zusammen. Diese Daten lassen vermuten, dass der PPC und der PMC an der Konsolidierung beteiligt sein könnten. Diese Annahme wird durch Studien unter Verwendung der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) untermauert (Albouy et al., 2015; Doyon et al., 2009).

Vorausgehende Arbeiten weisen darauf hin, dass in Abhängigkeit davon, ob explizit oder implizit gelernt wird, unterschiedliche Aktivierungsmuster zu beobachten sind. Während der M1 und das SMA bei implizitem Lernen erhöhte Aktivität zeigen (Hazeltine et al., 1997; Nitsche, Schauenburg, et al., 2003), sind bei explizitem Lernen der PPC und der PMC stärker aktiviert (Doyon et al., 2009). Allerdings konnte auch im Zusammenhang mit implizitem Lernen eine veränderte Aktivität des PPC in bildgebenden Studien gezeigt werden (Bischoff-Grethe et al., 2001).

Zusammenfassend weisen die Arbeiten darauf hin, dass die Beteiligung der Kortexareale an motorischen Lernprozessen sowohl vom Zeitpunkt (Akquisition vs. Konsolidierung) als auch von der Art des Lernens (implizit vs. explizit) abhängt. Während die Beteiligung des M1 sowohl für die Akquisition als auch für die frühe Konsolidierung durch zahlreiche Studien belegt werden konnte, ist die Frage nach der kausalen Beteiligung anderer Areale, z.B. des PPC, bislang nicht beantwortet.

1.3 Relevanz des PPC für motorisches Lernen

Der PPC ist im Lobus parietalis lokalisiert. Er liegt dorsal des Gyrus postcentralis (s. Abb. 2) (Zilles & Rehkämper, 1998). Während zunächst angenommen wurde, dass der PPC allein der sensorischen Verarbeitung dient, gibt es zunehmende Evidenz für die Annahme, dass dieses Areal eine wichtige Rolle für die senso-motorische Integration spielt (Andersen & Buneo, 2002). Der linke PPC scheint dabei für die antizipatorische Bewegungskontrolle eine besondere Bedeutung zu haben. Bewegungen können zum einen in Referenz zu einem sensorischen Signal durchgeführt werden. Diese Form der Bewegungssteuerung ist jedoch vergleichsweise langsam, da vor der Bewegungsinitiierung die sensorischen Informationen verarbeitet werden müssen. Bei sehr schnellen Bewegungen, bei Sportarten wie zum Beispiel Badminton, muss die Bewegungssteuerung daher auf einem anderen Mechanismus z.B. auf der Basis einer gelernten Vorhersage der sensorischen Konsequenzen der Bewegung erfolgen (Blakemore & Sirigu, 2003). Der kontinuierliche Abgleich der vorhergesagten mit der tatsächlichen Handlungskonsequenz führt zur Optimierung des motorischen Programms (Blakemore & Sirigu, 2003). Der PPC könnte hierbei relevant für den Vergleich zwischen Vorhersage und tatsächlicher Reafferenz sein (Pisella et al., 2000). Vorausgehende Studien belegen die Bedeutung des PPC für die zeitgenaue Ausführung von Bewegungen (Krause et al., 2012; Krause et al., 2014). Diese Daten weisen darauf hin, dass der PPC über die reine Verarbeitung von sensorischen Informationen hinausgehend relevant für die Steuerung von Bewegungen ist. Für motorisches Lernen spielen sensorische Informationen eine bedeutende Rolle. Damit es zur präzisen Ausführung der Bewegung kommt, müssen diese mit dem motorischen Befehl verknüpft werden (Halsband & Lange, 2006). Es wird vermutet, dass der PPC auf diese Weise in die Bewegungsplanung involviert ist und legt seine Relevanz für motorisches Lernen nahe. Diese Hypothese wird durch Daten unterstützt, die Hinweise auf eine funktionelle Verbindung zwischen dem M1 und dem PPC gezeigt haben, die relevant für die Planung von Bewegungen sein könnte (Koch et al., 2008; Rivera-Urbina et al., 2015).

Die serielle Reaktionszeitaufgabe (SRTT) ist ein Standardparadigma zur Untersuchung des motorischen Sequenzlernens (Nissen & Bullemer, 1987). Sie

besteht in der Regel aus mehreren horizontal angeordneten Balken, die ihre Farbe wechseln. Die Probanden/-innen werden instruiert bei einem Farbwechsel eine korrespondierende Taste auf einer Tastatur zu drücken. Während eine sequentielle Abfolge Sequenzlernen induzieren soll, dient eine randomisierte Abfolge als Kontrollbedingung. Motorisches Lernen zeigt sich bei dieser Aufgabe typischerweise in einer Abnahme der Reaktionszeiten allein in der sequentiellen Bedingung (Focke et al., 2017; Savic & Meier, 2016).

1.4 Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die fMRT sind bildgebende Verfahren, mit deren Hilfe die Aktivität des Gehirns gemessen werden kann. Auch wenn diese Methoden Einblicke in die Areale erlauben, die an der Ausführung einer bestimmten Aufgabe beteiligt sind, ermöglichen sie nur eingeschränkt Aussagen über deren funktionellen Beitrag. Eine Methode, um die kausale Bedeutung kortikaler Areale genauer zu beleuchten, stellen Methoden zur non-invasiven Hirnstimulation, wie die TMS und die transkranielle Elektrostimulation (TES) dar. Die TMS moduliert anhand eines an der Kopfhaut generierten elektrischen Magnetfeldes die kortikale Exzitabilität des stimulierten Areals. Dies führt anhand von elektromagnetischer Induktion zu einer Depolarisierung der darunter liegenden Neurone des Kortex und bei überschwelliger Stimulation zu einer Auslösung von motorisch evozierten Potentialen (MEP) (Reis et al., 2009).

Neben der TMS bietet auch die tDCS die Möglichkeit, die Exzitabilität eines kortikalen Areals zu erhöhen oder herabzusetzen. Über die Modulation neuronaler Membranpotentiale wird die Spontanemissionsrate kortikaler Neurone beeinflusst (Paulus, 2014). Man geht davon aus, dass die tDCS die Wahrscheinlichkeit einer Membrane- und hyperpolarisation erhöht und so zu einer veränderten Erregbarkeit des kortikalen Areals führt. Die tDCS kann in anodaler oder kathodaler Polarität erfolgen. Bei anodaler tDCS kommt es zu einer Membrandepolarisation, was mit einer erhöhten Exzitabilität des stimulierten Areals einhergeht. Bei kathodaler tDCS wird über eine Membranhyperpolarisation die Exzitabilität herabgesetzt (Stagg & Nitsche, 2011). Auf diese Weise kann eine Veränderung der Erregbarkeit von bis zu 40 % gegenüber dem Ausgangsniveau erreicht werden (Nitsche & Paulus, 2000). Bei der tDCS wird über zwei Schwammelektroden ein konstanter, schwacher Gleichstrom auf

die Kopfoberfläche appliziert. Eine Stimulation mit einer Intensität von 1-2 mA und einer Stimulationsdauer von maximal 20 Minuten wird als sicher angenommen (Nitsche et al., 2009; Nitsche & Paulus, 2000). Zu Beginn der Stimulation wird meist ein leichtes Kribbeln wahrgenommen und die Nebenwirkungen beschränken sich auf Hautirritationen, leichte Kopfschmerzen und Ermüdung, welche nur wenige Probanden/-innen berichten (Poreisz et al., 2007; Stagg & Nitsche, 2011). Neben den Effekten der tDCS, die während der Stimulation zu beobachten sind, weisen vorausgehende Arbeiten darauf hin, dass diese auch über die Stimulation hinausgehend anhalten können. Bei einer 9-13-minütigen Stimulation zeigen sich bis zu 90 Minuten nach der Stimulation noch Nacheffekte auf die Erregbarkeit des stimulierten Areals (Nitsche & Paulus, 2001). Für diese Effekte trägt eine erhöhte intrazelluläre Ca^{2+} (Calcium) Konzentration eine bedeutende Rolle. Der zugrundeliegende Mechanismus beruht möglicherweise auf spannungsabhängigen, N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) gesteuerten Ca^{2+} -Kanälen, die durch die anodale tDCS vermehrt geöffnet werden (Das et al., 2016; Stagg & Nitsche, 2011). Durch den NMDA-Rezeptorantagonisten Dextrometorphan konnte die erhöhte kortikale Erregbarkeit aufgehoben werden, wohingegen der NMDA-Rezeptoragonist D-Cycloserin die Erregbarkeit verlängern konnte (Nitsche, Fricke, et al., 2003). Über diesen Vorgang kann die tDCS Neuroplastizität induzieren und motorisches Lernen modulieren.

Im Kontext des motorischen Lernens beschäftigen sich vorausgehende Studien vor allem mit der Rolle des M1. Diese Arbeiten zeigen einen fördernden Effekt der anodalen tDCS sowohl auf die Akquisition (Kang & Paik, 2011; Nitsche, Schauenburg, et al., 2003; Poreisz et al., 2007) als auch auf die frühe Konsolidierung (Kang & Paik, 2011; Poreisz et al., 2007) einer implizit erlernten motorischen Sequenz, wenn die Stimulation *während* der Akquisition erfolgte. Demgegenüber beobachteten Kuo und Kollegen (2008), dass eine Stimulation von M1 *vor* dem Lernen keinen modulierenden Effekt auf die Akquisition hat (Kuo et al., 2008). Tecchio und Kollegen (2010) applizierten die anodale tDCS unmittelbar *nach* dem Lernen und fanden Hinweise auf eine verbesserte Konsolidierung (Tecchio et al., 2010). Zusammenfassend unterstützen diese Studien die Annahme, dass (*i*) der M1 kausal sowohl an der Akquisition als auch an der frühen Konsolidierung einer

Bewegungssequenz beteiligt ist und (ii) die tDCS eine geeignete Methode darstellt, die dem motorischen Lernen zugrundeliegenden Prozesse zu beeinflussen. Hierbei ist zu beachten, dass neben der Polarität (anodal vs. kathodal) auch der Stimulationszeitpunkt (*vor, während, nach* dem Lernen) für den Effekt der Stimulation entscheidend zu sein scheint.

