

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

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

Die funktionale Bedeutung des posterioren parietalen  
Cortex für motorisches Sequenzlernen

Dissertation

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

vorgelegt von

Katharina Otto

(2020)

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. phil Bettina Pollok

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Jan Vesper

## Zusammenfassung

Der posteriore parietale Cortex (PPC) ist relevant für die zeitgenaue Koordination von Bewegungsabläufen. Nicht sicher geklärt ist bislang seine Bedeutung für motorisches Lernen. Vorausgehende Arbeiten legen die Beteiligung des PPC bei der Akquisition und / oder der Konsolidierung nahe. Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) ist ein non-invasives Verfahren zur Modulation der neuronalen Exzitabilität. Die anodale tDCS wirkt depolarisierend, während die kathodale tDCS eine Hyperpolarisation hervorruft. Vorausgehende Arbeiten zeigen, dass die Applikation der tDCS über dem primären motorischen Cortex (M1) und dem prämotorischen Cortex (PMC), die ebenfalls in motorische Lernvorgänge involviert sind, motorisches Sequenzlernen beeinflussen kann. Die vorliegende Arbeit untersucht die Effekte der tDCS über dem linken PPC während des Erlernens einer motorischen Sequenz mit der kontralateralen rechten Hand. 18 gesunde Probanden/innen erhielten an drei separaten Sitzungen je eine anodale, eine kathodale und eine Scheinstimulation über dem linken PPC über einen Zeitraum von 10 Minuten. Die Stimulation erfolgte während des Trainings einer motorischen Sequenz mittels serieller Reaktionszeitaufgabe (engl. *serial reaction time task*; SRTT), die ein Standardparadigma zur Untersuchung des motorischen Lernens darstellt. Untersucht wurden die Reaktionszeiten zu Beginn des Trainings (T1), am Ende der Akquisition (T2), nach einer dreißigminütigen Pause (T4) und nach einer interferierenden randomisierten Abfolge unmittelbar nach dem Training (T3) sowie nach der Pause (T5). Die randomisierten Abfolgen dienten zudem als Kontrollbedingung, um die Effekte der tDCS auf die Reaktionszeiten – unabhängig vom motorischen Lernen – abschätzen zu können.

Die Daten der kathodalen tDCS konnten für die Auswertung nicht berücksichtigt werden, da bereits vor dem Training der SRTT signifikante Unterschiede zwischen der randomisierten und der sequentiellen Bedingung auftraten. Unter anodaler Stimulation zeigte sich im Vergleich zur Scheinstimulation eine signifikante Beeinträchtigung der Akquisition. Nach dem Ende der Akquisition konnte keine weitere Modulation der Reaktionszeiten in Abhängigkeit von der Polarität der tDCS festgestellt werden. Dieses Ergebnis legt die Hypothese nahe, dass der PPC eine funktionale Bedeutung für die Akquisition, aber nicht für die frühe Konsolidierung hat. Im Gegensatz zu vorherigen Studien wurde ein beeinträchtigender Effekt der anodalen tDCS auf den Lernvorgang beobachtet. Der PPC könnte modulierend in die Akquisition eingreifen, indem er einen hemmenden Einfluss auf weitere, beteiligte Areale ausübt.

## Abstract

The posterior parietal cortex (PPC) is relevant for the timely coordination of movement sequences. So far, its importance for motor learning has not been clarified. Previous work suggests PPC's involvement in the acquisition and / or consolidation. Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive method of modulating neuronal excitability. The anodal tDCS acts depolarizing while the cathodal tDCS causes hyperpolarization. Previous work has shown that the application of tDCS over the primary motor cortex (M1) and the premotor cortex (PMC), which are also involved in motor learning, can influence motor sequence learning. The present work investigates the effects of tDCS over the left PPC during the learning of a motor sequence with the contralateral right hand. Eighteen healthy volunteers received anodal, cathodal, and sham-stimulation over the left PPC at three separate sessions over a 10-minute period. The stimulation was applied during the training of a motor sequence by serial reaction time task (SRTT), which is a standard paradigm for the study of motor learning. Reaction times were assessed at the beginning of the training (T1), at the end of the acquisition (T2), after a thirty-minute break (T4), and after an interfering randomized sequence immediately after the training (T3) as well as after the break (T5). The randomized sequences also served as a control condition to estimate the effects of tDCS on reaction times, independent from motor learning.

The data from the cathodal tDCS could not be taken into account for the analysis, because significant differences between the randomized and the sequential condition already occurred before the training of the SRTT. Under anodal stimulation there was a significant impairment of the acquisition compared to sham stimulation. After the end of the acquisition, no further modulation of the reaction times depending on the polarity of the tDCS was found. This finding supports the hypothesis that the PPC has a functional significance for the acquisition, but not for the early consolidation. In contrast to previous studies, an impairing effect of anodal tDCS on the learning process was observed. The PPC might modulate the acquisition by exerting an inhibiting influence on other areas involved.

## Abkürzungsverzeichnis

AMPA	a-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionsäure (engl.: <i>a-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid</i> )
ANOVA	Varianzanalyse (engl.: <i>Analysis of Variance</i> )
BDNF	engl.: <i>brain derived neurotrophic factor</i>
ECoG	Elektrokortikographie
EEG	Elektroenzephalographie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
H1-MRS	Protonen-Magnetresonanztomographie
LTD	Langzeitdepression (engl. <i>long term depression</i> )
LTP	Langzeitpotenzierung (engl. <i>long term potentiation</i> )
M1	primärer motorischer Cortex
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PET	Positronen-Emissionstomographie (PET)
PFC	präfrontaler Cortex
PMC	prämotorischer Cortex
PPC	posteriorer parietaler Cortex
(r)TMS	(repetitive) transkranielle Magnetstimulation
S1	primärer somatosensorischer Cortex
SMA	supplementäres motorisches Areal
SRTT	serielle Reaktionszeitaufgabe (engl.: <i>serial reaction time task</i> )
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation (engl.: <i>transcranial direct current stimulation</i> )

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Motorisches Lernen .....	1
1.1.1 Akquisition und Konsolidierung .....	2
1.1.2 Quantifizierung motorischen Lernens .....	3
1.2 Neuronale Grundlagen des motorischen Lernens .....	4
1.2.1 Neuronale Grundlagen der Akquisition.....	5
1.2.2 Neuronale Grundlagen der Konsolidierung .....	6
1.2.3 Der posteriore parietale Cortex und motorisches Lernen.....	8
1.3 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS).....	10
1.3.2 Funktionsweise der tDCS .....	11
1.3.2 Modulation motorischer Lernvorgänge durch tDCS.....	12
1.4 Herleitung der Fragestellung .....	13
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>14</b>
2.1 Probanden/innen.....	14
2.2 Serielle Reaktionszeitaufgabe (SRTT) .....	15
2.3 Lokalisation des posterioren parietalen Cortex .....	16
2.4 Transkranielle Gleichstromstimulation .....	18
2.5 Versuchsaufbau und -ablauf .....	19
2.6 Auswertung .....	21
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>22</b>
3.1 Effekt der tDCS auf die Akquisition.....	23
3.2 Effekt der tDCS auf die frühe Interferenzneigung .....	26
3.3 Effekt der tDCS auf das <i>Offline-Improvement</i> .....	28
3.4 Effekt der tDCS auf die späte Interferenzneigung.....	30
3.5 Auswertung des Stimulationsfragebogens .....	32
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>33</b>
4.1 Effekt der tDCS auf die Akquisition.....	34

4.1.1 Lokale Effekte der tDCS .....	36
4.1.2 Netzwerkeffekte der tDCS .....	37
4.2 Effekt der tDCS auf die Konsolidierung .....	39
4.3 Interpretation der Ergebnisse des Stimulationsfragebogens.....	40
4.4 Limitationen und Ausblick.....	41
4.5 Schlussfolgerung .....	43
<b>5 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>45</b>

# 1 Einleitung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der funktionalen Bedeutung des posterioren parietalen Cortex (PPC) für motorisches Sequenzlernen. Zu diesem Zweck wurde die neuronale Exzitabilität dieses Areals mithilfe der transkraniellen Gleichstromstimulation (engl.: *transcranial direct current stimulation*, tDCS) während des impliziten Lernens einer sequentiellen Bewegungsabfolge moduliert und die damit einhergehenden Effekte auf die Reaktionszeiten untersucht.

## 1.1 Motorisches Lernen

Motorisches Lernen bezeichnet den Prozess des Erwerbs von Bewegungsmustern. Hierdurch kommt es zu einer Automatisierung neu erlernter Bewegungen, deren Ausführung nach dem Lernen mit geringerer Kontrolle und damit weniger Aufmerksamkeits-Ressourcen erfolgen kann (Marinelli et al., 2017; Halsband und Lange, 2006). Motorisches Lernen stellt eine Voraussetzung für die erfolgreiche Interaktion mit unserer Umwelt dar. Es kann bewusst (explizit) oder unbewusst (implizit) stattfinden (Halsband und Lange, 2006). Das implizite Bewegungslernen ist Bestandteil des prozeduralen Gedächtnisses. Diese Gedächtnisinhalte entwickeln sich langsam über mehrere Trainingseinheiten (Doyon et al., 2003; Genzel und Robertson, 2015; Luft und Buitrago, 2005).

Zwei der wichtigsten Modelle zum motorischen Lernen sind die sogenannte *Closed Loop* Theorie (Adams, 1971) und die *Open Loop* Theorie (Mazur, 2006). Während die *Closed Loop* Theorie davon ausgeht, dass Bewegungen während ihrer Ausführung durch sensorische Informationen korrigiert werden können, besagt die *Open Loop* Theorie, dass einmal initiierte Bewegungen nicht mehr korrigiert werden können. Motorisches Lernen ist nach dieser Theorie erst nach Abschluss einer Bewegung und der Verarbeitung somatosensorischer Informationen möglich (Mazur, 2006).



### 1.1.1 Akquisition und Konsolidierung

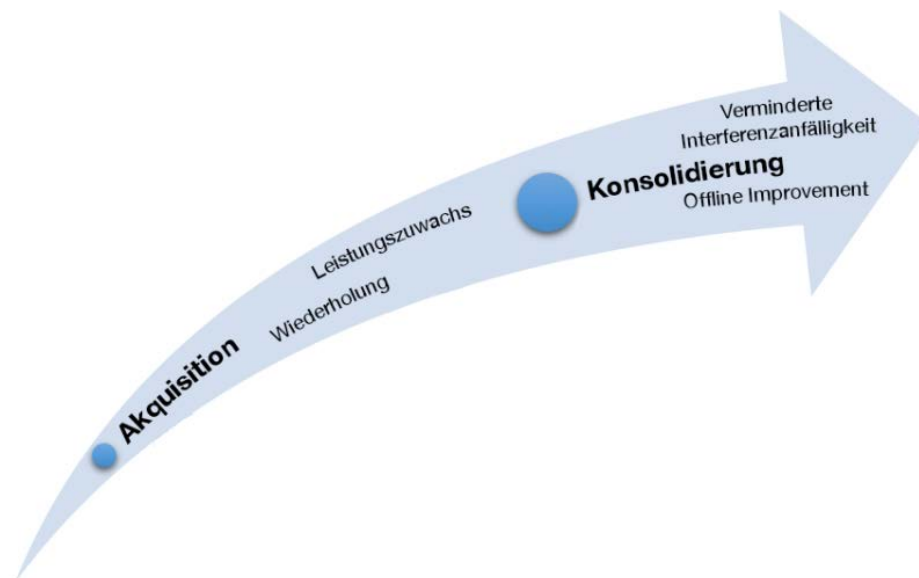
Der Prozess des motorischen Lernens kann in eine Akquisitions- und eine Konsolidierungsphase eingeteilt werden (Genzel und Robertson, 2015; Halsband und Lange, 2006; Ungerleider et al., 2002). In der Akquisitionsphase wird durch die Wiederholung einer zu erlernenden Bewegung eine schnelle Verbesserung des Bewegungsmusters erreicht, allerdings ist dabei ein hohes Maß an bewegungsbezogener Aufmerksamkeit notwendig (Genzel und Robertson, 2015). Der schnellen Verbesserung folgt ein längeres Stadium, in dem der weitere Lernzuwachs langsamer und über eine größere Zeitspanne stattfindet (Halsband und Lange, 2006; Karni et al., 1998).

Der Akquisitionsphase schließt sich die Phase der Konsolidierung an, bei der die neu erlernten Bewegungsmuster in das Langzeitgedächtnis übergehen (Feld und Born, 2017). Insgesamt ist die Konsolidierungsphase durch zwei Phänomene gekennzeichnet: Zum einen kommt es in einem Zeitraum von sechs bis zwölf Stunden nach Ende des Trainings zu einem weiteren Leistungszuwachs, obwohl die Bewegung nicht weiter praktiziert worden ist (Ungerleider et al., 2002). Dieses Phänomen wird in der Literatur als *Offline-Improvement* bezeichnet (Robertson et al., 2005; Robertson et al., 2004). Eine zweite Möglichkeit, in der sich Konsolidierung zeigen kann, ist die verminderte Interferenzanfälligkeit gegenüber ähnlichen Bewegungsmustern. Die neu erlernte Bewegung wird weniger durch äußere Einflüsse gestört und es treten weniger Fehler auf (Genzel und Robertson, 2015; Robertson et al., 2005; Ungerleider et al., 2002).

Sowohl das *Offline-Improvement* als auch die verminderte Interferenzanfälligkeit weisen darauf hin, dass die neu erlernten Informationen im Langzeitgedächtnis gespeichert wurden (Feld und Born, 2017; Ungerleider et al., 2002). Insbesondere das *Offline-Improvement* deutet darauf hin, dass auch in Trainingspausen neuroplastische Prozesse ablaufen, die zu einer, über das Training hinausgehenden, Leistungsverbesserung führen. Diese Form der Konsolidierung erfolgt vorwiegend im Schlaf, während die Abnahme der

Interferenzanfälligkeit auch schlafunabhängig auftreten kann (Robertson et al., 2005).

Zeitlich kann die Konsolidierung in eine frühe und eine späte Phase eingeteilt werden. Die frühe Konsolidierung kann bereits mehrere Minuten bis wenige Stunden nach der Akquisition beobachtet werden (Halsband und Lange, 2006) und zeigt sich in einer geringeren Interferenzanfälligkeit (Brashers-Krug et al., 1996; Walker et al., 2003). Nach mehreren Stunden bis Tagen wird die späte Phase der Konsolidierung erreicht, in der es auch im Sinne des *Offline-Improvements* zu einem weiteren Leistungszuwachs kommt (Luft und Buitrago, 2005; Walker et al., 2003). Die oben beschriebenen Phasen des motorischen Lernens sind in Abbildung 1 graphisch dargestellt.



*Abbildung 1:* Phasen des motorischen Lernens. In der Akquisitionsphase kommt es durch Wiederholung der Bewegung zu einem raschen Leistungszuwachs. Die sich anschließende Konsolidierung ist zum einen durch eine weitere Leistungsverbesserung ohne weitere Wiederholungen – dem *Offline-Improvement* – und zum anderen durch eine verminderte Interferenzanfälligkeit gekennzeichnet. (Eigene Darstellung in Anlehnung an Genzel und Robertson, 2015; Halsband und Lange, 2006; Robertson et al., 2005)

### 1.1.2 Quantifizierung motorischen Lernens

Motorisches Sequenzlernen wird über die Abnahme von Reaktionszeiten und die Reduktion der Fehlerzahl erfasst (Doyon et al., 2003). Eine Möglichkeit zur Induktion und zur Messung der Güte des motorischen Lernens stellt die serielle

Reaktionszeitaufgabe (engl.: *serial reaction time task*, SRTT) dar. Hierbei handelt es sich um ein Standard-Paradigma zur Untersuchung des motorischen Sequenzlernens (Nissen und Bullemer, 1989).

Die SRTT erlaubt sowohl die Untersuchung des impliziten als auch des expliziten Sequenzlernens (Pascual-Leone et al., 1994; Robertson, 2007; Robertson et al., 2004). Implizites Lernen tritt vor allem bei einer geringen Wiederholungsrate auf. Es zeichnet sich dadurch aus, dass es zu einer Abnahme von Reaktionszeiten kommt, ohne dass die Versuchspersonen die Sequenz erkannt haben und vielfach ohne, dass sie sich der Reaktionszeitbeschleunigung bewusst sind (Pascual-Leone et al., 1994; Robertson, 2007). Erhöht man die Wiederholungsrate, kann die SRTT auch zur Induktion expliziten Lernens genutzt werden (Robertson et al., 2004; Willingham, 1998). Alternativ kann die Existenz der Sequenz im Vorfeld der Aufgabenausführung mitgeteilt werden.