Eine Studie von Focke und Kollegen ging der Frage nach der Bedeutung des linken PMC für motorisches Lernen nach (Focke et al., 2017). Die Daten legen die Hypothese nahe, dass der PMC nicht relevant für die Akquisition, sehr wohl aber für die Konsolidierung sein könnte. In dieser Arbeit wurde die Interferenzanfälligkeit als Maß der Konsolidierung untersucht (Focke et al., 2017). Diese Arbeit weist darauf hin, dass neben dem M1 auch andere kortikale Areale kausal in den Lernprozess involviert sind. Die Frage, ob der PPC ebenfalls einen kausalen Beitrag leistet wurde bislang noch nicht untersucht.

1.5 Herleitung der Fragestellung

Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach dem Effekt der tDCS über dem linken PPC auf die Konsolidierung einer implizit erlernten motorischen Sequenz nach. Bildgebende Verfahren legen die Beteiligung des PPC am motorischen Lernen nahe (Albouy et al., 2015; Doyon et al., 2009; Shadmehr & Holcomb, 1997). Shadmehr und Holcomb beobachteten eine erhöhte Aktivität des PPC in einem Zeitfenster von 6 Stunden nach der Akquisition (Shadmehr & Holcomb, 1997), während Doyon et al. bereits in der frühen Lernphase eine erhöhte Aktivität parietaler Areale zeigen konnten (Doyon et al., 2009). In der vorliegenden Arbeit sollte die Frage beantwortet werden, ob die Applikation der tDCS über dem linken PPC, unmittelbar nach der Akquisition einer motorischen Sequenz, Effekte auf deren Interferenzanfälligkeit und auf *Offline-Lernen* hat, um so Rückschlüsse auf eine mögliche Bedeutung des PPC für die Konsolidierung einer implizit erlernten Sequenz treffen zu können. Sollte der PPC relevant für die frühe Konsolidierung sein, sollten sich polaritätsspezifische Stimulationseffekte auf die Interferenzneigung und / oder das *Offline-Lernen* der zuvor erlernten Sequenz zeigen.

2. Material und Methoden

2.1 Probanden/-innen

An der Studie nahmen 18 gesunde Probanden/-innen (9 männlich) mit einem Durchschnittsalter von $22 \pm 0,26$ Jahren (Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts) teil. Alle Probanden/-innen wurden anhand des Edinburgh Händigkeit-Inventars (EHI) (Oldfield, 1971), mit einem Cut-Off-Wert von 60 für das Vorliegen einer Rechtshändigkeit, als rechtshändig eingestuft (EHI-Score: $91,11 \pm 2,41$). Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren gravierende neurologische (insbesondere Epilepsie) oder internistische Vorerkrankungen, die Einnahme zentralnervös wirksamer Medikamente und das Tragen eines Herz- oder Hirnschrittmachers oder metallischer Implantate im Kopf- und Oberkörperbereich, die nicht für die Studie entfernt werden konnten. Weiterhin wurde bei Frauen durch Fragen das Vorliegen einer Schwangerschaft ausgeschlossen. Ausschlusskriterium zur Teilnahme an der Studie war außerdem, dass die Probanden/-innen in den letzten fünf Jahren regelmäßig ein Instrument gespielt haben, da bei Musikern, im Vergleich zu Nicht-Musikern, funktionelle Unterschiede in Gehirnarealen festgestellt wurden, die für die Kontrolle und Ausführung einer sequentiellen Fingerbewegung von Bedeutung sind (Altenmüller, 2008; Amunts et al., 1997). Die Rekrutierung der Probanden/-innen erfolgte aus dem näheren Umfeld und dem Bekanntenkreis der Versuchsleiterin über direkte Ansprache.

Im Rahmen eines kontrollierten Doppelblinddesigns nahmen die Probanden/-innen an drei Messterminen teil, die sich hinsichtlich der Stimulationsart (anodal, kathodal, Scheinstimulation) unterschieden. Sowohl die Versuchsleiterin als auch die Probanden/-innen waren bis zum Ende der Datenerhebung nicht über die Stimulationsart informiert. Die Verblindung der Versuchsleiterin wurde dadurch erreicht, dass eine zweite Versuchsleiterin den DC-Stimulator bediente. Die Probanden/-innen wurden nach dem letzten Messtermin über die jeweilige Stimulationsart und die genaue Fragestellung des Experiments aufgeklärt. Um mögliche Übertragungseffekte der Stimulation zu vermeiden, erfolgten zwei aufeinanderfolgende Messtermine im Abstand von mindestens einer Woche. In einem Fall lagen zwischen zwei Messterminen aus organisatorischen Gründen sechs Tage. Die Studie wurde im Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt

und von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität im Vorfeld der Datenerhebung genehmigt (Studiennummer 3347, Amendment vom 05.11.2014).

2.2 Ablauf

Beim ersten Messtermin wurden die Probanden/-innen über den Ablauf des Experiments aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme und zur Verwendung ihrer Daten. Sie wurden darüber informiert, dass die Reaktionszeiten bei einer motorischen Aufgabe gemessen werden sollten. Die genaue Fragestellung der Arbeit wurde ihnen erst nach Beendigung der individuellen Datenerhebung erläutert, um explizites Lernen der Sequenz weitgehend ausschließen zu können. Zur Versuchsdurchführung nahmen sie im Untersuchungsraum auf einem gepolsterten, leicht nach hinten geneigten Sessel Platz. Auf dem Schoß befand sich eine feste Unterlage, worauf eine am Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie angefertigte Tastatur für die rechte Hand platziert wurde. Untersucht wurde das motorische Lernen mithilfe der SRTT.

2.2.1 Serielle Reaktionszeitaufgabe (SRTT)

Unter Verwendung der SRTT kann motorisches Sequenzlernen auf der Basis von Reaktionszeitveränderungen charakterisiert werden (Nissen & Bullemer, 1987). Die Präsentation der SRTT und die Erhebung der Reaktionszeiten erfolgten mithilfe des Programms E-Prime (Psychology Software Tools Inc., Sharpsburg, PA, USA), das auf einem Standard-PC unter Windows installiert war. Die Präsentation der SRTT bestand aus vier dunkelblauen horizontal angeordneten Balken (19,5 x 59 cm), die vor einem schwarzen Hintergrund auf eine 2,7 m entfernte Leinwand mit einem Sehwinkel von 12,47° projiziert wurden. Jedem Balken entsprach eine Taste auf der Tastatur. Die Probanden/-innen wurden instruiert, beim Wechsel der Farbe eines Balkens zu hellblau, jeweils so schnell und korrekt wie möglich die korrespondierende Taste auf der Tastatur zu drücken. Auf einen richtigen Tastendruck folgte mit einer zeitlichen Verzögerung von 1 s der nächste Farbwechsel (Abbildung 3).

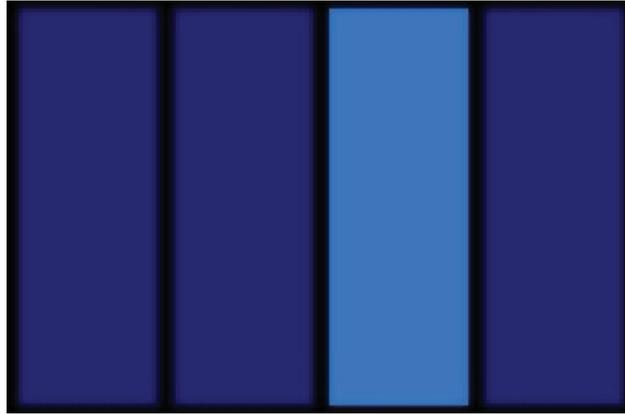


Abb. 3: Darstellung der Leinwandprojektion der SRTT bestehend aus vier Balken. In dieser Einstellung sollte mit dem Mittelfinger die 3. Taste der Tastatur gedrückt werden, welche zu dem hellblau aufleuchtenden Balken korrespondiert.

Die SRTT bestand aus einer achtstelligen sequentiellen Abfolge von Tastendrücken. Randomisierte Abfolgen dienten zum einen als interferierende Bedingung und zum anderen als Kontrollbedingung, um eine Reaktionszeitbeschleunigung abschätzen zu können, die unabhängig vom Sequenzlernen auftreten könnte. Die Häufigkeit der Tastendrücke pro Finger war in beiden Bedingen (sequentiell vs. randomisiert) gleich. Über die drei Messtermine wurden drei verschiedene parallele Versionen der SRTT verwendet, die über die Probanden/-innen und Stimulationsbedingungen ausbalanciert waren: Version 1: 3-2-4-1-3-2-1-4; Version 2: 4-2-1-3-4-3-1-2; Version 3: 3-4-2-1-2-4-3-1. Jede experimentelle Sitzung startete mit einer *Baseline*-Erhebung (t_1), die aus zwei jeweils achtstelligen sequentiellen und randomisierten Abfolgen bestand. Die Reihenfolge der randomisierten und sequentiellen Abfolgen wurde über die Probanden/-innen und Stimulationsbedingungen ausbalanciert. Bei der *Baseline*-Erhebung wurden die ersten drei Tastendrücke nicht für die Datenauswertung berücksichtigt, um einer Gewöhnung an die Tastatur und die Aufgabe Rechnung zu tragen. Unmittelbar im Anschluss erfolgte die Akquisitionsphase. Sie bestand aus drei Blöcken, in denen die zu erlernende Sequenz jeweils viermal wiederholt wurde. Jeder Block startete mit zwei Wiederholungen des randomisierten Musters. Zwischen den Blöcken lag eine Pause von 2 Minuten, die die Probanden/-innen im entspannten Ruhezustand verbrachten. Die Pause war erforderlich, da in einem parallel durchgeführten Experiment *während* der gesamten Akquisitionsphase stimuliert wurde. Um die Dauer der Akquisitionsphase in beiden Experimenten konstant zu

gestalten und somit eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu ermöglichen, wurden die Pausen eingefügt. Am Ende der Akquisition wurden die Reaktionszeiten in der randomisierten und sequentiellen Bedingung (t2) bestimmt, um motorisches Lernen anhand von Reaktionszeitbeschleunigungen in der sequentiellen Bedingung quantifizieren zu können. In die Berechnung flossen die Reaktionszeiten der letzten zwei Sequenzen der Akquisitionsphase und der 16 randomisierten Tastendrücken des letzten Akquisitionsblocks ein. Im direkten Anschluss erfolgte die 10-minütige Stimulation mittels tDCS. Die Probanden/-innen blieben währenddessen ruhig mit geöffneten Augen sitzen. Unmittelbar nach Beendigung der Stimulation erfolgte erneut die Messung der Reaktionszeiten in der sequentiellen Bedingung, um mögliche Effekte auf *Offline-Lernen* zu untersuchen. An die Präsentation des randomisierten Musters schloss sich erneut der Abruf der Sequenz an, um die Interferenzanfälligkeit des gelernten Musters zu überprüfen (t3). Nach einer Pause von 30 Minuten wurden diese Daten erneut erhoben (t4). Das Studiendesign ist in Abbildung 4 schematisch dargestellt.