## 1.2 Neuronale Grundlagen des motorischen Lernens

An motorischen Lernvorgängen sind verschiedene Hirnregionen beteiligt, in denen es im Laufe der Akquisitions- und Konsolidierungsphase zu Veränderungen der neuronalen Aktivität kommt (Flöel, 2014a; van Mier et al., 1998; Shadmehr und Holcomb, 1997). Auf zellulärer Ebene ergeben sich durch das Training motorischer Fertigkeiten spezifische Veränderungen (Hydén und Lange, 1983; Kleim et al., 1996a). In Tierversuchen konnte im Laufe des Lernvorganges beispielsweise eine Zunahme der Anzahl der Synapsen in den beteiligten Hirnregionen (Kleim et al., 1996b) oder eine Modulation der Proteinsynthese (Hydén und Lange, 1983) beobachtet werden.

Bildgebende Verfahren erlauben die Untersuchung von Veränderungen der neuronalen Aktivität in den beteiligten Hirnarealen (van Mier et al., 1998; Rauch et al., 1995; Shadmehr und Holcomb, 1997; Ungerleider et al., 2002). Unterschiede in der kortikalen Aktivität zeigen sich in Abhängigkeit von der Phase des Lernprozesses (van Mier et al., 1998). Die unterschiedliche neuronale Aktivität bei der Akquisitions- und der Konsolidierungsphase wird im Folgenden gesondert dargestellt.

### 1.2.1 Neuronale Grundlagen der Akquisition

Das Erlernen eines neuen Bewegungsmusters, zum Beispiel einer Sequenz, geht mit Veränderungen innerhalb eines cortiko-sub-cortikalen Netzwerkes einher. Die Akquisition eines neuen Bewegungsmusters ist mit Veränderungen der neuronalen Aktivität insbesondere im Bereich des prämotorischen Cortex (PMC) und des supplementären motorischen Areals (SMA) assoziiert (Sosnik et al., 2014). In der frühen Akquisitionsphase sind vor allem frontale Hirnregionen wie der PMC und der präfrontale Cortex (PFC) aktiv (Grafton et al., 1994; Shadmehr und Holcomb, 1997).

Rauch und Kollegen (1995) untersuchten mithilfe der Positronen-Emissionstomographie (PET) die neuronalen Grundlagen von expliziten und impliziten motorischen Lernvorgängen bei einer SRTT. Beim impliziten Lernen zeigte sich eine erhöhte Aktivität im PMC, im Nucleus caudatus und Nucleus accumbens sowie im Thalamus (Rauch et al., 1995). Eine Arbeit von Pascual-Leone und Mitarbeitern (1994) weist zudem auf die Beteiligung des primären motorischen Cortex (M1) hin. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass implizites motorisches Lernen auf einem cortiko-striatalen Netzwerk basiert (Pascual-Leone et al., 1994). Beim expliziten Lernen zeigten sich gesteigerte Aktivitätsmuster im Cerebellum und im Bereich der Insula (Rauch et al., 1995).

Eine besondere Bedeutung für motorisches Lernen hat der M1. Er ist sowohl in die Phase der Akquisition als auch der frühen Konsolidierung einer motorischen Sequenz involviert (Kantak et al., 2012; Nitsche et al., 2003a; Robertson et al., 2005). Bildgebende Verfahren weisen dabei auf einen Anstieg der neuronalen Aktivität im M1 hin (Hirano et al., 2017; Karni et al., 1998; van Mier et al., 1998). Karni und Kollegen (1998) zeigten mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT), dass die Ausführung einer motorischen Aufgabe bereits nach wenigen Wiederholungen ein größeres Areal des M1 aktiviert, als die erste Ausführung. Diese rasch einsetzenden Änderungen der

neuronalen Aktivität könnten die Grundlage für die spätere Konsolidierung darstellen (Karni et al., 1998).

Das Erlernen von Bewegungsabfolgen geht zudem mit einer Zunahme der Exzitabilität im M1 einher (Flöel, 2014b). Analog konnte gezeigt werden, dass die Erhöhung der M1-Exzitabilität mithilfe non-invasiver Hirnstimulationsmethoden die Akquisition einer Bewegungssequenz fördern kann (Nitsche et al., 2003a). Diese Daten weisen auf einen kausalen Beitrag des M1 für das Erlernen einer motorischen Sequenz hin.

### 1.2.2 Neuronale Grundlagen der Konsolidierung

Die Konsolidierung einer gelernten Bewegung basiert auf langzeitpotenzierungs-ähnlichen Prozessen (engl.: *long term potentiation*, LTP), die mit einer Zunahme der Aktivität der N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren einhergehen (Rioult-Pedotti et al., 2000). Pharmakologische Studien zeigen, dass Agonisten des Neurotransmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA) zu einer Hemmung der LTP führen, während amphetaminähnliche Verbindungen diese begünstigen (Blin et al., 2001). Dieses Phänomen lässt sich zum Beispiel im Cerebellum beobachten (Hoxha et al., 2016). Es ist in einen rückkoppelnden Kreis aus den unteren Olivenkernen, dem Nucleus ruber und dem M1 eingebunden (Trepel, 2015). Die Purkinje-Zellen der Kleinhirnrinde bilden Synapsen mit den Parallelfaserzellen. Über die hier befindlichen *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid* (AMPA)-Rezeptoren können Langzeitdepressions- (engl. *long term depression*, LTD)- oder LTP-ähnliche Prozesse induziert werden (Hoxha et al., 2016).

In der Phase der Konsolidierung wurden Veränderungen der neuronalen Aktivierung auch in anderen Hirnarealen beschrieben (Grafton et al., 1994; van Mier et al., 1998; Ungerleider et al., 2002). Vorausgehende Arbeiten weisen darauf hin, dass unter anderem das SMA in dieser Phase zunehmend aktiv wird (Grafton et al., 1994; van Mier et al., 1998), während die Aktivität im PFC im Laufe des motorischen Trainings abnimmt (Grafton et al., 1994).

Zahlreiche Arbeiten weisen auf eine Relevanz des PMC für die Konsolidierung hin (Boyd und Lindsell, 2009; Focke et al., 2017; Nitsche, 2012; Nitsche et al., 2010). Während die Arbeit von Focke und Mitarbeitern (2017) darauf hinweist, dass der PMC in die frühe, schlafunabhängige Interferenzverminderung involviert sein könnte (Focke et al., 2017), unterstützen andere Arbeiten die Relevanz des PMC für das schlafabhängige *Offline-Improvement* (Boyd und Lindsell, 2009; Nitsche, 2012; Nitsche et al., 2010). In der Studie von Boyd und Lindsell (2009) wurde die Leistung der Probanden/innen bei einer motorischen Aufgabe im Laufe einiger Tage beobachtet. In dieser Arbeit wurde mithilfe der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) die Exzitabilität des linken dorsalen PMC reduziert. Erfolgte dies bei der ersten Ausführung der Aufgabe, zeigte sich ein deutlicher Lernzuwachs beim Training am nächsten Tag. Diese Daten deuten darauf hin, dass der PMC sowohl in die frühe, schlafunabhängige als auch in die spätere, schlafabhängige Konsolidierung involviert zu sein scheint.

Neben seiner Funktion für die Akquisition ist der M1 auch für das *Offline-Improvement* von Bedeutung (Robertson et al., 2005). In einer Studie von Karni und Kollegen (1998) zum motorischen Sequenzlernen ließen sich nach dem Training einer Bewegungsabfolge Änderungen der neuronalen Aktivität im M1 messen, die bis zu einer Woche nach Ende der Akquisitionsphase nachweisbar waren (Karni et al., 1998). Diese Beobachtung steht mit einer Arbeit von Van Mier und Mitarbeitern (1998) im Einklang, die mithilfe der fMRT zeigen konnten, dass die Aktivität des M1 auch drei Wochen nach dem Erlernen einer motorischen Sequenz signifikant größer war, als bei der ersten Ausführung (van Mier et al., 1998). Neben dieser langanhaltenden Veränderung der M1-Aktivität, zeigten sich innerhalb weniger Tage nach dem Training kurzandauernde Aktivitätsveränderungen im Cerebellum, dem Striatum und dem SMA (Ungerleider et al., 2002).

In einer Studie von Shadmehr und Holcomb (1997) zeigten auch der PPC und der cerebelläre Cortex sechs Stunden nach der Akquisition einer motorischen Aufgabe eine erhöhte Aktivität (Shadmehr und Holcomb, 1997). Andere Studien weisen jedoch auf einen Rückgang der cerebellären Aktivität nach

einem bis mehreren Tagen nach dem ersten Training einer Bewegungsabfolge hin. Diese Daten legen die Hypothese nahe, dass das Cerebellum vor allem in die frühere Konsolidierungsphase involviert sein könnte (Grafton et al., 1994; Shadmehr und Holcomb, 1997; Ungerleider et al., 2002). Für die spätere Automatisierung bereits erlernter Bewegungen scheint das Striatum relevant zu sein (Grafton et al., 1994; Ungerleider et al., 2002).

### 1.2.3 Der posteriore parietale Cortex und motorisches Lernen

Der PPC besteht aus einem dorsalen und einem ventralen Anteil, welche durch den Sulcus intraparietalis getrennt werden. Der dorsale Anteil besteht aus dem superioren posterioren parietalen Cortex, während die inferiore Region aus dem supramarginalen, dem temporo-parietalen und dem angularen Gyrus besteht (Uncapher und Wagner, 2009). Der PPC wird als sensorisches Assoziationsareal angesehen, das insbesondere mit der Verarbeitung räumlicher Informationen in Verbindung gebracht wird. Zudem gilt der PPC als multi-sensorisches Verarbeitungsareal, in dem Informationen aus unterschiedlichen sensorischen Arealen integriert werden (Andersen et al., 1997). Er besitzt Verbindungen zu präfrontalen und frontalen Hirnregionen sowie zum limbischen System und den Basalganglien (Rawley und Constantinidis, 2009). Darüber hinaus wurde der PPC auch mit kognitiven Funktionen wie zum Beispiel dem Arbeitsgedächtnis (Myskiw und Izquierdo, 2012) und der Langzeitspeicherung räumlicher Informationen (Brodt et al., 2016; Myskiw und Izquierdo, 2012) in Verbindung gebracht.

Vorausgehende Arbeiten weisen auf anatomische und funktionale Verbindungen zwischen dem PPC und motorischen Hirnarealen wie dem M1, dem PMC und dem SMA hin (Jones et al., 1978; Rawley und Constantinidis, 2009; Strick und Kim, 1978), welche die Bedeutung des PPC für die Bewegungssteuerung hervorheben (Rawley und Constantinidis, 2009). Diese Hypothese wird durch Patientenstudien unterstützt (Andersen und Buneo, 2002; Pisella et al., 2000). Patienten/innen mit Läsionen in dieser Hirnregion weisen zwar keine direkten motorischen oder sensorischen Defizite auf,

können beide Funktionen vielfach aber nicht integrieren. Dieses Defizit kann sich unter anderem in optischen Ataxien zeigen (Andersen und Buneo, 2002; Pisella et al., 2000). Die Untersuchung von Pisella et al. (2000) zeigt, dass Patienten/innen mit bilateraler Läsion des PPC Beeinträchtigungen bei der Korrektur einer bereits initiierten Bewegung aufweisen (Pisella et al., 2000). Die Aufgabe bestand darin, mit dem Arm auf einen Punkt zu deuten. Änderte dieser plötzlich seine Position, benötigten die Patienten/innen länger als gesunde Probanden/innen, um die Armbewegung zu korrigieren. Behielt der gezeigte Punkt aber seine ursprüngliche Lokalisation, zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Pisella et al., 2000). In diesem Zusammenhang sind Verbindungen des PPC zu den Colliculi superiores von Relevanz (Rawley und Constantinidis, 2009). Diese Verschaltung von visuellen Arealen mit der motorischen Hirnrinde könnte die Grundlage für die oben genannte Funktion des PPC bei der Bewegungssteuerung repräsentieren (Clower et al., 2001). Der PPC kann somit als Schnittstelle zwischen sensorischen und motorischen Hirnaralen angesehen werden (Andersen et al., 1997).

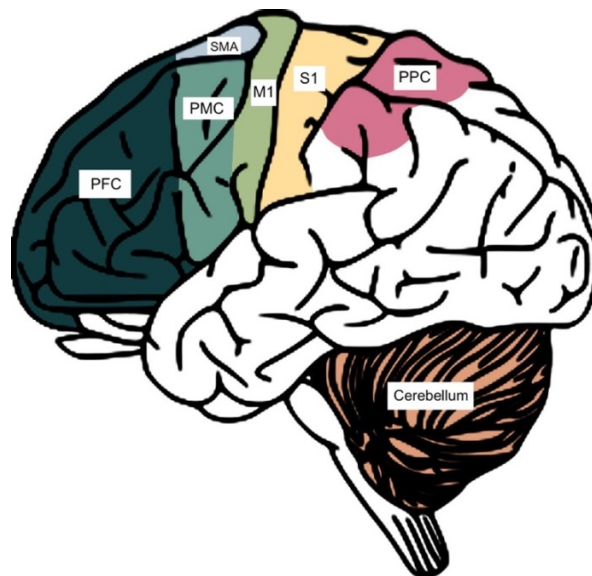
Weitere Arbeiten weisen auf die Bedeutung des PPC für die zeitgenaue Steuerung von Bewegungen hin (Blakemore und Sirigu, 2003; Krause et al., 2010; Pollok et al., 2008). Diese Arbeiten zeigen, dass die zeitlich präzise Ausführung von Fingerbewegungen auf einem PMC-PPC-Thalamus Netzwerk basiert und die zeitlich präzise Bewegungsausführung mit einer stärkeren Thalamus-PPC-Interaktion assoziiert ist (Krause et al., 2010; Pollok et al., 2008).

Neben seiner Bedeutung für die zeitgenaue Ausführung von Bewegungen scheint der PPC relevant für motorische Lernvorgänge zu sein (Brodt et al., 2016; Rushworth et al., 1998; Shadmehr und Holcomb, 1997). Vorausgehende Studien konnten zeigen, dass er sowohl in die Akquisition als auch in die Konsolidierung motorischer Sequenzen involviert sein könnte (Doyon und Benali, 2005; Gordon et al., 1998; Jenkins et al., 1994; Shadmehr und Holcomb, 1997).



Evidenz für die Bedeutung des PPC für die Konsolidierung liefern Daten von Shadmehr und Holcomb (1997), die mehrere Stunden nach der Akquisition einer Bewegungsabfolge einen erhöhten cerebralen Blutfluss im PPC zeigen konnten (Shadmehr und Holcomb, 1997). Daten von Wander und Kollegen (2013) weisen darauf hin, dass die Aktivität des PPC im Verlauf der Konsolidierung im Vergleich zur Akquisition wieder abzunehmen scheint. In dieser Arbeit wurde die Aktivität des PPC über drei Tage während der Ausführung einer motorischen Aufgabe in mehreren Sitzungen mittels Elektrokortikographie (ECoG) gemessen (Wander et al., 2013).

In Abbildung 2 sind die Areale, die mit der Akquisition und der Konsolidierung von Bewegungsmustern assoziiert sind, zusammenfassend dargestellt.



*Abbildung 2:* Hirnareale, die an motorischen Lernvorgängen beteiligt sind. Gezeigt sind das supplementäre motorische Areal (SMA), der prämotorische Cortex (PMC), der präfrontale Cortex (PFC), der primäre motorische Cortex (M1), der primäre somatosensorische Cortex (S1), der posteriore parietale Cortex (PPC) und das Cerebellum. (Abbildung modifiziert nach pixabay.com, CCO, free for commercial use).

### 1.3 Die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Die tDCS ist ein non-invasives Verfahren zur Hirnstimulation, bei dem die Exzitabilität von Neuronen verändert werden kann (Nitsche et al., 2008; Reato et al., 2019). Sie wird in der klinischen Forschung (Flöel, 2014b) und in einigen klinischen Bereichen auch als Therapie eingesetzt (Flöel, 2014a; Fridriksson et

al., 2011; Kang et al., 2016).

### 1.3.2 Funktionsweise der tDCS

Die tDCS kann mit anodaler oder mit kathodaler Polarität appliziert werden. Die anodale Stimulation geht mit einer Depolarisation der Neurone und damit mit einer Zunahme der Exzitabilität im stimulierten Areal einher, während die kathodale Stimulation die Erregbarkeit der Nervenzellen über eine Hyperpolarisation vermindert (Nitsche und Paulus, 2000). Erklären lässt sich dieses Phänomen damit, dass durch die Anode Elektronen von tieferliegenden in höhere Cortexschichten verschoben und diese damit hyperpolarisiert werden. Die tieferen Schichten werden dabei depolarisiert, woraufhin die Spontanentladungsrate der Neurone ansteigt (Paulus, 2014).