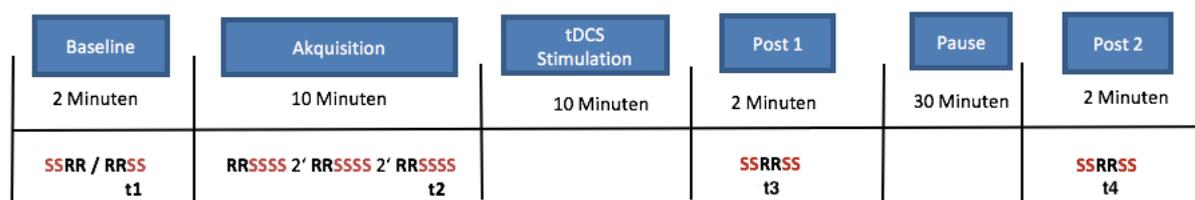


Abb. 4: Studiendesign: Vor der Stimulation durchliefen die Probanden/-innen zunächst eine *Baseline*-Erhebung (t1), der sich die Akquisition anschloss. Die *Baseline*-Erhebung bestand aus zwei randomisierten (R) und zwei sequentiellen Abfolgen (S). Die Akquisition bestand aus drei Lernblöcken, die aus zwei randomisierten Abfolgen und vier Wiederholungen der zu lernenden Sequenz bestanden. Zwischen den Lernblöcken befand sich eine zweiminütige Ruhepause. Am Ende der Akquisition wurden die Reaktionszeiten als Maß für motorisches Lernen in beiden Bedingungen erhoben (t2). Nach der anschließenden zehnmütigen Stimulation folgten der direkte (t3) und der verzögerte Abruf (t4) nach dreißig Minuten.

2.3 Stimulation

2.3.1 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Die tDCS wurde an drei separaten Messterminen im Abstand von jeweils einer Woche mit anodaler und kathodaler Polarität und als Scheinstimulation appliziert. Die Stimulation erfolgte mit einem DC-Stimulator Plus (Eldith, NeuroConn, Ilmenau, Deutschland) über zwei an der Kopfoberfläche angebrachte Schwammelektroden.

Bei der anodalen tDCS wurde die Anode über dem Bereich der Kopfoberfläche, die mit dem linken PPC korrespondiert, angebracht, bei der kathodalen tDCS die Kathode. Die Referenzelektrode wurde über der kontralateralen Orbita angebracht (s. Abb. 5). Für die Scheinstimulation wurde die Anbringung der Anode bzw. Kathode über dem linken PPC über die Probanden/-innen ausbalanciert. Zugunsten der Qualität der Stimulation wurde der Hautwiderstand so gering wie möglich gehalten. Zu diesem Zweck wurde den Probanden/-innen im Bereich des Stimulationsareals eine leicht auswaschbare Abrasivpaste (ABRALYT High-chloride Abrasive Electrolyte-Gel, EASYCAP, Herrsching, Deutschland) aufgetragen und damit die Haut gereinigt. Zusätzlich wurde die Stelle mit 80 %-igem Ethanol entfettet und mit isotoner Kochsalzlösung (NaCl) befeuchtet. Der Hautwiderstand sollte für die Stimulation unter 10 k Ω liegen. Über alle Messungen und Probanden/-innen betrug der mittlere Hautwiderstand $9,54 \pm 0,37$ k Ω . Zur Stimulation wurden die zwei in NaCl getränkten Schwammelektroden am Kopf der Probanden/-innen mit selbstadhäsiven Bandagen (Coban, 3M Deutschland GmbH, Neuss, Deutschland) befestigt. Die Stimulationselektrode über dem linken PPC war mit einer Fläche von 9 cm² (3x3 cm²) kleiner als die der Referenzelektrode (7x5 cm²). Die Stimulation wurde mit einer Stromstärke von 0,25 mA und einer Stromdichte von 0,03 mA/cm² unter der Stimulationselektrode appliziert. Mit einer niedrigeren Stromdichte von 0.007 mA/cm² unterhalb der Referenzelektrode wird die Wahrscheinlichkeit einer orbitofrontalen Ko-Stimulation verringert.



Abb.5: Elektroden-Montage: mit der aktiven Elektrode über dem linken PPC (rot) und der Referenzelektrode über der rechten Orbita (blau).

Die zehnminütige Stimulation erfolgte unter Ruhe. Die Probanden/-innen blieben während der gesamten Stimulationsdauer entspannt und mit geöffneten Augen sitzen. Zu Beginn und zum Ende der Stimulation wurde die Stromstärke über jeweils 10 Sekunden ein- und ausgeleitet. Für die Scheinstimulation wurde der Strom für 30 Sekunden appliziert mit zusätzlicher Ein- und Ausleitungszeit von jeweils 10 s, um stimulationstypische Empfindungen wie Kribbeln an der Kopfhaut zu induzieren. Bei der Kürze der Stimulationszeit kann eine Veränderung der Exzitabilität weitgehend ausgeschlossen werden. Die Stimulation wurde jeweils automatisch beendet.

2.3.3 Neuronavigation

Das Stimulationsareal wurde unter Verwendung eines Neuronavigationssystems (LOCALITE, Sankt Augustin, Deutschland) lokalisiert. Zu diesem Zweck wurde in Übereinstimmung mit Vorarbeiten in einem Standardgehirn ein Zielareal im Bereich des linken PPC definiert (Krause et al., 2014; Pollok et al., 2017). Die mittleren Talairach-Koordinaten (X, Y, Z) des linken PPC als Zielareal waren $-24,83 (\pm 0,17)$, $-45,8 (\pm 0,01)$, $62,55 (\pm 0,01)$; Abb. 6). Zur Lokalisation des Stimulationsareals wurden anatomische Punkte (u.a. rechtes und linkes Auge, Ohr, Nasion und Inion) bei jedem Probanden/jeder Probandin auf der Schädeloberfläche lokalisiert und die individuelle Anatomie auf ein Standardgehirn projiziert (Abb.6). Auf der Basis dieser

Informationen konnte das Zielareal bestimmt werden. Dieses wurde auf der Kopfhaut mit einem hautfreundlichen Stift markiert.

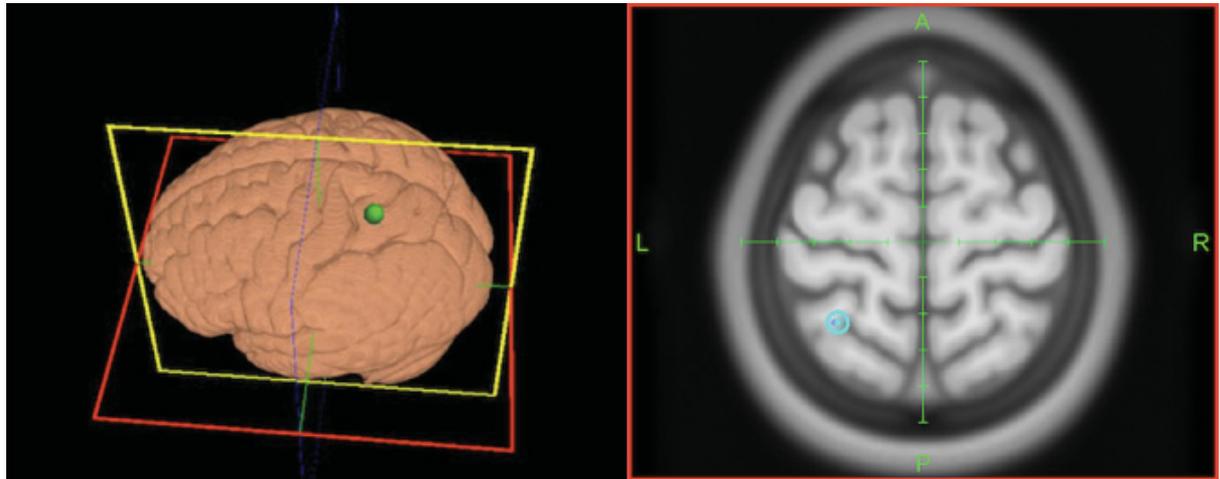


Abb. 6: Lokalisation des Zielareals im Bereich des linken PPC. Das Zielareal wurde unter Verwendung eines Neuronavigationssystems lokalisiert. Der grüne Punkt (links) und der hellblaue Kreis (rechts) repräsentieren das Zielareal $(-24,83 (\pm 0,17), -45,8 (\pm 0,01), 62,55 (\pm 0,01))$; (x, y, z) projiziert auf ein Standardgehirn.