Die sich auf das Membranpotential auswirkenden Effekte können in Abhängigkeit von der Dauer der Stimulation auch nach deren Ende noch nachweisbar sein. Dabei liegt die Dauer dieser Nacheffekte bei einer Stimulation von 10 Minuten bei etwa 90 Minuten (Nitsche et al., 2008). Bei wiederholter Stimulation können die Effekte auch noch am folgenden Tag nachgewiesen werden (Monte-Silva et al., 2013). Diese Nacheffekte basieren wahrscheinlich auf LTP- und LTD-ähnlichen Prozessen (Monte-Silva et al., 2013; Nitsche et al., 2008). Im stimulierten Areal (beispielsweise dem PFC) konnte nach Applikation der tDCS zudem eine Steigerung des Blutflusses beobachtet werden (Coben und Evans, 2010; Merzagora et al., 2010).

Sowohl die direkten Effekte der tDCS als auch deren Nacheffekte werden vor allem glutamaterg und zum Teil auch serotonerg vermittelt (Flöel, 2014b). In Hirnschnittpräparaten konnte zudem *in vitro* eine NMDA-Rezeptor und eine *brain derived neurotrophic factor* (BDNF)-abhängige LTP nach der anodalen Gleichstromstimulation beobachtet werden (Fritsch et al., 2010). Eine Studie von Rango und Kollegen (2008) weist auf einen Effekt der tDCS auf den Phospholipidstoffwechsel der Zellmembran hin. Nach anodaler tDCS über dem M1 zeigte sich in der Protonen-Magnet-Resonanz-Spektroskopie (H1-MRS) ein Anstieg der Konzentration von Myoinositol, einem für die Stabilität wichtigen

Bestandteil der Zellmembran (Rango et al., 2008).

Neben der Polarität werden die Effekte der tDCS von der Stromstärke (in der Regel 1-2 mA) und der Dauer der Stimulation beeinflusst (Nitsche et al., 2008). Auch der Stimulationszeitpunkt relativ zur Ausführung einer Aufgabe kann die Effekte der tDCS auf das Verhalten beeinflussen (Nitsche et al., 2008). In einer vorausgehenden Studie konnte beispielsweise nur ein signifikanter Effekt der tDCS auf das Erlernen einer Bewegungssequenz beobachtet werden, wenn diese *vor* dem Lernvorgang appliziert wurde (Focke et al., 2017). Von Relevanz scheint in diesem Zusammenhang das Aktivierungsniveau des stimulierten Areals zu sein. Diese Interpretation legt eine vorausgehende Arbeit von Silvanto und Kollegen nahe, die zeigt, dass die Effekte der TMS in Abhängigkeit vom Aktivierungsniveau zum Zeitpunkt der Applikation variieren (Silvanto et al., 2008).

### 1.3.2 Modulation motorischer Lernvorgänge durch tDCS

Die tDCS kann zur Modulation von kognitiven und motorischen Leistungen genutzt werden (Focke et al., 2017; Jacobson et al., 2012; Javadi et al., 2012; Nitsche et al., 2003b). In vorausgehenden Studien konnte gezeigt werden, dass episodische und verbale Gedächtnisinhalte unter Stimulation des dorsalen PFC und des parietalen Cortex besser erlernt und erinnert werden können (Jacobson et al., 2012; Javadi et al., 2012). Auch die Akquisition und die Konsolidierung von Bewegungsabfolgen kann durch die Applikation der tDCS über dem M1 oder PMC gefördert werden (Focke et al., 2017; Kang und Paik, 2011; Nitsche et al., 2003a; Reis et al., 2009a; Savic und Meier, 2016; Tecchio et al., 2010; Zimmerman et al., 2012).

Die Applikation der kathodalen tDCS über dem PMC führte zu einer Förderung der frühen Konsolidierung einer neu erlernten motorischen Sequenz. Dieser Effekt ließ sich jedoch nur beobachten, wenn die Stimulation unmittelbar vor der Akquisition erfolgte (Focke et al., 2017). Die Beobachtung liefert Evidenz für die Beteiligung des PMC beim Konsolidierungsvorgang.

Die Modulation der Exzitabilität des M1 mithilfe der tDCS unterstützt die

Annahme, dass der M1 kausal in die Akquisition einer Bewegungssequenz involviert ist. Förderliche Effekte zeigten sich vor allem, wenn die anodale tDCS während der Akquisition appliziert wurde (Nitsche et al., 2003a). Die anodale tDCS über dem M1 führte auch zu einer besseren Konsolidierung einer motorischen Sequenz, wenn diese während (Kang und Paik, 2011) oder kurz *nach* der Akquisition appliziert wurde (Tecchio et al., 2010). Auch die Applikation anodaler tDCS über dem Cerebellum direkt nach der ersten und 35 Minuten vor der zweiten Ausführung der SRTT konnte den Lernprozess positiv beeinflussen (Ferrucci et al., 2013).

#### 1.4 Herleitung der Fragestellung

Vorausgehende Arbeiten weisen darauf hin, dass der PPC in motorische Lernvorgänge involviert sein könnte (Gordon et al., 1998; Jenkins et al., 1994; Shadmehr und Holcomb, 1997). Dabei ist bislang unklar, ob er relevant für die Konsolidierung (Shadmehr und Holcomb, 1997) und / oder die Akquisition ist (Gordon et al., 1998; Jenkins et al., 1994). Bildgebende Arbeiten erlauben Aussagen über die an einer Aufgabenausführung beteiligten Areale. Allerdings lassen sie die Frage nach dem kausalen Beitrag der einzelnen Areale unbeantwortet.

Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach, ob und inwieweit der PPC kausal in das implizite motorische Sequenzlernen involviert ist. Zu diesem Zweck wurde die neuronale Exzitabilität des linken PPC mithilfe der tDCS moduliert und der Effekt sowohl auf die Akquisition als auch auf die Konsolidierung einer implizit erlernten motorischen Sequenz untersucht. Wenn der PPC tatsächlich kausal in die Akquisition und / oder Konsolidierung involviert sein sollte, dann sollte die Veränderung der Exzitabilität die Akquisition und / oder die Konsolidierung polaritäts-spezifisch beeinflussen. Mögliche Effekte der tDCS würden sich in einer Veränderung der Reaktionszeiten im Rahmen einer SRTT zeigen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Probanden/innen

Für die Untersuchung wurde eine Stichprobe von 18 gesunden, rechtshändigen Probanden/innen rekrutiert (zehn Frauen), deren Alter zwischen 21 und 32 Jahren variierte ( $23,89 \pm 2,87$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD))). Die Rechtshändigkeit der Teilnehmer/innen wurde mit dem Edinburgh Händigkeit-Inventar (Oldfield, 1971) formal getestet. Hier wird die bevorzugte Hand für die Ausführung bestimmter alltäglicher Tätigkeiten mithilfe von zehn Fragen ermittelt. Die Probanden/innen wiesen dabei einen mittleren Lateralisierungsquotienten von  $99,44 \pm 2,36$  auf. Damit waren alle Teilnehmer/innen als rechtshändig zu klassifizieren.

Den Probanden/innen war zu Beginn des Versuchs lediglich bekannt, dass ihre Reaktionszeiten gemessen werden. Genaue Informationen zu den Hypothesen und Zielen der vorliegenden Arbeit und zu den jeweiligen Stimulationsbedingungen bekamen sie erst nach Abschluss des Experiments. Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren schwerwiegende neurologische, psychiatrische sowie internistische Vorerkrankungen, insbesondere Epilepsie, das Tragen eines Herz- oder Hirnschrittmachers sowie das Vorhandensein nicht entfernbarer Metallimplantate (zum Beispiel Zahnspangen, Platten oder Cochleaimplantate). Außerdem durfte keine Schwangerschaft bestehen.

Die Probanden/innen wurden vor Beginn des Experiments mündlich und mittels einer Teilnehmerinformation schriftlich über die Untersuchung aufgeklärt und das Einverständnis zur Studienteilnahme und zur Verwendung der erhobenen Daten wurde schriftlich eingeholt. Die Teilnahme war freiwillig und fand ohne Aufwandsentschädigung statt. Für die Studie lag ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität vor (Aktenzeichen: 3347, Amendement vom 05.11.2014).

## 2.2 Serielle Reaktionszeitaufgabe (SRTT)

Implizites motorisches Lernen wurde mithilfe der SRTT (Nissen and Bullemer, 1989), einem etablierten Paradigma zur Untersuchung von motorischem Sequenzlernen, untersucht. Dabei wurden den Probanden/innen auf einer Leinwand mit einem Abstand von 2,15 m vier jeweils 66 cm hohe und 24,5 cm breite, horizontal angeordnete, dunkelblaue Balken auf schwarzem Hintergrund präsentiert. Die retinale Repräsentation betrug dabei  $0,07^\circ$  Sehwinkel.

Die Probanden/innen wurden instruiert, so schnell wie möglich mittels Tastendruck einer Tastenbox zu reagieren, sobald einer der Balken die Farbe von dunkel- zu hellblau wechselte. Hierbei entsprach jedem Balken eine Taste auf der Tastenbox, die mit der rechten Hand bedient wurde. Die Tastenbox war für die rechte Hand konstruiert und besaß vier Tasten, welche jeweils von Daumen (1), Zeigefinger (2), Mittelfinger (3) und Ringfinger (4) bedient werden sollten. Dabei symbolisierte zum Beispiel ein Aufleuchten des ersten Balkens einen Tastendruck des Daumens und eines des zweiten Balkens einen Tastendruck des Zeigefingers.

Die Tastenbox befand sich auf einem gepolsterten Ablagebrett auf dem Schoß der Teilnehmer/innen. Während der Aufgabe wurde die Reaktionszeit von Beginn der Stimulus-Präsentation bis zum Beginn des Tastendrucks gemessen. Dabei leuchtete der Balken so lange auf, bis die Probanden/innen die richtige Taste betätigt hatten. Nach jedem richtigen Tastendruck erfolgte der nächste Farbwechsel nach einem Intervall von 1000 ms.



*Abbildung 3:* Darstellung der visuellen Stimuli der SRTT. Hier ist der Proband/die Probandin aufgefordert, die dem Zeigefinger der rechten Hand zugeordnete Taste auf der Tastenbox zu drücken.

Der Farbwechsel der Balken erfolgte in einer Bedingung als achtstellige Sequenz (sequentielle Bedingung) und als Kontrollbedingung als acht Stimuluspräsentationen in zufälliger Abfolge (randomisierte Bedingung). In getrennten Sitzungen wurden die Effekte der anodalen, der kathodalen und der Scheinstimulation in Form eines Messwiederholungs-Designs untersucht. Um Lerneffekte zwischen den drei Terminen zu vermeiden, wurden drei parallele Versionen der SRTT verwendet (Sequenz 1: 4-2-1-3-4-3-1-2, Sequenz 2: 3-4-2-1-2-4-3-1, Sequenz 3: 3-2-1-4-3-2-4-1). Diese wurden über die Probanden/innen und die tDCS Bedingungen (anodal, kathodal, Scheinstimulation) ausbalanciert. Die Stimuluspräsentation und Reaktionszeitmessung erfolgte mit dem Programm E-Prime® (Psychology Software Tools, Inc., Sharpsburg, PA USA).

### 2.3 Lokalisation des posterioren parietalen Cortex

Die Lokalisation des linken, dorsalen PPC wurde mit Hilfe eines Neuronavigationssystems (LOCALITE, St. Augustin, Deutschland) bestimmt. Mit Hilfe eines Pointers wurde die Position anatomischer Strukturen (Nasion, Inion, prä-aurikuläre Punkte beidseits sowie repräsentative Punkte auf der Kopfoberfläche und dem Hinterkopf) am individuellen Schädel bestimmt. Diese

Daten wurden auf die eines Standardgehirns übertragen. Um die Genauigkeit der Messung gewährleisten zu können, durfte die mittlere quadratische Abweichung einen Wert von 10 mm nicht überschreiten. Zusätzlich sollte sich der Abstand zwischen den beiden prä-aurikulären Punkten und dem Nasion nicht um mehr als 5 mm unterscheiden.

Mittels einer 3D-Darstellung des Standardgehirns wurde der PPC als Zielareal definiert und der Stimulationsort wurde auf der Kopfoberfläche der Probanden/innen mit einem Stift markiert. Die Koordinaten für den Stimulationsort auf der Schädeloberfläche (*entry*) lagen im Mittel bei  $-43,97 \pm 2,27$ ,  $-44,76 \pm 0,27$  und  $81,93 \pm 0,83$  (X, Y, Z). Die Koordinaten des Zielareals (*target*) waren  $-25,65 \pm 1,1$ ,  $-45,78 \pm 0,2$  und  $62,63 \pm 0,12$  (X, Y, Z). Zwischen den Messterminen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Lokalisationen (*entry* (x:  $F(1,17) = 0,55$ ,  $p = 0,59$ , y:  $F(1,17) = 1,45$ ,  $p = 0,35$ , z:  $F(1,17) = 0,95$ ,  $p = 0,58$ ); *target* (x:  $F(1,17) = 0,74$ ,  $p = 0,49$ , y:  $F(1,17) = 1,54$ ,  $p = 0,41$ , z:  $F(1,17) = 2,07$ ,  $p = 0,34$ )).

Um die Ko-Stimulation des M1 weitgehend ausschließen zu können, wurde in einem zweiten Schritt das M1-Handareal mithilfe der TMS (MagPro-Stimulator, MagVenture GmbH, Willich, Deutschland) lokalisiert. Dazu wurde eine Achterspule (MC-B70, MagPro) neben dem Scheitel in einem Winkel von 45 Grad in anteriorer-posteriorer Richtung auf dem Schädel aufgelegt. Mithilfe einzelner Magnetpulse, wurde das Areal über dem linken M1 bestimmt, das die größten motorisch evozierten Potenziale des *first dorsal interosseus* Muskels auslöste. Dieses Areal wurde mit einem Stift markiert. Der Abstand zwischen dem M1 und dem stimulierten Areal betrug beim ersten Termin  $3,58 \pm 0,59$  cm, beim zweiten Termin  $4,01 \pm 0,56$  cm und beim dritten Termin  $3,8 \pm 0,94$  cm. Da die Werte des ersten Termins nicht normalverteilt waren ( $p = 0,02$ ) wurde ein Friedman-Test berechnet. Zwischen den drei Messterminen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ( $\chi^2(2) = 4,37$ ;  $p = 0,11$ ).



## 2.4 Transkranielle Gleichstromstimulation

Die tDCS wurde mittels zweier Schwammelektroden appliziert. Alle Probanden/innen erhielten in separaten Sitzungen je eine anodale, eine kathodale und eine Scheinstimulation. Die Sitzungen erfolgten mit einem zeitlichen Abstand von mindestens einer Woche, um Effekte der vorausgehenden Stimulation weitgehend ausschließen zu können. Zur Reduktion des Hautwiderstandes wurde die Haut mit 80 %-igem Alkohol (Fischar GmbH und Ko KG, Saarbrücken, Deutschland) gereinigt. Zusätzlich wurde die Kopfhaut über dem PPC mit einem abrasiven Elektrolytgel (ABRALYT HiCl High Chloride (10 %) Abrasive Electrolyte-Gel, EASYCAP, Herrsching, Deutschland) leicht aufgeraut und so von eventuellen Haarpflegeproduktresten oder Talg gereinigt. Anschließend wurde mit Hilfe von elastischen, selbsthaftenden Verbänden (3M, Coban, Neuss, Deutschland) jeweils eine in isotone Kochsalzlösung (Fresenius KABI,Plastipur®, Bad Homburg, Deutschland) getränkte, 3 x 3 cm<sup>2</sup> große Schwammelektrode auf das zu stimulierende Areal über dem linken PPC sowie eine 5 x 5 cm<sup>2</sup> große Referenzelektrode kontralateral über der rechten Orbita befestigt.

Unmittelbar vor Beginn jeder Stimulation wurde die Impedanz bestimmt. Diese sollte unter 10 K $\Omega$  liegen. Die durchschnittliche Impedanz lag bei 8,26 K $\Omega$  (anodal: 8,43  $\pm$  1,76 k $\Omega$ , kathodal: 8,08  $\pm$  1,58 k $\Omega$ , Scheinstimulation: 8,26  $\pm$  1,41 k $\Omega$ ). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Messterminen ( $F(1,2) = 0,27$ ;  $p = 0,77$ ).