2.3.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Zusätzlich zum PPC wurde der linke M1 mittels Einzelpuls-TMS lokalisiert. Um eine Ko-Stimulation des M1 weitgehend ausschließen zu können, sollte der Abstand zwischen dem PPC und dem M1 4 cm nicht unterschreiten. Zu diesem Zweck wurde die Magnetspule (Achterspule, MC-B70, MagPro Stimulator, Mag Venture, Hückelhoven, Deutschland) tangential zur Kalotte im 45° Winkel über dem linken M1 platziert. Die Probanden/-innen wurden instruiert, die Muskulatur der rechten Hand leicht anzuspannen. Mittels einzelner Magnetpulse wurden MEPs der Handmuskulatur ausgelöst. Durch Verschieben der Spule um 0,5 bis 1 cm nach anterior oder posterior und entlang des motorischen Humunculus wurde die Stelle bestimmt, an der drei aufeinanderfolgende Magnetpulse die größte replizierbare Muskelantwort des rechten Musculus interosseus dorsalis I auslösten. Dieser Punkt wurde als kortikale Repräsentation des Handareals angenommen und mit einem Stift markiert. Anschließend wurde der Abstand zwischen dem PPC und dem M1 ausgemessen. Dieser betrug im Mittel $4,87 \text{ cm} (\pm 0,05 \text{ cm})$, so dass eine Ko-Stimulation des M1 durch eine mögliche Überlappung mit der Stimulationselektrode über dem PPC weitgehend ausgeschlossen werden kann.

2.4 Stimulationsfragebogen

Am Ende jedes Messtermins wurden die Probanden/-innen anhand eines Fragebogens nach Auffälligkeiten hinsichtlich der Stimulation und des Experiments befragt. Zur Abschätzung der Güte der Verblindung hinsichtlich der Stimulationsbedingungen gaben die Probanden/-innen mithilfe eines Stimulationsfragebogens an, ob sie eine aktive oder eine Scheinstimulation vermuteten. Im Falle einer aktiven Stimulation sollten Sie zudem angeben, ob sie eine anodale oder kathodale Stimulation vermuteten. Des Weiteren sollten sie die Sicherheit ihrer Entscheidung auf einer Skala von 1 („völlig unsicher“) bis 10 („völlig sicher“) einschätzen. Die Scheinstimulation wurde in 44 % der Fälle korrekt erkannt, die anodale und kathodale Stimulation in 56 % bzw. 27 % der jeweiligen Stimulationsbedingungen. Die mittlere Sicherheit dieser Annahme betrug für die Scheinstimulation $4,6 \pm 2,76$, für die anodale Stimulation $3,58 \pm 1,78$ und für die kathodale Stimulation $4,69 \pm 2,53$. Außerdem sollten die Probanden/-innen angeben, ob sie während oder nach der Stimulation Veränderungen, wie zum Beispiel ein Kribbeln auf der Kopfhaut, gespürt haben. Am Ende jeder Sitzung fragte die Versuchsleiterin zudem nach Auffälligkeiten bezüglich der Aufgabe. Ein Proband gab bei einem Messtermin an, ein Muster in der Präsentation erkannt zu haben und konnte die Sequenz korrekt wiedergeben. Daher ist anzunehmen, dass bei diesem Messtermin explizites Lernen der Sequenz stattgefunden hat. Der Datensatz wurde bei der weiteren Analyse nicht berücksichtigt.

2.5 Datenauswertung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Abnahme der Reaktionszeiten als Maß für implizites motorisches Sequenzlernen interpretiert. Reaktionszeiten wurden definiert als die Zeitspanne zwischen dem Beginn des Farbwechsels der einzelnen Balken und dem Beginn der jeweils korrekten Tastendrucke. Die Auswertung der Reaktionszeitdaten erfolgte mittels Excel. Für jeden Probanden/jede Probandin wurden separat für jede Stimulation (anodal, kathodal, Scheinstimulation) die jeweilige Kondition (sequentiell, randomisiert) und die relevanten Zeitpunkte ($t_1 - t_4$) Mittelwerte berechnet. Sowohl in individuellen als auch in Gruppendaten wurden Werte, die ober- und unterhalb von zwei Standardabweichungen des jeweiligen Mittelwertes lagen, als Ausreißer klassifiziert und nicht für die weitere Analyse berücksichtigt. Auf der Ebene der Gruppendaten wurden diese Werte mit dem

jeweiligen Gruppenmittelwert ersetzt. Abbildung 4 stellt die für die Datenauswertung berücksichtigten Zeitpunkte schematisch dar.

Die statistische Auswertung der Reaktionszeiten erfolgte mittels IBM SPSS Statistics 22. Im Kolmogorow-Smirnov-Test wiesen die Daten keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung auf, somit sind die Voraussetzungen zur Varianzanalyse (engl.: *analysis of variance*, ANOVA) erfüllt. Post-Hoc-Vergleiche wurden mit Hilfe von t-Tests für gepaarte Stichproben berechnet. Zur Alpha-Fehlerkorrektur wurde die sequentielle Bonferroni-Korrektur angewendet (Holm, 1979).

2.5.1 Forschungsfragen

2.5.1.1 Akquisition

Zur Beantwortung der Frage, ob die Probanden/-innen die Sequenz gelernt haben, wurden die Reaktionszeiten in der *Baseline* (t1) und zum Ende der Akquisition (t2) verglichen. Die ANOVA wurde mit den Faktoren *Stimulation* (anodal vs. kathodal vs. Schein), *Kondition* (Sequenz vs. randomisiert) und *Zeitpunkt* (t1 vs. t2) berechnet.

2.5.1.2 Effekte der tDCS auf *Offline-Lernen*

Zur Beantwortung der Frage, welchen Einfluss die Stimulation auf das *Offline-Lernen* unmittelbar nach der Akquisition und nach der Pause von 30 Minuten hat, wurden die Reaktionszeiten zum Ende der Akquisition (t2), unmittelbar nach der Stimulation (t3) und nach der 30-minütigen Pause (t4) miteinander verglichen. Zu den Zeitpunkten t3 und t4 wurden jeweils die Reaktionszeiten in der sequentiellen Bedingung *vor* dem interferierenden sequentiellen Muster berücksichtigt. Die ANOVA wurde mit den Faktoren *Stimulation* (anodal vs. kathodal vs. Schein), *Kondition* (Sequenz vs. randomisiert) und *Zeitpunkt* (t2 vs. t3 vs. t4) berechnet.

2.5.1.3 Effekte der tDCS auf die Interferenzanfälligkeit

Zur Überprüfung möglicher Effekte der tDCS auf die Interferenzanfälligkeit wurden die Reaktionszeiten zu den Zeitpunkten t2, t3 und t4 verglichen. Bei dieser Auswertung gingen die Reaktionszeiten jeweils nach der interferierenden Bedingung (t3, t4) in die Analyse ein. Die ANOVA wurde mit den Faktoren *Stimulation* (anodal

vs. kathodal vs. Schein), *Kondition* (Sequenz vs. randomisiert) und *Zeitpunkt* (t2 vs. t3 vs. t4) berechnet.

3. Ergebnisse

3.1 Akquisition

Die ANOVA zeigte signifikante Haupteffekte der Faktoren *Kondition* ($F_{(1,17)}=29,45$, $p<0,01$) und *Zeit* ($F_{(1,17)}=9,24$, $p=0,01$) sowie eine signifikante *Zeit x Kondition* Interaktion ($F_{(1,17)}=9,65$, $p=0,01$). Für den Faktor *Stimulation* zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt ($F_{(2,34)}=0,22$, $p=0,98$). Ebenso waren die *Kondition x Stimulation* ($F_{(2,34)}=0,81$, $p=0,46$) und *Stimulation x Zeit* ($F_{(2,34)}=0,23$, $p=0,8$) sowie die *Stimulation x Kondition x Zeit* Interaktionen ($F_{(2,34)}=0,38$, $p=0,69$) nicht signifikant. Um die signifikante *Zeit x Kondition* Interaktion näher zu beleuchten, wurden Post-hoc t-Tests berechnet. Diese zeigten, dass sich die Reaktionszeiten in der sequentiellen und randomisierten Bedingung unabhängig von der Stimulationsart zum Zeitpunkt t1 nicht signifikant voneinander unterschieden ($t_{(17)}=-0,87$, $p=0,4$). Zum Zeitpunkt t2 zeigten sich demgegenüber signifikant schnellere Reaktionszeiten in der sequentiellen im Vergleich zur randomisierten Bedingung ($t_{(17)}=-7,75$, $p<0,01$) (Tab.1, Abb.4). Der Vergleich der Reaktionszeiten der Zeitpunkte t1 und t2 zeigte eine signifikante Abnahme in der sequentiellen Bedingung ($t_{(17)}=4,39$, $p<0,01$), während keine signifikante Veränderung in der randomisierten Bedingung zu beobachten war ($t_{(17)}=0,36$, $p=0,72$). Diese Daten weisen darauf hin, dass Sequenzlernen stattgefunden hat (Tabelle 1, Abbildung 7).

Tabelle 1: Mittlere Reaktionszeiten (RZ in ms) ± Standardfehler des Mittelwerts

	t1 <i>Baseline</i>		t2 Ende der Akquisition	
	<i>Sequenz</i>	<i>Randomisiert</i>	<i>Sequenz</i>	<i>Randomisiert</i>
Anodal	442,29 ±17,40	473,01 ±21,12	409,25 ±23,85	463,68 ±14,66
Kathodal	456,13 ±17,24	461,86 ±15,58	416,53 ±14,05	458,77 ±20,31
Schein	466,07 ±26,20	456,73 ±17,30	401,51 ±17,44	457,51 ±15,06

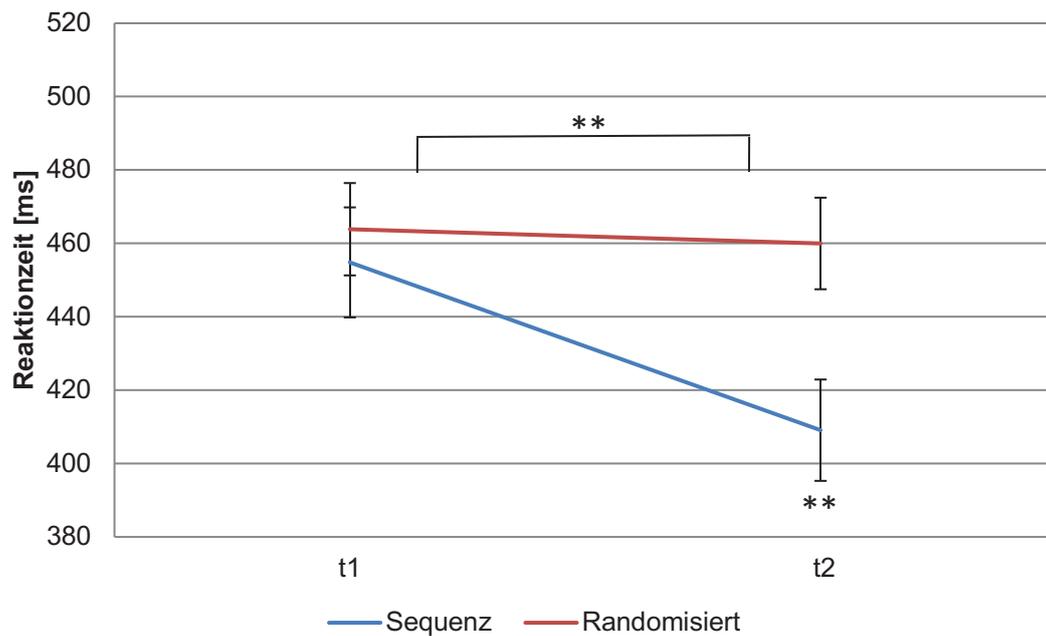


Abb. 7 Mittlere Reaktionszeiten in der sequentiellen und randomisierten Bedingung zu den Zeitpunkten t1 (*Baseline*) und t2 (*Ende der Akquisition*) (=p<0,01). Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwerts an.**