Bei der anodalen Stimulation fungierte die Elektrode über dem linken PPC als Anode und die Referenzelektrode über der Orbita als Kathode, im Falle der kathodalen Stimulation diente die Stimulationselektrode als Kathode und die Referenzelektrode als Anode. In diesen beiden Bedingungen erfolgte die Stimulation für jeweils 10 Minuten mit einer Stromstärke von 0,25 mA und somit mit einer Stromdichte unter der Stimulationselektrode von 0,028 mA/cm<sup>2</sup>. Bei der Scheinstimulation wurden die Probanden/innen für eine Dauer von 30 Sekunden in gegenbalancierter Abfolge anodal oder kathodal stimuliert, um die typischen sensorischen Wahrnehmungen der tDCS, wie ein leichtes

Kribbeln auf der Kopfhaut, hervorzurufen und damit die Verblindung hinsichtlich der Stimulationsbedingung zu gewährleisten. Eine Stimulationsdauer von 30 Sekunden hat dabei keine relevanten, die Stimulationsperiode überdauernden Effekte auf die cortikale Exzitabilität (Nitsche et al., 2003b). Bei allen drei Stimulationsbedingungen gab es zusätzlich eine *fade-in*- und eine *fade-out*-Periode von jeweils zehn Sekunden. Die Stimulation endete jeweils automatisch. Die tDCS wurde den aktuellen Sicherheitsbedingungen entsprechend durchgeführt (Nitsche et al., 2003b).

Allen Probanden/innen wurde nach der Stimulation ein Fragebogen vorgelegt, in dem sie einschätzen sollten, ob sie bei der vorausgehenden tDCS tatsächlich stimuliert worden sind oder ob eine Scheinstimulation erfolgt ist. Sofern die Teilnehmer/innen angaben, eine aktive Stimulation erhalten zu haben, wurden sie darum gebeten anzugeben, ob die Stimulation anodal oder kathodal war. Darüber hinaus sollten sie auf einer numerischen Ratingskala zwischen 1 und 10 angeben, wie sicher sie sich bezüglich ihrer Einschätzung waren. Ein Wert von 1 bedeutete maximale Unsicherheit, ein Wert von 10 maximale Sicherheit.

## 2.5 Versuchsaufbau und -ablauf

Die Untersuchung wurde als randomisierter, kontrollierter Doppelblindversuch durchgeführt. Die Probanden/innen waren im Hinblick auf die genauen Ziele und Hypothesen des Experiments verblindet. Weder den Probanden/innen noch der Versuchsleiterin, die primär mit den Probanden/innen interagierte, war zudem die jeweilige Stimulationsbedingung (anodal, kathodal, Scheinstimulation) bekannt. Zu diesem Zweck wurde der DC-Stimulator durch eine zweite Versuchsleiterin bedient. Nach der Aufklärung und der Einholung des schriftlichen Einverständnisses zur Teilnahme an der Studie und zur Verwendung der Daten wurde der Händigkeitstest durchgeführt.

Für die Messungen und die Vorbereitungen nahmen die Probanden/innen in aufrechter Sitzhaltung auf einem Untersuchungsstuhl mit Armlehnen Platz, dem gegenüber in 2,15 m Entfernung eine 2 m x 1,43 m große, weiße Leinwand aufgestellt war. Mit einem Projektor wurde der visuelle Stimulus in

Augenhöhe der Probanden/innen auf diese Fläche projiziert.

Zu Beginn des Experiments wurden die Reaktionszeiten vor dem Lernen (*Baseline*, T1) jeweils in der sequentiellen und in der randomisierten Bedingung bestimmt. Die Probanden/innen durchliefen diesen Startblock in der Reihenfolge SS-RR oder RR-SS. Die Reihenfolge war über die Probanden/innen und Stimulationsbedingungen ausbalanciert. Danach erfolgten drei Lernblöcke. Jeder Lernblock startete mit der Präsentation von zweimal acht randomisierten Darbietungen, denen jeweils vier Wiederholungen der zu lernenden Sequenz folgten. Nach jedem Block erfolgte eine Pause von 2 Minuten. Während des gesamten Lernblocks wurde die tDCS für einen Zeitraum von zehn Minuten über dem linken PPC appliziert. Die Reaktionszeit der letzten Sequenz des dritten Blocks wurde als Maß für die Güte des motorischen Lernens erfasst (*Ende der Akquisition*, T2). Nach den Lernblöcken fand die Postmessung statt. Hier wurden die Reaktionszeiten zu den Zeitpunkten T3 – T5 bestimmt. Dazu wurde zunächst die frühe Störanfälligkeit der gelernten Sequenz durch eine interferierende randomisierte Abfolge ermittelt (*frühe Interferenzanfälligkeit*, T3). Die Sequenz und das randomisierte Muster wurden jeweils zweimal in der Reihenfolge (SS-RR-SS) präsentiert. Es folgte eine Pause von 30 Minuten, welche die Probanden/innen zur freien Verfügung hatten. Dieser folgte ein weiterer, abschließender Durchgang in der Reihenfolge SS-RR-SS. Hierdurch ließ sich einerseits überprüfen, inwiefern eine potentielle Veränderung der Reaktionszeiten ohne weiteres Training stattgefunden hat (*Offline-Improvement*, T4), andererseits konnte die verzögerte Störanfälligkeit der gelernten Sequenz nach einer interferierenden randomisierten Bedingung ermittelt werden (*späte Interferenzanfälligkeit*, T5). Die Probanden/innen wurden instruiert, während des Experiments nicht zu sprechen und während der Stimulation entspannt und mit geöffneten Augen möglichst ruhig sitzen zu bleiben.

Um motorisches Sequenzlernen von einer unspezifischen Beschleunigung der Reaktionszeiten abgrenzen zu können, wurden zusätzlich die Reaktionszeiten in der randomisierten Bedingung zu den Zeitpunkten T1, T2, T3 und T4 bestimmt. Der Ablauf des Experiments ist in Abbildung 4 zusammenfassend

dargestellt.

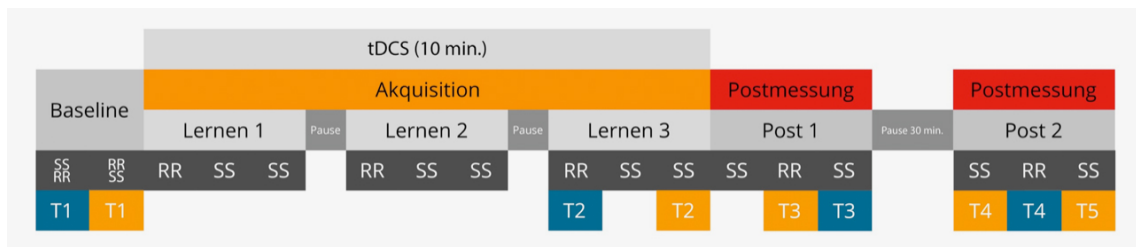


Abbildung 4: Zeitlicher Ablauf des Versuchs und Übersicht über die für die Auswertung relevanten Messzeitpunkte in der randomisierten (T1-4 (blau)) und sequentiellen Abfolge (T1-T5 (orange)). R: acht randomisierte Präsentationen; S: acht sequentielle Präsentationen. Die tDCS wurde entweder als anodale, kathodale oder Scheinstimulation über dem linken PPC während der Akquisition appliziert.

Im Anschluss füllten die Teilnehmer/innen in jeder Sitzung den Stimulationsfragebogen aus.

## 2.6 Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit den Programmen Microsoft Excel und IBM SPSS Stastics®. Alle aufgezeichneten Rohdaten bestanden aus den Reaktionszeiten in Millisekunden. Die Reaktionszeiten der drei ersten Tastendrucke wurden von der Auswertung ausgeschlossen, um einer Gewöhnung an die Tastenbox und die Aufgabe Rechnung zu tragen. Sowohl für die individuellen als auch für die Gruppendaten wurde eine Ausreißer-Korrektur durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde für jeden der relevanten Zeitpunkte jeweils für die randomisierte und die sequentielle Bedingung der Mittelwert gebildet. Werte, die zwei Standardabweichungen darunter oder darüber lagen, wurden bei der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt. In den individuellen Daten wurden 3,6 %, in den Gruppendaten 3,7 % der Werte ausgeschlossen. In den Gruppendaten wurden die Ausreißer durch den jeweiligen Mittelwert der Gruppe zum entsprechenden Zeitpunkt und der entsprechenden Bedingung (randomisiert vs. sequentiell) ersetzt. Die Werte wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest hinsichtlich ihrer Normalverteilung geprüft.

Zunächst wurden die Daten zum Zeitpunkt T1 mittels einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (engl.: *Analysis of Variance*; ANOVA) hinsichtlich Unterschiede

der Faktoren *tDCS* (anodal vs. kathodal vs. sham) und *Bedingung* (sequentiell vs. randomisiert) überprüft. Als Post-hoc-Tests wurden einfaktorielle ANOVAs und t-Tests für verbundene Stichproben berechnet. Die kathodale Stimulation wurde in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt, da die Daten zum Zeitpunkt T1 einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Bedingungen (sequentiell vs. randomisiert) aufwiesen. Im folgenden Kapitel wird auf diesen Sachverhalt genauer eingegangen.

Zur Prüfung der Frage, ob die *tDCS* differenzielle Effekte auf die Akquisition hat, wurde eine ANOVA mit den Faktoren *Bedingung* (randomisiert vs. sequentiell), *tDCS* (anodal vs. sham) und *Messzeitpunkt* (T1 vs. T2) berechnet. Der Effekt auf die frühe Interferenzneigung wurde mit den Faktoren *Bedingung* (randomisiert vs. sequentiell), *tDCS* (anodal vs. sham) und *Messzeitpunkt* (T2 vs. T3) überprüft. Der Effekt auf das *Offline-Improvement* wurde mit den Faktoren *Bedingung* (randomisiert vs. sequentiell), *tDCS* (anodal vs. sham) und *Messzeitpunkt* (T2 vs. T4) sowie schließlich der Effekt auf die späte Interferenzneigung mit den Faktoren *Bedingung* (randomisiert vs. sequentiell), *tDCS* (anodal vs. sham) und *Messzeitpunkt* (T2 vs. T5) überprüft. Das Niveau des Alpha-Fehlers lag dabei bei  $p \leq 0,05$ .

### 3 Ergebnisse

Der Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest zur Prüfung auf Normalverteilung der Daten zeigte bei der anodalen Stimulation in der randomisierten Bedingung zum Zeitpunkt T3 eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung ( $p = 0,03$ ). Alle anderen Daten wiesen keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung auf (alle  $p \geq 0,05$ ). Daher wurden die Daten mithilfe parametrischer Verfahren ausgewertet.

Die Analyse zum Zeitpunkt T1 ergab keine signifikanten Haupteffekte der Faktoren *tDCS* ( $F(1,17) = 0,34$ ;  $p = 0,71$ ) und *Bedingung* ( $F(1,17) = 2,39$ ;  $p = 0,14$ ), jedoch eine signifikante *tDCS* x *Bedingung* Interaktion ( $F(1,17) = 5,18$ ;  $p = 0,01$ ). Der Vergleich zwischen der randomisierten und der sequentiellen Bedingung mittels t-Tests für verbundene Stichproben ergab bei der anodalen

Stimulation ( $T(17) = -1,34; p = 0,18$ ) und bei der Scheinstimulation ( $T(17) = 1,01; p = 0,33$ ) keinen signifikanten Unterschied. Bei der kathodalen Simulation zeigten sich jedoch signifikant langsamere Reaktionszeiten in der randomisierten ( $506,84 \pm 72,77$  ms) im Vergleich zur sequentiellen Bedingung ( $447,24 \pm 65,18$  ms;  $F(17) = -3,44; p < 0,01$ ; Abbildung 5). Aus diesem Grund wurden die Daten der kathodalen Stimulation nicht für die weitere Analyse berücksichtigt.

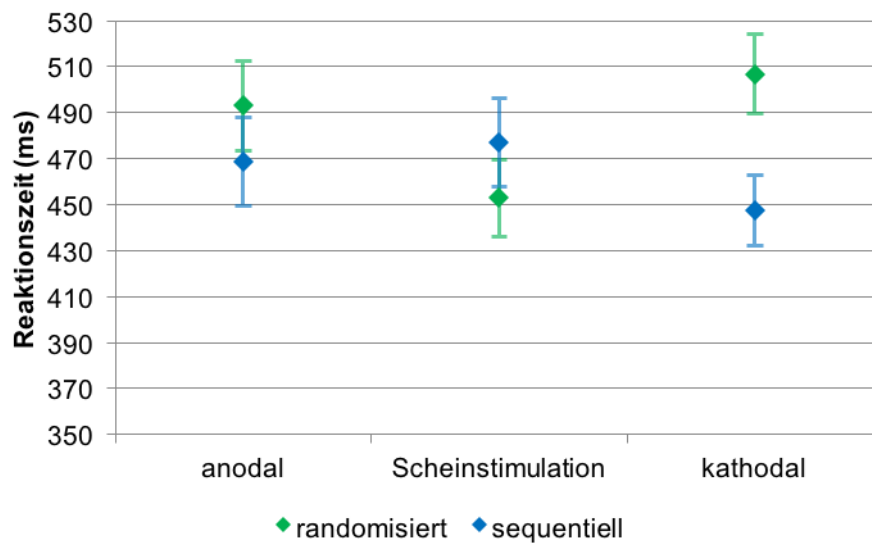


Abbildung 5: Vergleich der Reaktionszeiten der randomisierten und der sequentiellen Bedingung zum Zeitpunkt T1 in den drei Stimulationsbedingungen. Dargestellt sind die Mittelwerte. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an. Die Reaktionszeiten waren bei der kathodalen Stimulation in der randomisierten im Vergleich zur sequentiellen Bedingung signifikant langsamer. Bei den anderen beiden Stimulationsbedingungen ergab sich kein signifikanter Unterschied.

In den folgenden Abbildungen wurden die Datenpunkte zur Veranschaulichung der Effekte durch Linien verbunden.

### 3.1 Effekt der tDCS auf die Akquisition

Der Vergleich der Reaktionszeiten zu den Zeitpunkten T1 und T2 zeigte signifikante Haupteffekte der Faktoren *Messzeitpunkt* ( $F(1,17) = 22,96; p < 0,01$ ) und *Bedingung* ( $F(1,17) = 13,35; p < 0,01$ ). Für den Faktor *tDCS* konnte kein signifikanter Haupteffekt ( $F(1,17) = 0,81, p = 0,38$ ) verzeichnet werden. Die Auswertung zeigte weiterhin eine signifikante *Messzeitpunkt x Bedingung*

( $F(1,17) = 10,37, p = 0,01$ ) und eine signifikante *tDCS* x *Messzeitpunkt* x *Bedingung* Interaktion ( $F(1,17) = 9,67, p = 0,01$ ). Darüber hinaus wurden keine weiteren signifikanten Interaktionen beobachtet (alle  $p \geq 0,79$ ).

Zur Auflösung der Dreifachinteraktion wurden getrennte post-hoc ANOVAs jeweils für die sequentielle und die randomisierte Bedingung mit den Faktoren *tDCS* (anodal vs. sham) und *Messzeitpunkt* (T1 vs. T2) berechnet. Dabei zeigte sich für die sequentielle Bedingung ein signifikanter Haupteffekt des Faktors *Messzeitpunkt* ( $F(1,17) = 21,12; p < 0,01$ ), jedoch nicht des Faktors *tDCS* ( $F(1,17) = 1,00; p = 0,33$ ). Außerdem ergab sich eine signifikante *tDCS* x *Messzeitpunkt* Interaktion ( $F(1,17) = 4,69, p < 0,05$ ). In der randomisierten Bedingung ergab sich kein signifikanter Haupteffekt (*Messzeitpunkt* ( $F(1,17) = 0,19; p = 0,67$ ); *tDCS* ( $F(1,17) = 0,25; p = 0,62$ )). Die *tDCS* x *Messzeitpunkt* Interaktion verfehlte knapp das Signifikanzniveau ( $F(1,17) = 3,97, p = 0,06$ ).

Um die *tDCS* x *Messzeitpunkt* Interaktion in der sequentiellen Bedingung aufzulösen, wurden die Reaktionszeiten zu den Zeitpunkten T1 und T2 mithilfe separater t-Tests verglichen. Sowohl in der anodalen ( $T(17) = 3,28; p < 0,01$ ) als auch in der Scheinstimulation ( $T(17) = 4,55; p < 0,01$ ) zeigten sich signifikant schnellere Reaktionszeiten zum Zeitpunkt T2 im Vergleich zum Zeitpunkt T1. Der Vergleich zwischen den Stimulationsbedingungen zeigte zum Zeitpunkt T2 signifikant schnellere Reaktionszeiten während der Scheinstimulation ( $376,61 \pm 73,63$  ms) im Vergleich zur anodalen *tDCS* ( $411,93 \pm 62,87$  ms;  $T(17) = 2,48, p = 0,02$ ). Zum Zeitpunkt T1 zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $T(17) = -0,43, p = 0,67$ ; Abbildung 6).