3.2 Effekte der tDCS auf *Offline-Lernen*

Die ANOVA mit den Faktoren *Stimulation* (anodal vs. kathodal vs. Scheinstimulation), *Kondition* (Sequenz vs. randomisiert) und *Zeit* (t2 vs. t3 vs. t4) zeigte signifikante Haupteffekte der Faktoren *Kondition* ($F_{(1,17)}=30,39$, $p<0,01$) und *Zeit* ($F_{(2,34)}=3,39$, $p=0,03$). Außerdem zeigte sie eine signifikante *Kondition* x *Zeit* Interaktion ($F_{(2,34)}=5,58$, $p=0,01$). Der Faktor *Stimulation*, ($F_{(2,34)}=1,17$, $p=0,39$, $\eta^2=0,064$), die *Stimulation* x *Kondition* ($F_{(2,34)}=2,00$, $p=0,17$, $\eta^2=0,075$) und *Stimulation* x *Zeit* ($F_{(2,34)}=0,38$, $p=0,82$, $\eta^2=0,021$) sowie die *Stimulation* x *Kondition* x *Zeit* Interaktionen ($F_{(2,34)}=0,51$, $p=0,73$, $\eta^2=0,033$) waren nicht signifikant. Die Post-hoc-Analyse der signifikanten *Kondition* x *Zeit* Interaktion zeigte, dass die Reaktionszeiten in der sequentiellen im Vergleich zur randomisierten Bedingung zu den Zeitpunkten t2 ($t_{(17)}=-7,75$, $p<0,01$) und t4 ($t_{(17)}=-3,74$, $p<0,01$) signifikant schneller waren, jedoch nicht zum Zeitpunkt t3 ($t_{(17)}=0,21$, $p=0,84$). Post-Hoc t-Tests zum Vergleich der einzelnen Zeitpunkte (t2 vs. t3, t2 vs. t4, t3 vs. t4) ergaben, dass die Probanden/-innen in der sequentiellen Bedingung von Zeitpunkt t2 zu t3 signifikant langsamer ($t_{(17)}=-3,13$, $p<0,01$) und von Zeitpunkt t3 zu t4 wieder signifikant schneller wurden ($t_{(17)}=3,96$, $p<0,01$) (Abb.5). Die Reaktionszeiten zu den Zeitpunkten t2 und t4 in der sequentiellen Bedingung unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($t_{(17)}=-0,66$, $p=0,52$). In der randomisierten Bedingung wiesen die Reaktionszeiten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Zeitpunkten t2 und t3 ($t_{(17)}=1,48$, $p=0,16$) sowie t3 und t4 ($t_{(17)}=0,05$, $p=0,96$) auf. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 2 und Abbildung 8 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 2: Mittlere Reaktionszeiten (RZ in ms) ± Standardfehler des Mittelwerts

	t2 Ende der Akquisition		t3 Post 1		t4 Post 2	
	<i>Sequenz</i>	<i>Randomisiert</i>	<i>Sequenz</i>	<i>Randomisiert</i>	<i>Sequenz</i>	<i>Randomisiert</i>
Anodal	409,25 ±23,85	463,68 ±14,66	455,60 ±17,39	461,80 ±18,37	419,07 ±20,10	453,24 ±13,91
Kathodal	416,53 ±14,05	458,77 ±20,31	450,63 ±16,99	440,80 ±13,48	430,17 ±16,53	436,35 ±17,82
Schein	401,51 ±17,44	457,51 ±15,06	438,54 ±19,65	434,65 ±16,71	393,59 ±14,09	446,50 ±20,30

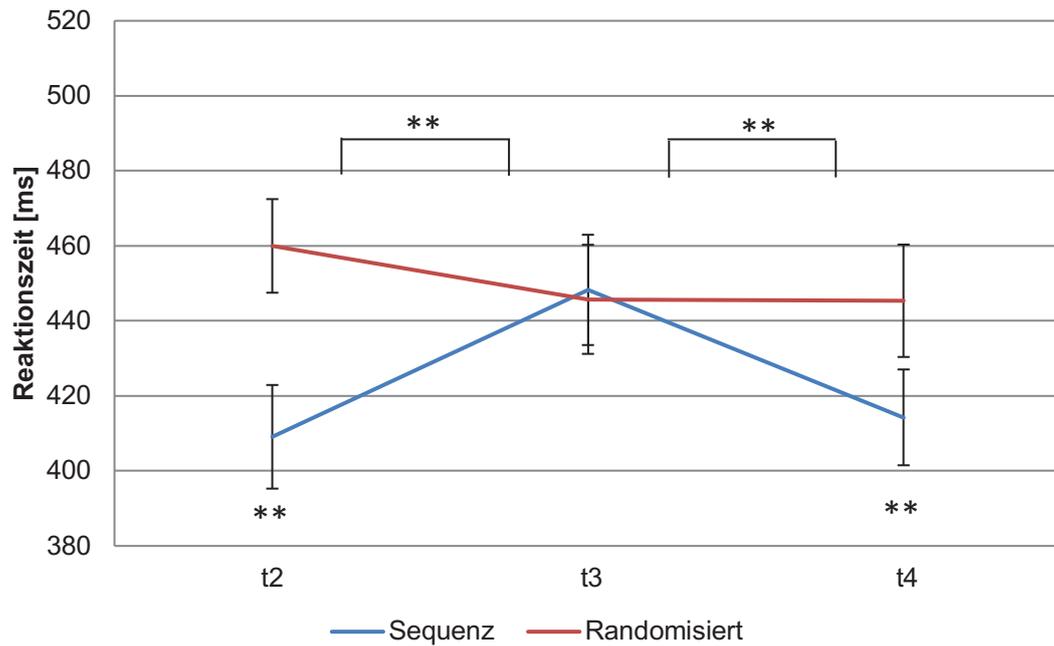


Abb. 8: Reaktionszeiten vor der interferierenden Bedingung als Maß für *Offline-Lernen* (t2=Ende der Akquisition, t3=Post 1, t4=Post 2 (**=p<0,01)). Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwerts an.

3.3 Effekte der tDCS auf die Interferenzanfälligkeit

Die ANOVA mit den Faktoren *Stimulation* (Schein vs. anodal vs. kathodal), *Kondition* (Sequenz vs. randomisiert) und *Zeit* (t2 vs. t3 vs. t4) zeigte einen signifikanten Haupteffekt des Faktors *Kondition* ($F_{(1,17)}=56,98$, $p<0,01$), jedoch nicht der Faktoren *Zeit* ($F_{(2,34)}=2,21$, $p=0,13$) und *Stimulation* ($F_{(2,34)}=0,58$, $p=0,56$, $\eta^2=0,033$). Die Reaktionszeiten waren in der sequentiellen Bedingung unabhängig von Zeitpunkt und Stimulationsart schneller als in der randomisierten Bedingung ($t_{(17)}=-7,55$, $p<0,01$). Es zeigten sich außerdem keine signifikante *Kondition x Zeit x Stimulation* ($F_{(2,34)}=0,2$, $p=0,94$, $\eta^2=0,011$), *Kondition x Zeit* ($F_{(2,34)}=2,26$, $p=0,12$, $\eta^2=0,117$), *Kondition x Stimulation* ($F_{(2,34)}=2,04$, $p=0,15$, $\eta^2=0,107$) und *Zeit x Stimulation* Interaktionen ($F_{(2,34)}=0,7$, $p=0,6$, $\eta^2=0,039$). Diese Analyse weist darauf hin, dass die randomisierte Bedingung nicht mit der gelernten Sequenz interferierte. Das gelernte Muster konnte somit stabil reproduziert werden. Zudem zeigen die Daten, dass die tDCS die Interferenzneigung nicht modulierte (Tabelle 3 und Abbildung 9).

Tabelle 3: Mittlere Reaktionszeiten (RZ in ms) ± Standardfehler des Mittelwerts

	t2 Ende der Akquisition		t3 Post 1		t4 Post 2	
	<i>Sequenz</i>	<i>Randomisiert</i>	<i>Sequenz</i>	<i>Randomisiert</i>	<i>Sequenz</i>	<i>Randomisiert</i>
Anodal	409,25 ±23,85	463,68 ±14,66	420,78 ±16,91	461,80 ±18,37	393,62 ±12,91	453,24 ±13,91
Kathodal	416,53 ±14,05	458,77 ±20,31	430,95 ±14,17	440,80 ±13,48	403,90 ±15,08	436,35 ±17,82
Schein	401,51 ±17,44	457,51 ±15,06	404,43 ±16,06	434,65 ±16,71	398,45 ±15,89	446,50 ±20,30

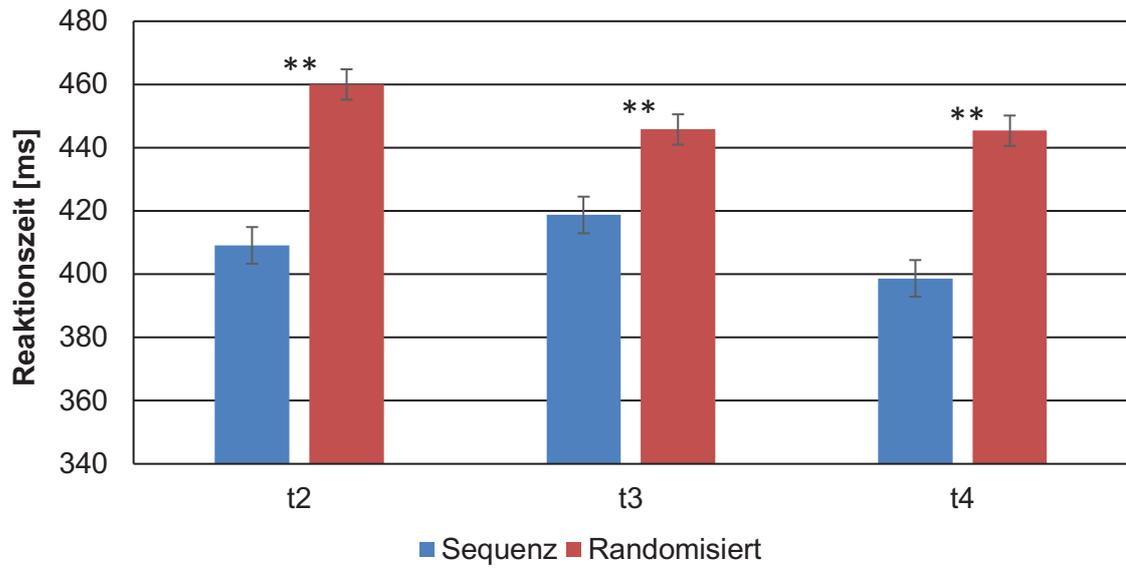


Abb. 9: Reaktionszeiten nach der interferierenden Bedingung als Maß für Interferenzneigung (t2=Ende der Akquisition, t3=Post 1, t4=Post 2, (**=p<0,01)). Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit ging der Frage der funktionellen Bedeutung des linken PPC für die frühe Konsolidierung einer Bewegungssequenz nach. Zu diesem Zweck wurden unmittelbar nach dem Lernen einer SRTT mit der rechten Hand eine anodale, eine kathodale oder eine Scheinstimulation über dem linken PPC für 10 Minuten appliziert und die Effekte auf das *Offline-Lernen* und die Interferenzneigung der gelernten Sequenz als unterschiedliche Maße der Konsolidierung untersucht.

4.1 Bedeutung des PPC für motorisches Lernen

In bildgebenden Verfahren konnte gezeigt werden, dass unterschiedliche Hirnareale am motorischen Lernen beteiligt sind (Buch et al., 2017; Doyon et al., 2009). Die Relevanz von M1, sowohl für die Akquisition als auch für die frühe Konsolidierung, wurde in zahlreichen Studien übereinstimmend belegt (Doyon et al., 2009; Nitsche, Schauenburg, et al., 2003; Reis et al., 2009; Teo et al., 2011). Auch Arbeiten über den PMC liefern erste Evidenz für eine Beteiligung an der Konsolidierung von Bewegungssequenzen (Focke et al., 2017; Halsband & Lange, 2006). Vorausgehende bildgebende Arbeiten lassen eine Beteiligung des PPC an der Konsolidierung einer neu erlernten motorischen Sequenz vermuten (Doyon et al., 2009; Shadmehr & Holcomb, 1997). Die Frage nach einem kausalen Beitrag des PPC an der Konsolidierung einer Bewegungssequenz wurde bislang nicht untersucht. Wir untersuchten motorisches Lernen bei rechtshändigen Probanden/-innen anhand von Reaktionszeitveränderungen. Zunächst gingen wir der Frage nach, ob es in der SRTT, als Ausdruck motorischen Lernens, zu einer Beschleunigung der Reaktionszeiten kommt. Dafür wurde der Vergleich der Reaktionszeiten zu Beginn der SRTT (t1) mit dem Ende der Akquisition nach insgesamt 12 Wiederholungen der Sequenz (t2) herangezogen. Die Analyse dieser Daten zeigte allein in der sequentiellen Bedingung eine signifikante Abnahme der Reaktionszeiten zum Zeitpunkt t2 im Vergleich zu t1. Mithilfe der SRTT konnte somit motorisches Sequenzlernen induziert werden. Auf dieser Grundlage war es nun möglich, die Effekte der tDCS auf die frühe Konsolidierung der neu erlernten motorischen Sequenz zu untersuchen. Sollte der PPC in die frühe Konsolidierung einer implizit erlernten

motorischen Sequenz involviert sein, sollte sich dies in polaritätsspezifischen Effekten auf *Offline-Lernen* und / oder die Interferenzneigung zeigen.

4.1.1 Die Rolle des PPC für die frühe Konsolidierung

Der PPC gilt als relevante Struktur für die senso-motorische Integration (Andersen & Buneo, 2002; Blakemore & Sirigu, 2003). Die Verknüpfung sensorischer Informationen mit motorischen Befehlen ist zentrales Element der Bewegungsplanung (Halsband & Lange, 2006). Um eine Bewegung in Richtung eines Ziels auszuführen, ist es erforderlich, dass die sensorische Wahrnehmung in einen geeigneten motorischen Befehl umgewandelt wird (Y. E. Cohen & Andersen, 2002). Im Einklang mit der vermuteten Bedeutung des PPC für die senso-motorische Integration stehen Studien, die eine funktionelle Verbindung zwischen dem M1 und dem PPC identifizieren konnten (Koch et al., 2008; Rivera-Urbina et al., 2015). Rivera-Urbina und Kollegen zeigten, dass eine anodale tDCS über dem linken PPC die Exzitabilität des M1, gemessen an MEPs, verstärkte (Rivera-Urbina et al., 2015). Koch und Kollegen verwendeten die TMS um das funktionelle Zusammenspiel zwischen dem PPC und M1 zu zeigen (Koch et al., 2008). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass der PPC während der frühen Phase der Planung einer Bewegung einen fördernden Einfluss auf M1 hat. Die beschriebene PPC-M1-Konnektivität unterstützt die Annahme, dass der PPC über die Verarbeitung sensorischer Informationen hinausgehend relevant für motorisches Lernen, insbesondere in der frühen Phase, sein könnte.

Zur Beantwortung der Frage, ob die tDCS über dem linken PPC einen Effekt auf die frühe Konsolidierung hat, wurden mit der Interferenzneigung und dem *Offline-Lernen* zwei unterschiedliche Maße der Konsolidierung untersucht. Dabei wurden die Reaktionszeiten zum Ende der Akquisition (t₂), mit denen vor einer interferierenden Bedingung unmittelbar nach der Stimulation (t₃) und nach 30 Minuten (t₄) untersucht, um den Effekt der tDCS auf *Offline-Lernen* zu charakterisieren. Mögliche Effekte auf die Interferenzneigung wurden zu denselben Zeiten (t₃ und t₄) durch die Messung der Reaktionszeiten in der gelernten Sequenz unmittelbar nach Darbietung eines randomisierten Musters bestimmt. In der Literatur werden *Offline-Lernen* und die Interferenzneigung als Parameter der Konsolidierung betrachtet (Robertson,

Pascual-Leone, & Miall, 2004). Unklar ist jedoch, ob beide identische oder unterschiedliche Phänomene repräsentieren.

4.1.1.1 Interferenzneigung

In der vorliegenden Arbeit wurde die frühe (t3) und die späte (t4) Interferenzneigung als Ausdruck der Konsolidierung untersucht. Dabei kam es nach dem randomisierten Muster nicht zu einer signifikanten Verlangsamung der Reaktionszeiten. Somit konnten die Probanden/-innen die gelernte Sequenz stabil reproduzieren. Die Interferenzneigung wurde allerdings nicht durch die tDCS moduliert. Daraus lässt sich schließen, dass der PPC wahrscheinlich nicht kausal an dieser Form der Konsolidierung beteiligt ist. Diese Annahme wird durch die berechneten Effektstärken in Kapitel 3.2. und 3.3. unterstrichen, die lediglich kleine Effektstärken belegen. Der Einfluss des PPC auf die Stabilisierung gegenüber einer interferierenden Bedingung scheint damit tatsächlich nur gering zu sein. Einschränkend muss die Frage diskutiert werden, ob sich die Präsentation des randomisierten Musters als interferierende Bedingung eignet. Denkbar wäre, dass ein anderes Muster, z.B. eine andere Sequenz, oder eine häufigere Wiederholung der interferierenden Bedingung einen stärkeren Effekt auf die gelernte Sequenz haben könnte. Möglich wäre auch eine andere Methode, Interferenz zu induzieren, beispielsweise das laute Vorlesen eines einfachen Textes während der Ausführung der gelernten Aufgabe (Lehericy et al., 2005).

4.1.1.2 Offline-Lernen

Die Reaktionszeiten in der sequentiellen Bedingung waren zum Zeitpunkt t3 im Vergleich zu t2 signifikant langsamer und erreichten zum Zeitpunkt t4 lediglich das Niveau wie zum Zeitpunkt t2. Da sich zu den Zeitpunkten t3 und t4 keine Reaktionszeitbeschleunigung gegenüber t2 zeigten, liefern die vorliegenden Daten keinen Hinweis auf *Offline-Lernen*. Die Gründe für die Reaktionszeitverlangsamung zum Zeitpunkt t3 sind nicht ganz klar. Denkbar wäre aber, dass diese Ausdruck von Ermüdung sein könnte. Diese Interpretation ist vor dem Hintergrund, dass die Probanden/-innen während der 10-minütigen tDCS ruhig in einem abgedunkelten Raum gesessen haben, möglich. Allerdings liefern die Stimulationsprotokolle nur in wenigen Fällen Hinweise auf Ermüdungserscheinungen. Nach der 30-minütigen Pause erreichten die Probanden/-innen wieder das Niveau wie am Ende der

Akquisition. Die Pause gestaltete sich bei den Probanden/-innen individuell, meist jedoch mit aktiver Bewegung. Dadurch wird die Annahme unterstützt, dass die initiale Reaktionszeitverlangsamung Ausdruck einer Ermüdung sein könnte.