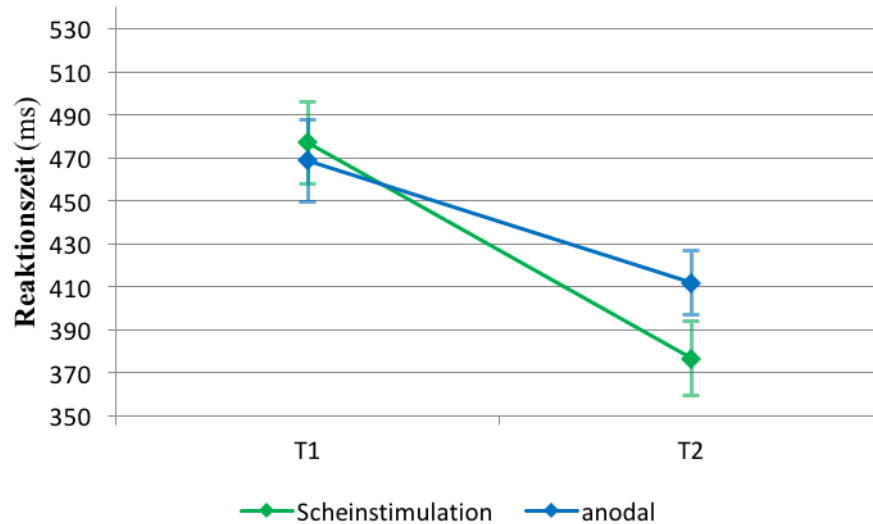


Abbildung 6: Vergleich der Reaktionszeiten in der sequentiellen Bedingung zu den Zeitpunkten T1 und T2 (Scheinstimulation: grün; anodale tDCS: blau). Dargestellt sind die Mittelwerte der Reaktionszeiten. Die Fehlerbalken präsentieren den Standardfehler des Mittelwerts.

Um den Trend der *tDCS* x *Messzeitpunkt* Interaktion in der randomisierten Bedingung aufzulösen, wurden die Reaktionszeiten der Zeitpunkte T1 und T2 mithilfe separater t-Tests verglichen. Bei der anodalen Stimulation zeigten sich signifikant schnellere Reaktionszeiten zum Zeitpunkt T2 ( $456,56 \pm 59,46$  ms) im Vergleich zum Zeitpunkt T1 ( $493,2 \pm 82,73$  ms;  $T(17) = 2,15$ ;  $p < 0,05$ ). Bei der Scheinstimulation zeigte sich dabei jedoch kein signifikanter Unterschied ( $T(17) = -1,25$ ;  $p = 0,23$ ). Der Vergleich der Reaktionszeiten zwischen den Stimulationsbedingungen ergab weder zum Zeitpunkt T1 ( $T(17) = 1,42$ ;  $p = 0,17$ ), noch zum Zeitpunkt T2 ( $T(17) = -1,41$ ;  $p = 0,18$ ) signifikante Unterschiede (Abbildung 7).



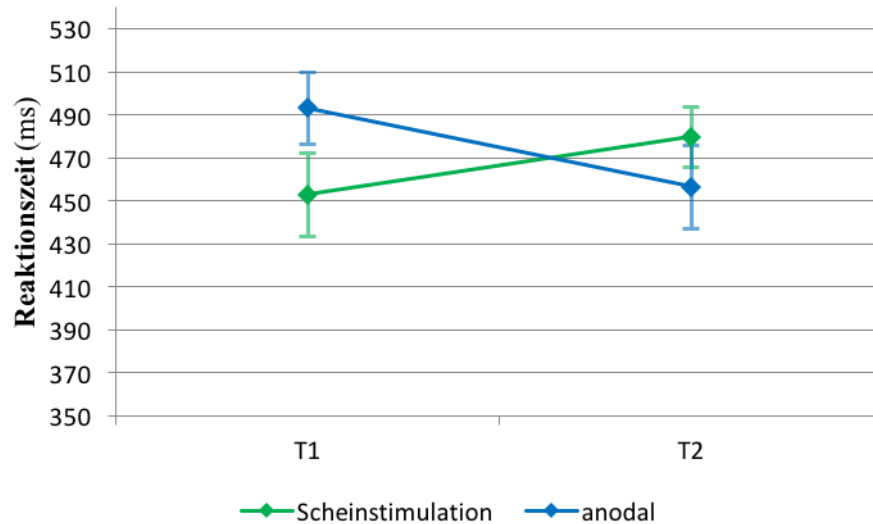


Abbildung 7: Vergleich der Reaktionszeiten in der randomisierten Bedingung zu den Zeitpunkten T1 und T2 (Scheinstimulation: grün; anodale Stimulation: blau). Dargestellt sind die Mittelwerte der Reaktionszeiten. Die Fehlerbalken präsentieren den Standardfehler des Mittelwerts.

Der Vergleich zwischen der randomisierten und der sequentiellen Bedingung ergab weder zum Zeitpunkt T1 (anodal:  $(T(17) = -1,34; p = 0,18)$ ; Scheinstimulation:  $(T(17) = 1,01; p = 0,33)$ ) noch zum Zeitpunkt T2 (anodal:  $(T(17) = -2,98; p = 0,16)$ ; Scheinstimulation:  $(T(18) = -4,81; p = 0,33)$ ) einen signifikanten Unterschied.

### 3.2 Effekt der tDCS auf die frühe Interferenzneigung

Die Analyse der Reaktionszeiten zu den Zeitpunkten T2 und T3 zeigte einen signifikanten Haupteffekt des Faktors *Bedingung* ( $F(1,17) = 25,56; p < 0,01$ ). Für die Faktoren *tDCS* ( $F(1,17) = 0,61; p = 0,45$ ) und *Messzeitpunkt* ( $F(1,17) = 0,11; p = 0,74$ ) konnten keine signifikanten Haupteffekte verzeichnet werden. Die Analyse ergab weiterhin keine signifikante *tDCS* x *Messzeitpunkt* x *Bedingung* Interaktion ( $F(1,17) = 0,21; p = 0,65$ ). Allerdings zeigten sich signifikante *Messzeitpunkt* x *Bedingung* ( $F(1,17) = 12,99, p < 0,01$ ) sowie *tDCS* x *Bedingung* Interaktionen ( $F(1,17) = 6,95; p = 0,02$ ). Die *tDCS* x *Messzeitpunkt* Interaktion war nicht signifikant ( $F(1,17) = 0,00; p = 1,00$ ).

Zur Erklärung der signifikanten *Messzeitpunkt* x *Bedingung* und *tDCS* x *Bedingung* Interaktionen wurden t-Tests für verbundene Stichproben

durchgeführt. Für die *Messzeitpunkt x Bedingung* Interaktion zeigten sich in der randomisierten Bedingung zum Zeitpunkt T3 ( $438,63 \pm 52,29$  ms) im Vergleich zum Zeitpunkt T2 ( $468,2 \pm 63,14$  ms) signifikant schnellere Reaktionszeiten ( $T(17) = 2,17; p < 0,05$ ).

In der sequentiellen Bedingung zeigte sich das umgekehrte Muster. Hier waren die Reaktionszeiten zum Zeitpunkt T2 signifikant schneller ( $394,27 \pm 61,42$  ms) als zum Zeitpunkt T3 ( $429,6 \pm 76,09$  ms;  $T(17) = -3,19; p < 0,01$ ; Abbildung 9). Zum Zeitpunkt T2 waren die Reaktionszeiten in der sequentiellen ( $394,27 \pm 61,42$  ms) im Vergleich zur randomisierten Bedingung ( $468,2 \pm 63,14$  ms) signifikant schneller ( $T(17) = 5,29; p < 0,01$ ), während sich zum Zeitpunkt T3 kein signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen zeigte ( $T(17) = 0,9; p = 0,38$ ; Abbildung 8).

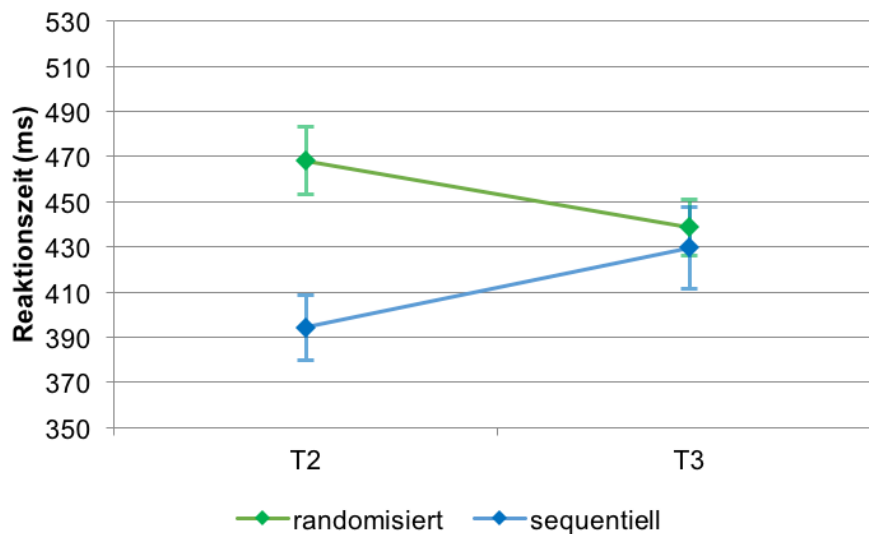


Abbildung 8: Vergleich der Reaktionszeiten zu den Zeitpunkten T2 und T3 gemittelt über die anodale tDCS und die Scheinstimulation. Dargestellt sind die Mittelwerte. Die Fehlerbalken präsentieren den Standardfehler des Mittelwerts.

Die *tDCS x Bedingung* Interaktion lässt sich mit signifikant schnelleren Reaktionszeiten in der sequentiellen Bedingung während der Scheinstimulation ( $395,73 \pm 63,86$  ms) im Vergleich zur anodalen Stimulation ( $428,14 \pm 73,49$  ms;  $T(17) = 3,04; p < 0,01$ ) erklären. In der randomisierten Bedingung ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Stimulationsbedingungen ( $T(17) = -1,42; p = 0,17$ ; Abbildung 9).

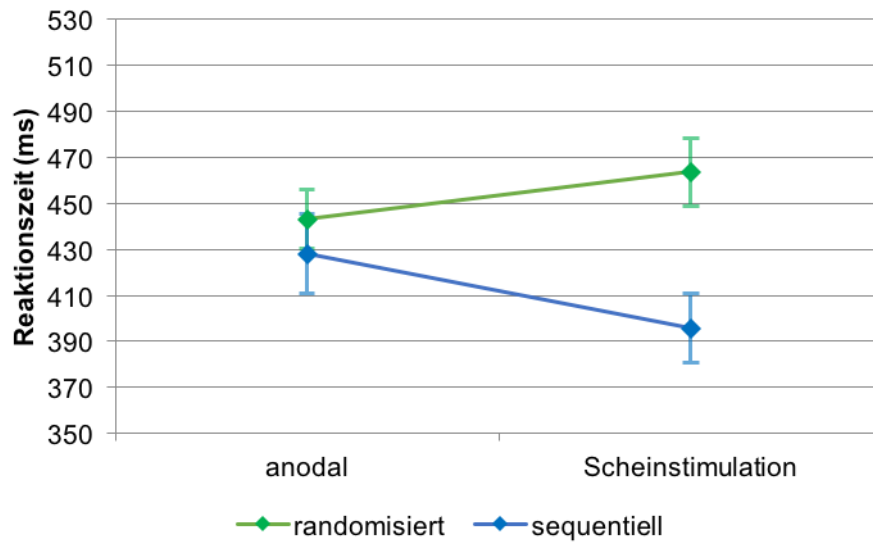


Abbildung 9: Vergleich der Reaktionszeiten der Scheinstimulation und der anodalen Stimulation gemittelt über die Zeitpunkte T2 und T3. Dargestellt sind die Mittelwerte. Die Fehlerbalken präsentieren den Standardfehler des Mittelwerts.

### 3.3 Effekt der tDCS auf das *Offline-Improvement*

Um die Frage nach den Effekten der tDCS auf das *Offline-Improvement* nach der 30-minütigen Pause zu untersuchen, wurden die Reaktionszeiten zu Zeitpunkt T2 und T4 verglichen. Die ANOVA ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor *Bedingung* ( $F(1,17) = 30,85; p < 0,01$ ), wohingegen für die Faktoren *tDCS* ( $F(1,17) = 1,40; p = 0,25$ ) und *Messzeitpunkt* ( $F(1,17) = 0,11; p = 0,74$ ) keine signifikanten Haupteffekte beobachtet wurden. Die Analyse ergab zudem signifikante *tDCS x Bedingung* ( $F(1,17) = 8,37; p = 0,01$ ) und *Messzeitpunkt x Bedingung* ( $F(1,17) = 4,66; p < 0,05$ ) Interaktionen. Die *tDCS x Messzeitpunkt* ( $F(1,17) = 0,49; p = 0,49$ ) und die *tDCS x Messzeitpunkt x Bedingung* Interaktionen waren nicht signifikant ( $F(1,17) = 0,48, p = 0,5$ ).

Zur Erklärung der signifikanten Zweifachinteraktionen wurden erneut t-Tests für verbundene Stichproben berechnet. Für die *Messzeitpunkt x Bedingung* Interaktion ergaben sich zum Zeitpunkt T4 in der sequentiellen ( $408,12 \pm 55,58$  ms) im Vergleich zur randomisierten Bedingung ( $449,61 \pm 46,99$  ms) signifikant schnellere Reaktionszeiten ( $T(17) = -3,59; p < 0,01$ ). Zum Zeitpunkt T2 zeigte sich ein vergleichbares Muster mit signifikant schnelleren Reaktionszeiten in

der sequentiellen ( $394,27 \pm 61,42$  ms) im Vergleich zur randomisierten Bedingung ( $468,2 \pm 63,14$  ms;  $T(17) = 5,29$ ;  $p < 0,01$ ).

Der Vergleich der Reaktionszeiten zwischen den Messzeitpunkten ergab in der randomisierten Bedingung einen Trend zu signifikant schnelleren Reaktionszeiten zum Zeitpunkt T4 ( $468,2 \pm 63,14$  ms) im Vergleich zu T2 ( $449,62 \pm 46,99$  ms); ( $T(17) = 1,9$ ;  $p = 0,07$ ). In der sequentiellen Bedingung zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $T(17) = -1,28$ ;  $p = 0,22$ ; Abbildung 10).

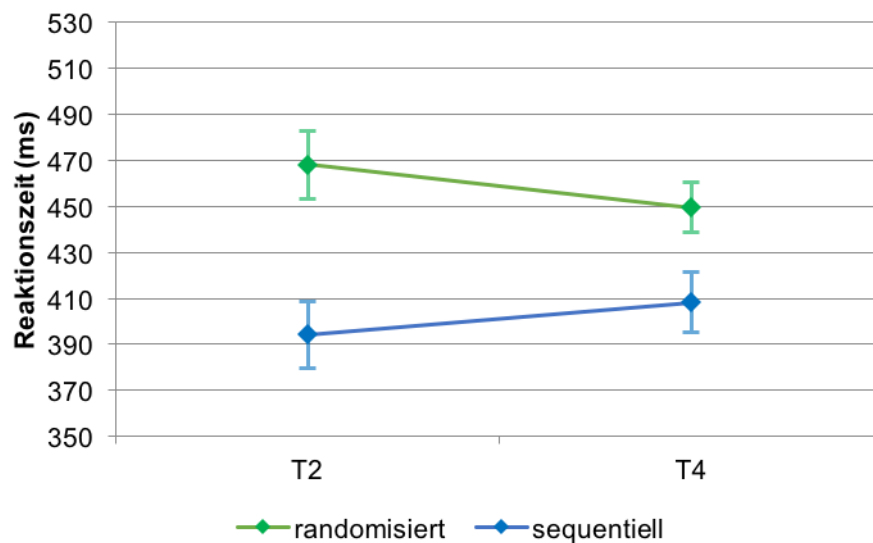


Abbildung 10: Vergleich der Reaktionszeiten zu den Zeitpunkten T2 und T4 gemittelt über die anodale tDCS und die Scheinstimulation. Dargestellt sind die Mittelwerte. Die Fehlerbalken präsentieren den Standardfehler des Mittelwerts.

Die *tDCS* x *Bedingung* Interaktion ließ sich auf signifikant schnellere Reaktionszeiten in der sequentiellen Bedingung unter der Scheinstimulation ( $384,25 \pm 58,61$  ms) im Vergleich zur anodalen Stimulation ( $418,14 \pm 62,16$  ms) zurückführen ( $T(17) = 2,63$ ;  $p = 0,02$ ). Diese waren jedoch unabhängig vom Messzeitpunkt. In der randomisierten Bedingung ergab sich kein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit von der Stimulation ( $T(17) = -1,13$ ;  $p = 0,27$ ).

Der Vergleich zwischen der randomisierten und der sequentiellen Bedingung in Abhängigkeit von der tDCS-Bedingung ergab einen signifikanten Unterschied bei der anodalen Stimulation ( $T(17) = 2,91$ ;  $p = 0,01$ ). Hierbei waren die

Reaktionszeiten in der sequentiellen Bedingung signifikant schneller ( $418,41 \pm 62,16$  ms) als die der randomisierten Bedingung ( $452,6 \pm 46,12$  ms). Ein vergleichbares Muster zeigte sich bei der Scheinstimulation: Die Reaktionszeiten in der sequentiellen Bedingung ( $484,25 \pm 58,61$  ms) waren im Vergleich zur randomisierten Bedingung ( $465,21 \pm 65,76$  ms) signifikant schneller ( $T(17) = 5,65$ ;  $p < 0,01$ ; Abbildung 11).

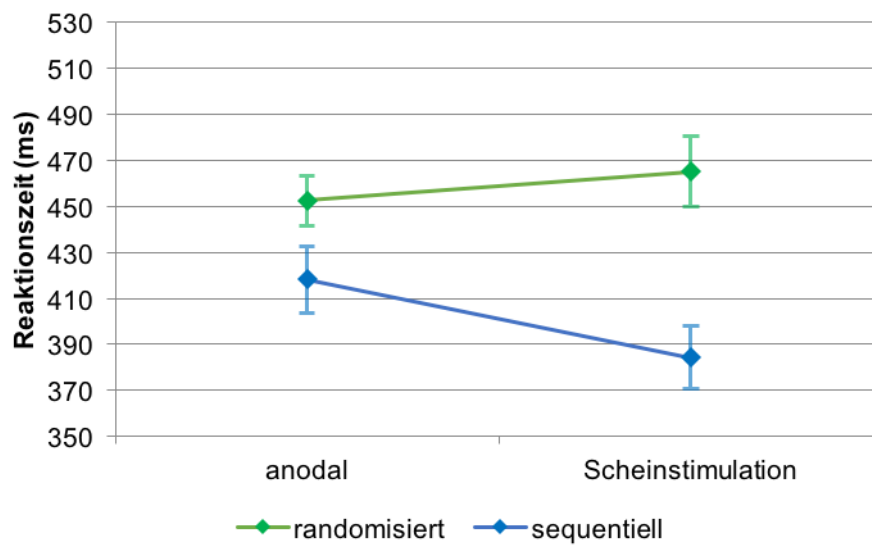


Abbildung 11: Vergleich der Reaktionszeiten der Scheinstimulation und der anodalen Stimulation gemittelt über die Zeitpunkte T2 und T4. Dargestellt sind die Mittelwerte. Die Fehlerbalken präsentieren den Standardfehler des Mittelwerts.

### 3.4 Effekt der tDCS auf die späte Interferenzneigung

Die Analyse der Daten im Hinblick auf einen Effekt der tDCS auf die späte Interferenzneigung zeigte einen signifikanten Haupteffekt des Faktors *Bedingung* ( $F(1,17) = 34,23$ ;  $p < 0,01$ ), aber nicht der Faktoren *tDCS* ( $F(1,17) = 0,14$ ;  $p = 0,71$ ) und *Messzeitpunkt* ( $F(1,17) = 0,01$ ;  $p = 0,91$ ). Während die *tDCS* x *Messzeitpunkt* Interaktion ( $F(1,17) = 0,32$ ;  $p = 0,59$ ) keine Signifikanz zeigte, war die *Messzeitpunkt* x *Bedingung* Interaktion signifikant ( $F(1,17) = 10,56$ ;  $p = 0,01$ ). Die *tDCS* x *Bedingung* Interaktion ( $F(1,17) = 3,46$ ;  $p = 0,08$ ) zeigte einen Trend zur Signifikanz. Es zeigte sich keine signifikante Dreifachinteraktion dieser Faktoren ( $F(1,17) = 2,5$ ;  $p = 0,13$ ).

Zur Erklärung der signifikanten *Messzeitpunkt* x *Bedingung* Interaktion wurden t-Tests für verbundene Stichproben berechnet. Zum Zeitpunkt T2 zeigten sich signifikant schnellere Reaktionszeiten in der sequentiellen ( $394,27 \pm 61,42$  ms) im Vergleich zur randomisierten Bedingung ( $468,2 \pm 63,14$  ms;  $T(17) = 5,29$ ;  $p < 0,01$ ). Ein vergleichbares Muster zeigte sich zum Zeitpunkt T4/T5. Erneut waren die Reaktionszeiten in der sequentiellen Bedingung signifikant schneller ( $414,85 \pm 43,15$  ms) als die in der randomisierten Bedingung ( $449,61 \pm 46,99$  ms;  $T(17) = 4,93$ ;  $p < 0,01$ ). Der Vergleich der Reaktionszeiten zu den Zeitpunkten T2 und T4/T5 ergab sowohl in der sequentiellen ( $T(17) = -1,9$ ;  $p = 0,08$ ) als auch in der randomisierten Bedingung einen Trend zur Signifikanz ( $T(17) = 1,9$ ;  $p = 0,07$ ; Abbildung 12). Hierbei waren die Reaktionszeiten zu den Zeitpunkten T4/5 in der randomisierten Bedingung schneller und in der sequentiellen Bedingung langsamer.

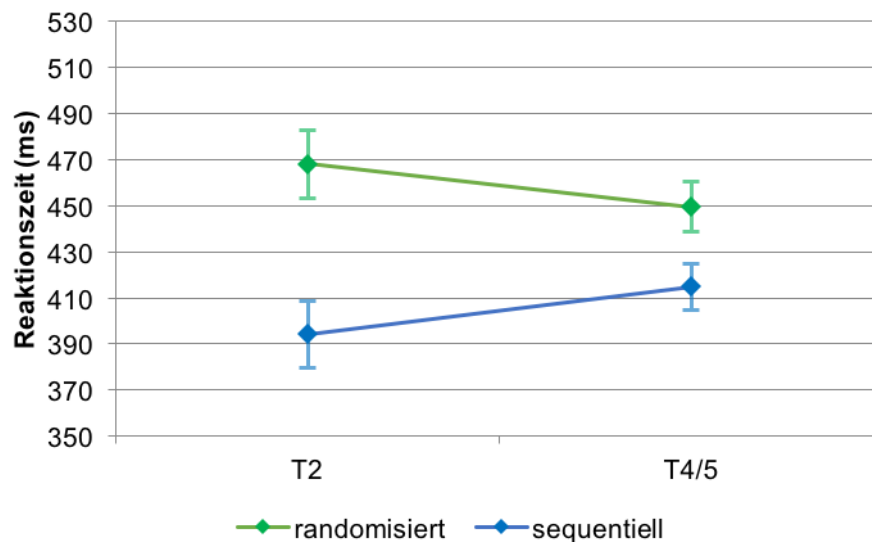


Abbildung 12: Vergleich der Reaktionszeiten zu den Zeitpunkten T2 und T5 (Sequenz) beziehungsweise T4 (randomisiert) gemittelt über die anodale tDCS und die Scheinstimulation. Dargestellt sind die Mittelwerte. Die Fehlerbalken präsentieren den Standardfehler des Mittelwerts.

In Abbildung 13 sind die Reaktionszeiten im Verlauf über die verschiedenen Messzeitpunkte noch einmal zusammenfassend für die sequentielle und in Abbildung 14 für die randomisierte Bedingung dargestellt.

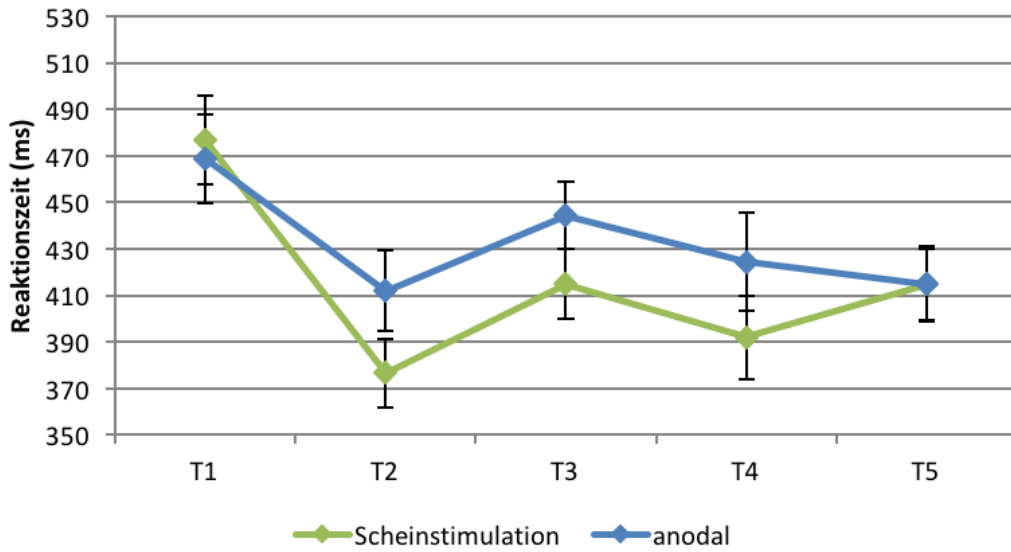


Abbildung 13: Verlauf der Reaktionszeiten über die Messzeitpunkte T1 bis T5 in der sequentiellen Bedingung. Gezeigt sind die Mittelwerte. Die Fehlerbalken präsentieren den Standardfehler des Mittelwerts.

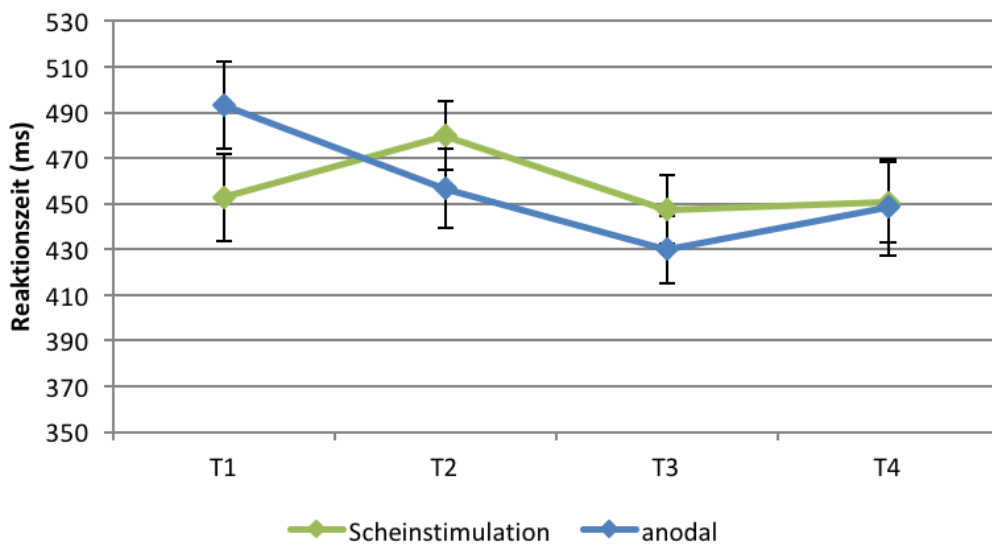


Abbildung 14: Verlauf der Reaktionszeiten über die Messzeitpunkte T1 bis T4 in der randomisierten Bedingung. Gezeigt sind die Mittelwerte. Die Fehlerbalken präsentieren den Standardfehler des Mittelwerts.

### 3.5 Auswertung des Stimulationsfragebogens

Die Auswertung des Fragebogens zeigte, dass die Probanden/innen in 44,4 % aller Messungen die aktive Stimulation (anodal und kathodal) richtig als solche

erkannt haben. Die Sicherheit dieser Entscheidung lag bei durchschnittlich 4. Die Scheinstimulation wurde in 61,1 % der Fälle richtig erkannt. Die mittlere Sicherheit der Entscheidung lag bei 5. Die Teilnehmer/innen, die die aktive tDCS richtig als solche erkannt haben, hatten in 22,2 % der Fälle die anodale Stimulation und in 16,6 % der Fälle die kathodale Stimulation richtig erkannt.

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Relevanz des linken PPC für die Akquisition und die Konsolidierung einer motorischen Sequenz untersucht. Im Vordergrund stand die Frage, ob der linke PPC eine unterschiedliche Bedeutung für diese beiden Prozesse haben könnte. Mithilfe der SRTT wurde motorisches Sequenzlernen induziert. Das Ausmaß des Lernens wurde dabei über die Abnahme der Reaktionszeiten quantifiziert. Als Maß für die Konsolidierung der erlernten Sequenzen wurde die frühe und späte Interferenzanfälligkeit sowie das *Offline-Improvement* nach einer halbstündigen Pause ermittelt. Als Kontrollbedingung dienten randomisierte Abfolgen.

Mithilfe der tDCS wurde die Exzitabilität des linken PPC während der Akquisition moduliert. Die Probanden/innen erhielten an drei Messterminen eine anodale, eine kathodale tDCS und eine Scheinstimulation. Da sich vor Beginn der kathodalen Stimulation die Reaktionszeiten in der randomisierten und sequentiellen Bedingung aus unklaren Gründen signifikant voneinander unterschieden, wurde diese Bedingung nicht für die weitere Analyse berücksichtigt.

Untersucht wurde die Hypothese, dass sich, sofern der linke PPC tatsächlich relevant für motorisches Sequenzlernen ist, dies in einer Veränderung der Reaktionszeiten unter der anodalen tDCS im Vergleich zur Scheinstimulation zeigen sollte. Genauer wurde erwartet, dass die anodale tDCS motorisches Lernen fördert. Sollte der PPC unterschiedlich in die Akquisition und die Konsolidierung involviert sein, sollten sich differenzielle Effekte auf die unterschiedlichen Phasen des Sequenzlernens zeigen.



Die Daten der vorliegenden Arbeit weisen darauf hin, dass der PPC eine funktionale Bedeutung für die Akquisition, aber nicht für die frühe, schlafunabhängige Konsolidierung hat. Interessanterweise zeigte sich bei der Akquisition unter anodaler Stimulation – entgegen der Ausgangshypothese – eine Verlangsamung der Reaktionszeiten im Vergleich zur Scheinstimulation zum Zeitpunkt T2 als Ausdruck einer Inhibition des motorischen Lernens. Nach dem Ende der Akquisition konnte keine weitere Modulation der Reaktionszeiten in Abhängigkeit von der Polarität der tDCS festgestellt werden. Es zeigten sich weder signifikante Effekte der tDCS auf die Interferenzneigung noch auf das *Offline-Improvement*.

#### 4.1 Effekt der tDCS auf die Akquisition

Die Akquisition wurde mithilfe der SRTT in drei Lernblöcken induziert. Am Ende dieses Trainings zum Zeitpunkt T2 zeigte sich in der sequentiellen Bedingung sowohl unter der anodalen tDCS als auch unter Scheinstimulation eine signifikante Abnahme der Reaktionszeiten als Ausdruck des motorischen Sequenzlernens. Die Reaktionszeiten waren dabei unter der anodalen tDCS im Vergleich zur Scheinstimulation jedoch signifikant langsamer.

In der randomisierten Kontrollbedingung war dagegen in keiner der beiden Stimulationsbedingungen eine signifikante Veränderung der Reaktionszeiten zum Zeitpunkt T2 zu verzeichnen. Diese Daten weisen darauf hin, dass – wie erwartet – nur in der sequentiellen Bedingung Sequenzlernen erfolgte und diese Abnahme der Reaktionszeiten nicht auf eine Gewöhnung an die Aufgabe oder auf eine unspezifische Reaktionszeitbeschleunigung durch die tDCS zurückzuführen war. Die gewählte Aufgabe war somit zur Induktion von motorischem Sequenzlernen geeignet.

Da die Reaktionszeiten der Probanden/innen in der sequentiellen Bedingung durch die anodale tDCS moduliert werden konnten, unterstützen die vorliegenden Daten prinzipiell die Annahme einer Beteiligung des PPC an der Akquisition einer motorischen Sequenz. Diese Beobachtung steht im Einklang mit Ergebnissen bildgebender Verfahren, die einen Anstieg der Aktivität im

PPC in der Akquisitionsphase motorischer Sequenzen zeigen (Gordon et al., 1998; Jenkins et al., 1994).

Vorausgehende Arbeiten weisen darauf hin, dass der PPC – unabhängig vom motorischen Sequenzlernen – relevant für die visuo-motorische Kontrolle ist (Andersen and Buneo, 2002; Pisella et al., 2000). Die Verlangsamung der Reaktionszeiten könnte somit auch durch eine Beeinträchtigung dieser Funktionen erklärt werden. Dieser Annahme widersprechen jedoch die Ergebnisse aus der randomisierten Bedingung, bei der kein signifikanter Effekt der Stimulation zu beobachten war. Wenn der PPC lediglich in seiner Funktion für die Bewegungssteuerung gestört worden wäre, hätte sich der negative Einfluss der anodalen tDCS auch in dieser Bedingung zeigen müssen. Da spezifisch die Reaktionszeiten in der sequentiellen Bedingung durch die anodale tDCS moduliert worden sind, unterstützen die vorliegenden Daten die Annahme, dass der PPC weniger relevant für die basale motorische Steuerung ist, sondern vielmehr höhere motor-kognitive Funktionen zu haben scheint.