Zwar kommt es zum Zeitpunkt t_4 zu keiner Reaktionszeitverlangsamung, jedoch auch nicht zu einer Reaktionszeitbeschleunigung und somit zum Ausbleiben von *Offline-Lernen*. Ein Erklärungsansatz dafür könnte darin bestehen, dass dieses ein längeres Zeitintervall erfordern könnte. Es existieren Hinweise darauf, dass für die Konsolidierung motorischer Fertigkeiten eine Zeitspanne von mehreren Stunden nötig ist (Brashers-Krug et al., 1996; Shadmehr & Brashers-Krug, 1997). Aus anderen Studien lässt sich allerdings ableiten, dass sich motorische Fertigkeiten bereits in einer frühen Phase der Konsolidierung festigen und dass die verminderte Störanfälligkeit schon dann zu beobachten sein könnte (Halsband & Lange, 2006; Muellbacher et al., 2002).

Die vorliegenden Daten liefern allerdings keinen Hinweis darauf, dass die tDCS des PPC signifikante Effekte auf die frühe Konsolidierung hat. Damit widersprechen sie der Annahme einer kausalen Beteiligung des PPC an der frühen Konsolidierung einer Bewegungssequenz.

Für die Interpretation der Ergebnisse muss zusätzlich die Unterscheidung zwischen schlafabhängiger und schlafunabhängiger Konsolidierung berücksichtigt werden. In der Literatur wird *Offline-Lernen* mehrfach als schlafabhängiger Prozess beschrieben (Kuriyama et al., 2004; Walker et al., 2002; Walker & Stickgold, 2004). Allerdings wurde gezeigt, dass, bei impliziten im Gegensatz zum expliziten motorischen Lernen, *Offline-Lernen* auch schlafunabhängig erfolgen kann (Robertson, Pascual-Leone, & Press, 2004; Song et al., 2007). Allein das Zeitfenster zwischen der Akquisition und dem Abruf der erlernten Bewegungssequenz trägt bei dieser Form des motorischen Lernens entscheidend dazu bei, ob es zu *Offline-Lernen* kommt oder nicht (Robertson, Pascual-Leone, & Press, 2004). Bereits 4 Stunden nach Ende der Akquisition konnten Press und Kollegen *Offline-Lernen* nachweisen (Press et al., 2005). Das Ausbleiben von *Offline-Lernen* in der vorliegenden Arbeit scheint somit

am ehesten auf das zu kurze Intervall zwischen der Akquisition und dem Abruf der Sequenz zurückzuführen sein.

4.2 Limitationen

Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass die tDCS des linken PPC keine signifikanten Effekte auf die frühe Konsolidierung hat.

Eine Limitation der vorliegenden Arbeit ist die Stimulationsintensität, die mit 0,25 mA unter der vergleichbarer Studien liegt. Mit einer Stromdichte von 0,03 mA/cm² unter der Stimulationselektrode liegt diese Arbeit damit im unteren Bereich (Buch et al., 2017). Allerdings konnte in einer aktuellen Studie, bei der über dem PMC stimuliert wurde, mit derselben Intensität von 0,25 mA ein Effekt auf die Konsolidierung einer motorischen Sequenz erzielt werden (Focke et al., 2017). Eine höhere Stromdichte könnte möglicherweise signifikante Verhaltenseffekte hervorrufen, allerdings wäre dann auch die Möglichkeit einer Ko-Stimulation benachbarter Kortexareale wahrscheinlicher.

Eine weitere Einschränkung stellt das Studiendesign dar. Zu berücksichtigen ist hierbei die Messung des Abrufs motorischen Lernens 10 und 30 Minuten nach Ende der Akquisition, da zu diesem Zeitpunkt der PPC womöglich noch nicht an der Konsolidierung beteiligt ist. Das randomisierte Muster interferiert nicht mit der erlernten Sequenz, allerdings zeigte sich kein Effekt auf das *Offline-Lernen*. Es kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass das randomisierte Muster eine nicht ausreichende Interferenz dargestellt hat. Denkbar wäre, dass ein anderes Muster oder die häufigere Wiederholung der randomisierten Abfolge eine stärkere Interferenz darstellen könnte.

Eine zentrale Limitation besteht außerdem in der Stichprobengröße von n=18. Auch wenn diese auf den ersten Blick gering erscheinen mag, wurden in vergleichbaren Studien mit vergleichbaren Stichproben signifikante Verhaltenseffekte einer PMC Stimulation erzielt (Focke et al., 2017; Kang & Paik, 2011; Kuo et al., 2008; Nitsche, Schauenburg, et al., 2003; Tecchio et al., 2010). Auf der Basis der vorliegenden Daten kann zwar nicht ausgeschlossen werden, dass mithilfe einer PPC tDCS die Konsolidierung einer motorischen Sequenz moduliert werden kann, die Effektstärken

scheinen allerdings eher gering zu sein. Ein substantieller Beitrag des PPC an der Konsolidierung kann somit ausgeschlossen werden.

4.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Möglichkeit, motorisches Sequenzlernen mithilfe der tDCS zu modulieren, konnte durch vorausgehende Studien belegt werden (Focke et al., 2017; Kantak et al., 2012; Nitsche, Schauenburg, et al., 2003; Reis et al., 2008). Besonderes Interesse galt bisher M1 als relevantes kortikales Areal sowohl für die Akquisition als auch für die frühe Konsolidierung (Ehsani et al., 2016; Kang & Paik, 2011). Über die Rolle des PPC für die frühe Konsolidierung einer impliziten motorischen Sequenz ist bislang nur wenig bekannt. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass es innerhalb von 6 Stunden nach dem Erwerb eines Bewegungsmusters zu einem Wechsel der Aktivitätsmaxima von präfrontalen Arealen zum PMC und PPC kommt (Shadmehr & Holcomb, 1997). Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, die funktionelle Bedeutung des linken PPC für die frühe Konsolidierung einer implizit erlernten motorischen Sequenz genauer zu analysieren. Eine spezifische Bedeutung des PPC hierfür konnte nicht gezeigt werden. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass der linke PPC keine funktionelle Bedeutung für die Konsolidierung einer impliziten motorischen Sequenz hat. Dabei ist das Zeitfenster, in dem der Effekt der tDCS auf die Konsolidierung untersucht wurde, kritisch zu betrachten. Dieses war mit 30 Minuten nach Ende der Akquisition möglicherweise zu kurz gewählt. Es erscheint daher sinnvoll, die Effekte der tDCS auch zu späteren Zeitpunkten zu untersuchen und das Untersuchungszeitfenster auf 4-6 Stunden zu erweitern. Es gibt Hinweise in der Literatur, dass zu diesem Zeitpunkt die Aktivität des PPC zunimmt (Press et al., 2005; Shadmehr & Holcomb, 1997).

Es darf nicht vernachlässigt werden, dass neben dem PPC noch weitere Kortexareale am motorischen Sequenzlernen beteiligt sind (Doyon et al., 2009; Hardwick et al., 2013). Zukünftige tDCS-Studien können weiteren Aufschluss über die zum Teil noch nicht hinreichend verstandenen Funktionen der beteiligten Hirnareale geben. Von besonderem Interesse ist dabei der PMC, für den es erste Evidenz gibt, in die

Konsolidierung motorischer Bewegungssequenzen involviert zu sein (Focke et al., 2017).

Letztlich muss auch die Frage diskutiert werden, ob tatsächlich ein Effekt auf die Exzitabilität des PPC erzielt wurde. Zur Untersuchung dieser Frage ist eine Kombination mit bildgebenden Verfahren, beispielsweise der fMRT oder MEG, sinnvoll. Diese ermöglichen die Darstellung der neuronalen Aktivität und erlauben so Rückschlüsse über mögliche Effekt der tDCS auf die Exzitabilität des stimulierten Areal, auch wenn beide Methoden die direkte Untersuchung der Exzitabilität nicht erlauben.

Eine repräsentative Stichprobe trägt maßgeblich zur Qualität von Studienergebnissen bei. Nachfolgende Studien sollten größere Stichproben wählen. Außerdem belief sich in der vorliegenden Studie die Stichprobe fast ausschließlich auf Probanden/-innen der gleichen Bildungs- und Altersklasse. Mit einer repräsentativen Stichprobe könnte eine höhere statistische Sicherheit erreicht werden.

Die vorliegende Arbeit konnte keinen Effekt der tDCS auf die Konsolidierung einer implizit erlernten motorischen Sequenz zeigen. Weitere Forschung ist nötig, um die relevanten Kortexareale motorischen Lernens zu untersuchen. Das genaue Verständnis neurologischer Korrelate motorischen Sequenzlernens ist in der klinischen Neurorehabilitation, insbesondere bei der Behandlung von Schlaganfallpatienten, relevant.

5. Literaturverzeichnis

Albouy, G., Fogel, S., King, B. R., Laventure, S., Benali, H., Karni, A., . . . Doyon, J. (2015). Maintaining vs. enhancing motor sequence memories: respective roles of striatal and hippocampal systems. *Neuroimage*, *108*, 423-434. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.12.049

Altenmuller, E. (2008). Neurology of musical performance. *Clin Med (Lond)*, *8*(4), 410-413.

Amunts, K., Schlaug, G., Jancke, L., Steinmetz, H., Schleicher, A., Dabringhaus, A., & Zilles, K. (1997). Motor cortex and hand motor skills: structural compliance in the human brain. *Hum Brain Mapp*, *5*(3), 206-215. doi:10.1002/(SICI)1097-0193(1997)5:3<206::AID-HBM5>3.0.CO;2-7

Andersen, R. A., & Buneo, C. A. (2002). Intentional maps in posterior parietal cortex. *Annu Rev Neurosci*, *25*, 189-220. doi:10.1146/annurev.neuro.25.112701.142922

Bischoff-Grethe, A., Martin, M., Mao, H., & Berns, G. S. (2001). The context of uncertainty modulates the subcortical response to predictability. *J Cogn Neurosci*, *13*(7), 986-993. doi:10.1162/089892901753165881

Blakemore, S. J., & Sirigu, A. (2003). Action prediction in the cerebellum and in the parietal lobe. *Exp Brain Res*, *153*(2), 239-245.