Es ist bekannt, dass die neuronale Exzitabilität durch anodale tDCS erhöht werden kann (Nitsche und Paulus, 2000; Nitsche et al., 2008). In vorausgehenden Studien konnte durch deren Applikation über dem M1 ein faszilitierender Effekt auf die Akquisition motorischer Sequenzen mithilfe der SRTT gezeigt werden (Nitsche et al., 2003a; Reis et al., 2009a; Stagg et al., 2011). Andere Studien weisen darauf hin, dass verbale, insbesondere episodische Gedächtnisinhalte unter anodaler Stimulation des PFC und des parietalen Cortex besser erlernt und erinnert werden können (Jacobson et al., 2012; Javadi et al., 2012; Nitsche, 2012). Aus diesem Grund wurde auch für den PPC vermutet, dass eine gesteigerte Erregbarkeit mit einer optimierten Leistung während der Akquisition einhergehen könnte.

Entgegen dieser Hypothese zeigte sich jedoch in der vorliegenden Arbeit unter anodaler Stimulation ein geringeres Maß des Lernens. Eine vorausgehende Arbeit weist darauf hin, dass die tDCS neben lokalen Effekten auf den PPC auch eine Modulation der Exzitabilität anderer, funktional verbundener Areale hervorrufen kann (Rivera-Urbina et al., 2015). Es stellt sich somit die Frage, ob

der beobachtete Effekt auf die Akquisition auf lokale oder auf Netzwerkeffekte der tDCS zurückzuführen ist.

#### 4.1.1 Lokale Effekte der tDCS

Unter der Annahme, dass die Stimulation des PPC tatsächlich die Akquisition unmittelbar beeinflusst hat, legt das vorliegende Ergebnis die Hypothese nahe, dass inhibitorische Neurone im PPC stimuliert worden sind. Deren Exzitabilität würde durch die anodale tDCS in diesem Fall weiter gesteigert werden. Die daraus resultierende, verstärkte Hemmung könnte die Akquisition beeinträchtigt haben. Als Beispiel für eine modulierende Wirkung durch hemmende Neurone können die Purkinje-Zellen des Cerebellums dienen. An deren Rezeptoren vermittelt der Neurotransmitter GABA seine inhibitorische Wirkung (Takayama, 2005). Afferente, exzitatorische Signale an die Kleinhirnkerne werden somit „inhibitorisch moduliert[...]“ (Trepel, 2015). Weiterhin zeigte eine Studie von Amadi und Mitarbeitern (2015) einen Zusammenhang zwischen der Aktivität von GABA-A-Rezeptoren und anodaler tDCS. Bei Applikation der tDCS über dem M1 vor einer motorischen Aufgabe konnte eine zunehmende GABA-A-Rezeptoraktivität beobachtet werden, die mit vermindertem Lernzuwachs einherging (Amadi et al., 2015). Auch der PPC könnte über einen solchen, von hemmenden Interneuronen oder GABA-Rezeptoren vermittelten, modulierenden Einfluss in die Akquisition eingreifen.

Eine alternative Erklärung könnte darin bestehen, dass der PPC im Laufe der Akquisition eine Effizienzsteigerung erfährt. Für den M1 (Muellbacher et al., 2001) oder in einer Elektroenzephalographie (EEG) - Studie für den gesamten Cortex (Del Percio et al., 2010) wurde eine Verringerung des Aktivitätsniveaus mit einer Steigerung der Effizienz in Verbindung gebracht. Auch beim PPC könnte ein effizientes Arbeiten nur bis zu einer gewissen Schwelle neuronaler Erregbarkeit möglich sein. Eine darüber hinausgehende Erhöhung der Exzitabilität durch die anodale tDCS könnte der Effizienzsteigerung entgegenwirken und als Konsequenz zu einer Inhibition der Akquisition führen. Allerdings ist zu betonen, dass diese Interpretation rein spekulativ ist und bislang nicht durch experimentelle Daten gestützt werden kann.

#### 4.1.2 Netzwerkeffekte der tDCS

Der PPC besitzt funktionelle Verbindungen zu verschiedenen Hirnarealen wie dem M1, dem SMA und dem PFC, die auch in die Akquisition motorischer Sequenzen involviert sind (Cavada and Goldman-Rakic, 1989; Jones et al., 1978; Nitsche et al., 2003a; Rawley und Constantinidis, 2009; Selemon und Goldman-Rakic, 1988; Strick und Kim, 1978). Diese Verbindungen könnten die Voraussetzung für die diskutierte Funktion des PPC als Schaltstelle zwischen motorischen und sensorischen Arealen darstellen (Andersen et al., 1997; Rawley und Constantinidis, 2009). Es stellt sich die Frage, ob Veränderungen der Exzitabilität in diesen Arealen die Beeinträchtigung der Akquisition erklären könnten.

Eine Arbeit von Rivera-Urbina (2015) zeigt, dass die anodale tDCS über dem PPC während der Durchführung einer motorischen Aufgabe einen Anstieg der Exzitabilität des M1 hervorruft (Rivera-Urbina et al., 2015). Diese Beobachtung unterstützt zum einen die Annahme, dass die beobachteten Effekte nicht notwendigerweise auf eine Veränderung der PPC-Exzitabilität zurückzuführen sind. Sollten diese aber allein auf eine Modulation der M1-Exzitabilität zurückgeführt werden können, müsste man eine Fazilitierung der Akquisition erwarten (Hashemirad et al., 2016; Kang et al., 2016; Nitsche et al., 2003a; Tecchio et al., 2010).

Daher scheint diese Interpretation der Daten eher unwahrscheinlich. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass in der Studie von Rivera-Urbina und Mitarbeitern kein Verhaltensmaß, wie etwa eine Reaktionszeit, ermittelt worden ist. Zudem wurde nicht der Effekt auf einen motorischen Lernvorgang untersucht. Daher erscheint eine direkte Vergleichbarkeit dieser und der vorliegenden Arbeit nur eingeschränkt möglich. Unter der Annahme, dass die anodale tDCS über dem PPC die Exzitabilität in diesem Areal – unabhängig vom untersuchten Aufgabentyp – erhöht, würde man dennoch erwarten, dass es zu einer Fazilitierung der Akquisition kommen sollte, wenn die Effekte allein auf eine Veränderung der M1-Exzitabilität zurückgeführt werden könnten.

Netzwerkeffekte der tDCS über dem PPC auf weitere Areale wurden bislang nicht untersucht. Dies lässt die Möglichkeit offen, dass diese Areale bei der Akquisition in anderer Weise von der tDCS über dem PPC beeinflusst werden könnten. Für die erfolgreiche Akquisition könnte zudem ein komplexes Gleichgewicht zwischen Aktivierung und Hemmung der Areale im neuronalen Netzwerk, in das der PPC eingebunden ist, notwendig sein. Netzwerkeffekte der tDCS könnten dieses Gleichgewicht stören, indem die Exzitabilität in weiteren Arealen gesteigert wird. Die Beeinträchtigung der Akquisition unter anodaler tDCS könnte durch eine solche, dysregulierte Interaktion des PPC mit efferent nachgeschalteten Hirnarealen bedingt sein.

Eine alternative Überlegung wäre, dass ein über das physiologische Maß erregbarer PPC mit anderen beteiligten Hirnregionen wie dem PFC und dem PMC um notwendige Ressourcen konkurrieren könnte (Grafton et al., 1994; Shadmehr und Holcomb, 1997; Sosnik et al., 2014). Hinweise auf eine solche Konkurrenz zwischen Hirnarealen um Verarbeitungs-Ressourcen liefert eine vorausgehende Studie von Rémy und Kollegen (2010). Bei der parallelen Ausführung einer motorischen und einer visuellen Aufgabe zeigte sich im Gegensatz zur jeweiligen, alleinigen Ausführung eine Aktivitätsverminderung in frontalen und parietalen Hirnregionen. Die Autoren sahen die Ursache für dieses Ergebnis darin, dass für verschiedene Aufgaben zuständige zentrale Netzwerke dieselben Areale beanspruchen und es so zu einem Verlust der Arbeitsleistung in diesen Arealen kommt (Rémy et al., 2010). Diese Überlegung deckt sich mit der *Single-Channel*-Theorie. Sie besagt, dass das Gehirn eine limitierte Kapazität im Bezug auf die Arbeitsgeschwindigkeit hat (Welford, 1959, 1967). Durch die Erhöhung der Exzitabilität durch die tDCS und der damit einhergehenden höheren Aktivität, welche sich beispielsweise in einer gesteigerten Perfusion zeigt (Merzagora et al., 2010), könnte der PPC einen größeren Anteil dieser Kapazität in Anspruch genommen haben. Den anderen beteiligten Arealen könnte als Folge eine verminderte Leistung verbleiben. Allerdings ist auch bei diesen Überlegungen darauf hinzuweisen, dass diese rein spekulativ sind.

Ob die beobachteten Daten auf lokale oder auf Netzwerkeffekte der tDCS zurückzuführen sind, lässt sich aufgrund des aktuellen Forschungsstandes nur schwer sagen. Die Vermutung eines lokalen Effektes der tDCS auf hemmende Neurone im PPC erscheint für sich genommen plausibler, da sie am besten mit den bekannten Effekten der tDCS auf andere Hirnareale in Einklang zu bringen ist (Nitsche, 2012; Nitsche et al., 2003a; Reis et al., 2009b; Zimerman et al., 2012). Zudem liefert sie die einfachste Erklärung für den beobachteten Effekt.

Zusammenfassend liefern die vorliegenden Ergebnisse Evidenz für eine funktionale Relevanz des PPC für die Akquisition einer motorischen Sequenz. Allerdings bleiben Erklärungen für die Beobachtung der Inhibition des Lernens durch die anodale tDCS spekulativ. Die Klärung der Frage nach den zugrundeliegenden, neurophysiologischen Vorgängen muss Gegenstand zukünftiger Studien sein.

#### 4.2 Effekt der tDCS auf die Konsolidierung

Die vorliegenden Daten liefern keinen Anhalt für eine Beteiligung des PPC an der Konsolidierung. Es wurden keine signifikanten Effekte der tDCS auf die frühe und späte Interferenz und das *Offline-Improvement* beobachtet. Unmittelbar im Anschluss an die Akquisition (T2) wurde eine randomisierte Abfolge als interferierende Bedingung präsentiert (T3). Dadurch ließ sich die frühe Interferenzneigung der Probanden/innen bei den nachfolgenden sequentiellen Abfolgen ermitteln. Die Analyse der vorliegenden Daten zeigte zum Zeitpunkt T3 in beiden Stimulationsbedingungen eine Verlangsamung der Reaktionszeiten in der sequentiellen Bedingung, die sich – anders als zum Zeitpunkt T2 – nicht mehr signifikant von denen der randomisierten Bedingung unterschieden. Diese Daten deuten darauf hin, dass die gelernte Sequenz noch nicht konsolidiert war und durch eine interferierende Abfolge gestört werden konnte. Nach der Pause von 30 Minuten (T4/T5) zeigten sich erneut signifikant schnellere Reaktionszeiten in der sequentiellen im Vergleich zur randomisierten Bedingung, was als Anhalt auf eine verminderte Interferenzneigung und somit als Hinweis auf eine schlafunabhängige Konsolidierung interpretiert werden

kann. Allerdings wurde weder die Interferenzneigung unmittelbar nach dem Erlernen noch die nach der Pause durch die tDCS moduliert.

Ebenso war nach der halbstündigen Pause keine Abnahme der Reaktionszeiten im Sinne eines *Offline-Improvements* zu verzeichnen. Zusammenfassend liefern die Daten der vorliegenden Studie keinen Hinweis darauf, dass der PPC in die frühe Konsolidierung in einem Zeitfenster von 30 Minuten nach dem Ende der Akquisition involviert ist. Über die Effekte der tDCS auf die spätere und die schlafabhängige Konsolidierung kann die Studie keine Aussage treffen. Einige Arbeiten berichten erst nach einigen Stunden nach der Akquisition von einem Aktivitätsanstieg im PPC (Doyon und Benali, 2005; Shadmehr und Holcomb, 1997). Daher könnte der Zeitpunkt zur Untersuchung der Konsolidierung zu früh nach dem Training der SRTT gewählt worden sein. Eine Aussage zur Beteiligung des PPC an der Konsolidierung einer Bewegungssequenz ist somit auf der Basis der vorliegenden Daten nur eingeschränkt möglich.

#### 4.3 Interpretation der Ergebnisse des Stimulationsfragebogens

Nur 3 der 18 Versuchspersonen haben erkannt, dass eine Sequenz präsentiert worden ist. In der Studie konnte demzufolge das implizite, motorische Lernen untersucht werden. Die Auswertung des Stimulationsfragebogens zeigte, dass die Scheinstimulation von 61,1 % der Teilnehmer/innen richtig erkannt worden ist. Die mittlere Entscheidungssicherheit lag bei 5. Die Verum-Stimulationen wurden deutlich seltener korrekt erkannt: Die anodale Stimulation wurde von 22,2 %, die kathodale Stimulation von 16,6 % der Teilnehmer/innen richtig erkannt.

Diese Daten deuten darauf hin, dass die Verblindung der Scheinstimulationsbedingung unzureichend war. Da das korrekte Erkennen der Verum-Stimulation unterhalb des Zufalls-Niveaus lag, sollte die nicht ideale Verblindung der Scheinstimulation die beobachteten Effekte der tDCS auf die Akquisitionsleistung nicht erklären können. Allerdings kann ein solcher Effekt nicht komplett ausgeschlossen werden.

#### 4.4 Limitationen und Ausblick

Die vorliegenden Daten liefern Hinweise auf eine kausale Beteiligung des PPC bei der Akquisition einer motorischen Sequenz. Es sind jedoch einige Limitationen zu nennen.

Eine zentrale Limitation der vorliegenden Arbeit ist das Fehlen jeglicher neurophysiologischer Maße. Über die den Verhaltenseffekten zugrundeliegenden Prozesse kann daher nur spekuliert werden. In zukünftigen Studien sollten Methoden wie die EEG oder die fMRT eingesetzt werden.

Eine weitere Limitation besteht in der fehlenden Berücksichtigung der Daten der kathodalen tDCS. Diese Daten wurden nicht für die Auswertung berücksichtigt, da sich die Reaktionszeiten in der randomisierten und sequentiellen Bedingung bereits in der *Baseline*-Bedingung aus unklaren Gründen signifikant voneinander unterschieden. Dieses Vorgehen erschwert allerdings die Interpretation der Effekte der tDCS auf die Konsolidierung. Die Erhöhung der PPC-Exzitabilität mithilfe der anodalen tDCS hatte keine signifikanten Effekte auf die Reaktionszeiten im Anschluss an die Akquisition. Dieses Ergebnis wurde als Hinweis darauf interpretiert, dass der PPC nicht an der frühen Konsolidierung beteiligt ist. Allerdings kann hierbei nicht ausgeschlossen werden, dass eine Reduktion der Exzitabilität durchaus Effekte auf die Konsolidierung haben könnte: Nitsche und Mitarbeiter (2005) zeigten, dass die synaptische Antwort des M1 durch die kathodale, nicht aber durch die anodale tDCS modifiziert werden konnte (Nitsche et al., 2005). Die Autoren argumentierten, dass der M1 bereits ein so hohes Ruhepotential zeigt, dass eine weitere Erhöhung der Exzitabilität durch die anodale tDCS nicht möglich ist – die Autoren sprechen von einem Deckeneffekt. Eine Verminderung der Erregbarkeit durch die kathodale tDCS ist jedoch möglich (Nitsche et al., 2005). Denkbar wäre, dass die Exzitabilität der PPC-Neurone in der Konsolidierungsphase ebenfalls nicht weiter gesteigert werden konnte und somit als Folge eines Deckeneffekts keine Effekte auf die Reaktionszeiten beobachtet werden konnten. Um die Bedeutung des PPC für die Konsolidierung genauer beurteilen zu können, ist daher die Verwendung der kathodalen tDCS unerlässlich.