Brashers-Krug, T., Shadmehr, R., & Bizzi, E. (1996). Consolidation in human motor memory. *Nature*, *382*(6588), 252-255. doi:10.1038/382252a0

Buch, E. R., Santarnecchi, E., Antal, A., Born, J., Celnik, P. A., Classen, J., . . . Cohen, L. G. (2017). Effects of tDCS on motor learning and memory formation: A consensus and critical position paper. *Clin Neurophysiol*, *128*(4), 589-603. doi:10.1016/j.clinph.2017.01.004

Cohen, D. A., Pascual-Leone, A., Press, D. Z., & Robertson, E. M. (2005). Off-line learning of motor skill memory: a double dissociation of goal and movement. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *102*(50), 18237-18241. doi:10.1073/pnas.0506072102

Cohen, Y. E., & Andersen, R. A. (2002). A common reference frame for movement plans in the posterior parietal cortex. *Nat Rev Neurosci*, *3*(7), 553-562. doi:10.1038/nrn873

Das, S., Holland, P., Frens, M. A., & Donchin, O. (2016). Impact of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Neuronal Functions. *Front Neurosci*, *10*, 550. doi:10.3389/fnins.2016.00550

Doyon, J., Bellec, P., Amsel, R., Penhune, V., Monchi, O., Carrier, J., . . . Benali, H. (2009). Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behav Brain Res*, *199*(1), 61-75. doi:10.1016/j.bbr.2008.11.012

Ehsani, F., Bakhtiary, A. H., Jaberzadeh, S., Talimkhani, A., & Hajihassani, A. (2016). Differential effects of primary motor cortex and cerebellar transcranial direct current

stimulation on motor learning in healthy individuals: A randomized double-blind sham-controlled study. *Neurosci Res*, 112, 10-19. doi:10.1016/j.neures.2016.06.003

Focke, J., Kemmet, S., Krause, V., Keitel, A., & Pollok, B. (2017). Cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS) applied to the left premotor cortex (PMC) stabilizes a newly learned motor sequence. *Behav Brain Res*, 316, 87-93. doi:10.1016/j.bbr.2016.08.032

Halsband, U., & Lange, R. K. (2006). Motor learning in man: a review of functional and clinical studies. *J Physiol Paris*, 99(4-6), 414-424. doi:10.1016/j.jphysparis.2006.03.007

Hardwick, R. M., Rottschy, C., Miall, R. C., & Eickhoff, S. B. (2013). A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain. *Neuroimage*, 67, 283-297. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.11.020

Hazeltine, E., Grafton, S. T., & Ivry, R. (1997). Attention and stimulus characteristics determine the locus of motor-sequence encoding. A PET study. *Brain*, 120 (Pt 1), 123-140.

Kang, E. K., & Paik, N. J. (2011). Effect of a tDCS electrode montage on implicit motor sequence learning in healthy subjects. *Exp Transl Stroke Med*, 3(1), 4.

Kantak, S. S., Mummidisetty, C. K., & Stinear, J. W. (2012). Primary motor and premotor cortex in implicit sequence learning--evidence for competition between implicit and explicit human motor memory systems. *Eur J Neurosci*, 36(5), 2710-2715. doi:10.1111/j.1460-9568.2012.08175.x

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

Koch, G., Fernandez Del Olmo, M., Cheeran, B., Schippling, S., Caltagirone, C., Driver, J., & Rothwell, J. C. (2008). Functional interplay between posterior parietal and ipsilateral motor cortex revealed by twin-coil transcranial magnetic stimulation during reach planning toward contralateral space. *J Neurosci*, 28(23), 5944-5953. doi:10.1523/JNEUROSCI.0957-08.2008

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. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.10.020

Krause, V., Weber, J., & Pollok, B. (2014). The posterior parietal cortex (PPC) mediates anticipatory motor control. *Brain Stimul*, 7(6), 800-806. doi:10.1016/j.brs.2014.08.003

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. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.02.023

- Kuriyama, K., Stickgold, R., & Walker, M. P. (2004). Sleep-dependent learning and motor-skill complexity. *Learn Mem*, *11*(6), 705-713. doi:10.1101/lm.76304
- Lehericy, S., Benali, H., Van de Moortele, P. F., Pelegrini-Issac, M., Waechter, T., Ugurbil, K., & Doyon, J. (2005). Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *102*(35), 12566-12571. doi:10.1073/pnas.0502762102
- 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. doi:10.1038/nature712
- Nissen, M., & Bullemer, P. (1987). Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. *Cogn Psychol*, *19*(1), 1-32
- Nitsche, M. A., Boggio, P. S., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2009). Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): a review. *Exp Neurol*, *219*(1), 14-19. doi:10.1016/j.expneurol.2009.03.038
- 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. *J Physiol*, *553*(Pt 1), 293-301. doi:10.1113/jphysiol.2003.049916
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, *527 Pt 3*, 633-639.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, *57*(10), 1899-1901.
- Nitsche, M. A., Schauenburg, A., Lang, N., Liebetanz, D., Exner, C., Paulus, W., & Tergau, F. (2003). Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J Cogn Neurosci*, *15*(4), 619-626. doi:10.1162/089892903321662994
- Pascual-Leone, A., Bartres-Faz, D., & Keenan, J. P. (1999). Transcranial magnetic stimulation: studying the brain-behaviour relationship by induction of 'virtual lesions'. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *354*(1387), 1229-1238. doi:10.1098/rstb.1999.0476
- Paulus, W. (2014). Transkranielle Hirnstimulation: Möglichkeiten und Grenzen. *e-Neuroforum*(20.2), 202-211. doi:https://doi.org/10.1515/nf-2014-0202.
- Pisella, L., Grea, H., Tilikete, C., Vighetto, A., Desmurget, M., Rode, G., . . . Rossetti, Y. (2000). An 'automatic pilot' for the hand in human posterior parietal cortex: toward reinterpreting optic ataxia. *Nat Neurosci*, *3*(7), 729-736. doi:10.1038/76694
- Pollok, B., Stephan, K., Keitel, A., Krause, V., & Schaal, N. K. (2017). The Posterior Parietal Cortex Subserves Precise Motor Timing in Professional Drummers. *Front Hum Neurosci*, *11*, 183. doi:10.3389/fnhum.2017.00183

- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull*, 72(4-6), 208-214. doi: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 Res Cogn Brain Res*, 25(1), 375-378. doi:10.1016/j.cogbrainres.2005.05.010
- Reis, J., Robertson, E. M., Krakauer, J. W., Rothwell, J., Marshall, L., Gerloff, C., . . . Cohen, L. G. (2008). Consensus: Can transcranial direct current stimulation and transcranial magnetic stimulation enhance motor learning and memory formation? *Brain Stimul*, 1(4), 363-369. doi:10.1016/j.brs.2008.08.001
- Reis, J., Schambra, H. M., Cohen, L. G., Buch, E. R., Fritsch, B., Zarahn, E., . . . Krakauer, J. W. (2009). Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(5), 1590-1595. doi:10.1073/pnas.0805413106
- 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. *Eur J Neurosci*, 41(6), 845-855. doi:10.1111/ejn.12840
- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A., & Miall, R. C. (2004). Current concepts in procedural consolidation. *Nat Rev Neurosci*, 5(7), 576-582. doi:10.1038/nrn1426
- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A., & Press, D. Z. (2004). Awareness modifies the skill-learning benefits of sleep. *Curr Biol*, 14(3), 208-212. doi: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. *J Neurosci*, 25(27), 6372-6378. doi:10.1523/JNEUROSCI.1851-05.2005
- Savic, B., & Meier, B. (2016). How Transcranial Direct Current Stimulation Can Modulate Implicit Motor Sequence Learning and Consolidation: A Brief Review. *Front Hum Neurosci*, 10, 26. doi:10.3389/fnhum.2016.00026
- Schünke, M., Schulte, E., Schuhmacher, U., Voll, M., & Wesker, K. (2009). Prometheus LernAtlas der Anatomie: Kopf, Hals und Neuroanatomie, 2. Auflage. Thieme, Stuttgart
- Shadmehr, R., & Brashers-Krug, T. (1997). Functional stages in the formation of human long-term motor memory. *J Neurosci*, 17(1), 409-419.
- Shadmehr, R., & Holcomb, H. H. (1997). Neural correlates of motor memory consolidation. *Science*, 277(5327), 821-825.
- Song, S., Howard, J. H., Jr., & Howard, D. V. (2007). Sleep does not benefit probabilistic motor sequence learning. *J Neurosci*, 27(46), 12475-12483. doi:10.1523/JNEUROSCI.2062-07.2007

- Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist*, 17(1), 37-53. doi:10.1177/1073858410386614
- Tecchio, F., Zappasodi, F., Assenza, G., Tombini, M., Vollaro, S., Barbati, G., & Rossini, P. M. (2010). Anodal transcranial direct current stimulation enhances procedural consolidation. *J Neurophysiol*, 104(2), 1134-1140. doi:10.1152/jn.00661.2009
- Teo, J. T., Swayne, O. B., Cheeran, B., Greenwood, R. J., & Rothwell, J. C. (2011). Human theta burst stimulation enhances subsequent motor learning and increases performance variability. *Cereb Cortex*, 21(7), 1627-1638. doi:10.1093/cercor/bhq231
- Walker, M. P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2002). Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, 35(1), 205-211.
- Walker, M. P., & Stickgold, R. (2004). Sleep-dependent learning and memory consolidation. *Neuron*, 44(1), 121-133. doi:10.1016/j.neuron.2004.08.031
- Zilles, K., & Rehkämper, G. (1998). *Funktionelle Neuroanatomie: Lehrbuch und Atlas*, 3. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg

Danksagung

Ein großer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Bettina Pollok und meiner Betreuerin Frau Dr. Vanessa Krause für ihre hervorragende und intensive Betreuung in allen Phasen der Promotion. Ganz besonders möchte ich mich bei allen Probanden/-innen bedanken, die am Experiment teilgenommen haben und so erst diese Arbeit ermöglicht haben. Des Weiteren bedanke ich mich herzlich bei meiner Familie und meinen Freunden, die mich stets tatkräftig unterstützt haben.