Die Länge des Pausenintervalls von nur 30 Minuten stellt eine weitere Limitation der vorliegenden Arbeit dar. Der PPC könnte erst für die spätere Phase der Konsolidierung relevant sein, welche in der vorliegenden Studie nicht untersucht wurde. Die Effekte der tDCS nach mehreren Stunden oder sogar mehreren Tagen wurden nicht beobachtet. Obwohl innerhalb dieses relativ kurzen Intervalls ein Leistungszuwachs im Sinne des *Offline-Improvements* beobachtet worden ist (Halsband und Lange, 2006), wurde ein Aktivitätsanstieg im PPC erst nach mehreren Stunden beobachtet (Doyon und Benali, 2005; Shadmehr und Holcomb, 1997). Denkbar wäre, dass eine längere Pause nötig ist, um mithilfe einer PPC-Stimulation Effekte auf die Konsolidierung hervorzurufen. Diese Überlegung steht im Einklang mit Arbeiten, die zeigen, dass die Konsolidierung erst nach einigen Stunden messbar ist (Brashers-Krug et al., 1996; Shadmehr und Holcomb, 1997). Allerdings ist zu betonen, dass andere Quellen Hinweise auf einen früheren Beginn der Konsolidierung bereits zehn Minuten nach dem Ende der Akquisition gefunden haben (Halsband und Lange, 2006; Walker et al., 2003). Daher wäre es sinnvoll, das Pausenintervall systematisch zu variieren und die entsprechenden Effekte der tDCS genauer zu untersuchen.

Die vorliegenden Ergebnisse liefern ebenfalls keinen Hinweis auf die Relevanz des PPC für das *Offline-Improvement*. Allerdings ist zu betonen, dass diese Form der Konsolidierung mit schlafabhängigen neuroplastischen Prozessen in Verbindung gebracht worden ist (Fischer et al., 2005; Walker et al., 2002). Andere Studien distanzieren sich jedoch von einer Notwendigkeit von Schlaf für das *Offline-Improvement* (Nemeth, 2010). Das vorliegende Ergebnis erlaubt daher keine definitive Aussage über einen potenziellen Beitrag des PPC zur Konsolidierung einer neu erlernten Bewegungssequenz. Zur Beleuchtung dieses Sachverhalts sollte der Effekt der tDCS über dem PPC am Folgetag mittels einer erneuten Ausführung der SRTT untersucht werden.

Von Interesse ist auch eine alternative Wahl des Applikationszeitpunktes der tDCS. Eine vorausgehende TMS-Studie (Silvanto et al., 2008) zeigte, dass die neuronale Aktivität zum Zeitpunkt der Stimulation deren Effekte maßgeblich beeinflusst. Im Einklang mit diesen Daten wurden unterschiedliche Effekte in

Abhängigkeit vom Zeitpunkt der tDCS-Applikation über dem linken PMC auf motorisches Sequenzlernen beobachtet (Focke et al., 2017). In dieser Studie zeigte sich kein Effekt der tDCS auf die Konsolidierung einer motorischen Sequenz, wenn diese *während* des Lernens appliziert wurde. Die Applikation der kathodalen tDCS *vor* dem Lernen ging jedoch mit einer verbesserten Konsolidierung einher (Focke et al., 2017). Denkbar wäre, dass die Effekte der tDCS auf die Exzitabilität durch die aufgabenbezogene Aktivierungsänderung nivelliert werden. Denkbar wäre, dass auch die Effekte der PPC-tDCS von dem Aktivitätsniveau des PPC abhängen. Die systematische Variation des Stimulationszeitpunktes (vor vs. während vs. nach dem Lernen) und die Untersuchung der Effekte auf die Konsolidierung wären somit eine sinnvolle Fortführung der vorliegenden Arbeit. Zudem sollte die Aktivität des zu stimulierenden Hirnareals vor und nach dem Lernvorgang z.B. mithilfe der EEG oder der fMRT untersucht werden.

Ein weiterer Kritikpunkt an der vorliegenden Arbeit könnte den relativ geringen Schwierigkeitsgrad der motorischen Aufgabe betreffen. Da sich in der Akquisition jedoch nur in der sequentiellen Bedingung ein Lernerfolg zeigte, scheint die Abnahme der Reaktionszeiten nicht zufällig entstanden zu sein. Daher erscheint das verwendete Paradigma prinzipiell geeignet zu sein, motorisches Lernen zu induzieren.

Auch der Umfang der Stichprobe von 18 Probanden/innen ist zu diskutieren. Diese Anzahl erwies sich jedoch bereits in vorhergehenden Studien als sinnvoll (Focke et al., 2017; Nitsche et al., 2003a, 2005). Während in den beiden Arbeiten von Nitsche und Mitarbeitern (2003a, 2005) Effekte auf die Akquisition untersucht worden sind, zeigt die Arbeit von Focke und Mitarbeitern (2017) signifikante Effekte auf die Konsolidierung – unterschiedliche Effektgrößen scheinen damit eher unwahrscheinlich.

#### 4.5 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit liefert Evidenz für die Annahme, dass der PPC kausal an der Akquisition, aber nicht an der frühen Konsolidierung einer motorischen

Sequenz beteiligt ist. Entgegen der Ausgangshypothese zeigte sich unter anodaler tDCS eine Beeinträchtigung der Akquisition, die sich in verlangsamten Reaktionszeiten allein in der sequentiellen Bedingung zeigte. Die Gründe für den hemmenden Effekt der anodalen tDCS können auf Basis der vorliegenden Daten nicht geklärt werden. Sie geben Anlass zu weiterer Forschung. Denkbar wäre aber, dass die tDCS über dem PPC die Aktivität inhibitorischer Interneurone anregt, die einen hemmenden Effekt auf die Akquisition haben könnten.

## 5 Literaturverzeichnis

- Adams, J.A. (1971). A closed-loop theory of motor learning. *J. Mot. Behav.* 3, 111–149.
- Amadi, U., Allman, C., Johansen-Berg, H., and Stagg, C.J. (2015). The Homeostatic Interaction Between Anodal Transcranial Direct Current Stimulation and Motor Learning in Humans is Related to GABAA Activity. *Brain Stimulat.* 8, 898–905.
- Andersen, R.A., and Buneo, C.A. (2002). Intentional maps in posterior parietal cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 25, 189–220.
- Andersen, R.A., Snyder, L.H., Bradley, D.C., and Xing, J. (1997). Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements. *Annu. Rev. Neurosci.* 20, 303–330.
- Blakemore, S.-J., and Sirigu, A. (2003). Action prediction in the cerebellum and in the parietal lobe. *Exp. Brain Res.* 153, 239–245.
- Blin, O., Simon, N., Jouve, E., Habib, M., Gayraud, D., Durand, A., Bruguerolle, B., and Pisano, P. (2001). Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of sedative and amnesic effects of lorazepam in healthy volunteers. *Clin. Neuropharmacol.* 24, 71–81.
- Boyd, L.A., and Lindsell, M.A. (2009). Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation to left dorsal premotor cortex enhances motor consolidation of new skills. *BMC Neurosci.* 10, 72.
- Brashers-Krug, T., Shadmehr, R., and Bizzi, E. (1996). Consolidation in human motor memory. *Nat. Lond.* 382, 252–255.
- Brodts, S., Pöhlchen, D., Flanagan, V.L., Glasauer, S., Gais, S., and Schönauer, M. (2016). Rapid and independent memory formation in the parietal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 113, 13251–13256.
- Cavada, C., and Goldman-Rakic, P.S. (1989). Posterior parietal cortex in rhesus monkey: II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J. Comp. Neurol.* 287, 422–445.
- Clower, D.M., West, R.A., Lynch, J.C., and Strick, P.L. (2001). The inferior parietal lobule is the target of output from the superior colliculus, hippocampus, and cerebellum. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 21, 6283–6291.
- Coben, R., and Evans, J.R. (2010). *Neurofeedback and Neuromodulation Techniques and Applications* (Academic Press).
- Del Percio, C., Infarinato, F., Iacoboni, M., Marzano, N., Soricelli, A., Aschieri, P., Eusebi, F., and Babiloni, C. (2010). Movement-related desynchronization of alpha rhythms is lower in athletes than non-athletes: a high-resolution EEG study. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 121, 482–491.
- Doyon, J., and Benali, H. (2005). Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr. Opin. Neurobiol.* 15, 161–167.

- Doyon, J., Penhune, V., and Ungerleider, L.G. (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia* 41, 252–262.
- Feld, G.B., and Born, J. (2017). Sculpting memory during sleep: concurrent consolidation and forgetting. *Curr. Opin. Neurobiol.* 44, 20–27.
- Ferrucci, R., Brunoni, A.R., Parazzini, M., Vergari, M., Rossi, E., Fumagalli, M., Mameli, F., Rosa, M., Giannicola, G., Zago, S., et al. (2013). Modulating human procedural learning by cerebellar transcranial direct current stimulation. *Cerebellum Lond. Engl.* 12, 485–492.
- Fischer, S., Nitschke, M.F., Melchert, U.H., Erdmann, C., and Born, J. (2005). Motor memory consolidation in sleep shapes more effective neuronal representations. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 25, 11248–11255.
- Flöel, A. (2014a). tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. *NeuroImage* 85, 934–947.
- Flöel, A. (2014b). tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases. *NeuroImage* 85 Pt 3, 934–947.
- Focke, J., Kemmet, S., Krause, V., Keitel, A., and 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 (2017): 87–93.
- Fridriksson, J., Richardson, J.D., Baker, J.M., and Rorden, C. (2011). Transcranial direct current stimulation improves naming reaction time in fluent aphasia: a double-blind, sham-controlled study. *Stroke J. Cereb. Circ.* 42, 819–821.
- Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H.M., Ji, Y., Cohen, L.G., and Lu, B. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron* 66, 198–204.
- Genzel, L., and Robertson, E.M. (2015). To Replay, Perchance to Consolidate. *PLoS Biol.* 13, e1002285.
- Gordon, A.M., Lee, J.H., Flament, D., Ugurbil, K., and Ebner, T.J. (1998). Functional magnetic resonance imaging of motor, sensory, and posterior parietal cortical areas during performance of sequential typing movements. *Exp. Brain Res.* 121, 153–166.
- Grafton, S.T., Woods, R.P., and Tyszka, M. (1994). Functional imaging of procedural motor learning: Relating cerebral blood flow with individual subject performance. *Hum. Brain Mapp.* 1, 221–234.
- Halsband, U., and Lange, R.K. (2006). Motor learning in man: A review of functional and clinical studies. *J. Physiol.-Paris* 99, 414–424.
- Hashemirad, F., Zoghi, M., Fitzgerald, P. B., & Jaberzadeh, S. (2016). The effect of anodal transcranial direct current stimulation on motor sequence learning in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis. *Brain and cognition*, 102, 1–12.

- Hirano, M., Kubota, S., Koizume, Y., Tanaka, S., and Funase, K. (2017). Different Effects of Implicit and Explicit Motor Sequence Learning on Latency of Motor Evoked Potential Evoked by Transcranial Magnetic Stimulation on the Primary Motor Cortex. *Front. Hum. Neurosci.* 10.
- Hoxha, E., Tempia, F., Lippiello, P., and Miniaci, M.C. (2016). Modulation, Plasticity and Pathophysiology of the Parallel Fiber-Purkinje Cell Synapse. *Front. Synaptic Neurosci.* 8.
- Hydén, H., and Lange, P.W. (1983). Modification of membrane-bound proteins of the hippocampus and entorhinal cortex by change in behavior in rats. *J. Neurosci. Res.* 9, 37–46.
- Jacobson, L., Goren, N., Lavidor, M., and Levy, D.A. (2012). Oppositional transcranial direct current stimulation (tDCS) of parietal substrates of attention during encoding modulates episodic memory. *Brain Res.* 1439, 66–72.
- Javadi, A.H., Cheng, P., and Walsh, V. (2012). Short duration transcranial direct current stimulation (tDCS) modulates verbal memory. *Brain Stimulat.* 5, 468–474.
- Jenkins, I.H., Brooks, D.J., Nixon, P.D., Frackowiak, R.S., and Passingham, R.E. (1994). Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J. Neurosci.* 14, 3775–3790.
- Jones, E.G., Coulter, J.D., and Hendry, S.H. (1978). Intracortical connectivity of architectonic fields in the somatic sensory, motor and parietal cortex of monkeys. *J. Comp. Neurol.* 181, 291–347.
- Kang, E.K., and Paik, N.-J. (2011). Effect of a tDCS electrode montage on implicit motor sequence learning in healthy subjects. *Exp. Transl. Stroke Med.* 3, 4.
- Kang, N., Summers, J.J., and Cauraugh, J.H. (2016). Transcranial direct current stimulation facilitates motor learning post-stroke: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 87, 345–355.
- Kantak, S.S., Mummidisetty, C.K., and 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, 2710–2715.
- Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezzard, P., Adams, M.M., Turner, R., and 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, 861–868.
- Kleim, J.A., Lussnig, E., Schwarz, E.R., Comery, T.A., and Greenough, W.T. (1996a). Synaptogenesis and Fos expression in the motor cortex of the adult rat after motor skill learning. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 16, 4529–4535.
- Kleim, J.A., Lussnig, E., Schwarz, E.R., Comery, T.A., and Greenough, W.T. (1996b). Synaptogenesis and Fos expression in the motor cortex of the adult rat after motor skill learning. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 16, 4529–4535.
- Krause, V., Schnitzler, A., and Pollok, B. (2010). Functional network interactions

- during sensorimotor synchronization in musicians and non-musicians. *NeuroImage* 52, 245–251.
- Luft, A.R., and Buitrago, M.M. (2005). Stages of motor skill learning. *Mol. Neurobiol.* 32, 205–216.
- Marinelli, L., Quartarone, A., Hallett, M., Frazzitta, G., & Ghilardi, M. F. (2017). The many facets of motor learning and their relevance for Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, 128(7), 1127-1141.
- Mazur, J.E. (2006). *Lernen und Verhalten*, S. 451 (Pearson).
- Merzagora, A.C., Foffani, G., Panyavin, I., Mordillo-Mateos, L., Aguilar, J., Onaral, B., and Oliviero, A. (2010). Prefrontal hemodynamic changes produced by anodal direct current stimulation. *NeuroImage* 49, 2304–2310.
- van Mier, H., Tempel, L.W., Perlmutter, J.S., Raichle, M.E., and Petersen, S.E. (1998). Changes in brain activity during motor learning measured with PET: effects of hand of performance and practice. *J. Neurophysiol.* 80, 2177–2199.
- Monte-Silva, K., Kuo, M.-F., Hessenthaler, S., Fresnoza, S., Liebetanz, D., Paulus, W., and Nitsche, M.A. (2013). Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimulat.* 6, 424–432.
- Muellbacher, W., Ziemann, U., Boroojerdi, B., Cohen, L., and Hallett, M. (2001). Role of the human motor cortex in rapid motor learning. *Exp. Brain Res.* 136, 431–438.
- Myskiw, J.C., and Izquierdo, I. (2012). Posterior parietal cortex and long-term memory: some data from laboratory animals. *Front. Integr. Neurosci.* 6.
- Nemeth, D., Janacsek, K., Londe, Z., Ullman, M. T., Howard, D. V., & Howard, J. H. (2010). Sleep has no critical role in implicit motor sequence learning in young and old adults. *Exp. brain res.*, 201(2), 351-358.
- Nissen, M.J., and Bullemer, P. (1989). On the development of procedural knowledge. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 15, 1047–1060.
- Nitsche, M.A. (2012). Neuromodulation des motorischen Lernens: tDCS-Effekte bei der seriellen Reaktionszeitaufgabe. *Klin. Neurophysiol.* 43, V109.
- Nitsche, M.A., and 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., Schauenburg, A., Lang, N., Liebetanz, D., Exner, C., Paulus, W., and Tergau, F. (2003a). Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human. *J. Cogn. Neurosci.* 15, 619–626.
- Nitsche, M.A., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Tergau, F., and Paulus, W. (2003b). Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 114, 2220–2222; author reply 2222–2223.
- Nitsche, M.A., Seeber, A., Frommann, K., Klein, C.C., Rochford, C., Nitsche,

- M.S., Fricke, K., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., et al. (2005). Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J. Physiol.* *568*, 291–303.
- Nitsche, M.A., Cohen, L.G., Wassermann, E.M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P.S., Fregni, F., et al. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulat.* *1*, 206–223.
- Nitsche, M.A., Jakoubkova, M., Thirugnanasambandam, N., Schmalzfuss, L., Hulleman, S., Sonka, K., Paulus, W., Trenkwalder, C., and Happe, S. (2010). Contribution of the Premotor Cortex to Consolidation of Motor Sequence Learning in Humans During Sleep. *J. Neurophysiol.* *104*, 2603–2614.
- Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* *9*, 97–113.
- Pascual-Leone, A., Grafman, J., and Hallett, M. (1994). Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science* *263*, 1287–1289.
- Paulus, W. (2014). Transkranielle Hirnstimulation: Möglichkeiten und Grenzen. *Neuroforum* *2* 202–211.
- Pisella, L., Gréa, H., Tilikete, C., Vighetto, A., Desmurget, M., Rode, G., Boisson, D., and Rossetti, Y. (2000). An “automatic pilot” for the hand in human posterior parietal cortex: toward reinterpreting optic ataxia. *Nat. Neurosci.* *3*, 729–736.
- Pollok, B., Gross, J., Kamp, D., and Schnitzler, A. (2008). Evidence for anticipatory motor control within a cerebello-diencephalic-parietal network. *J. Cogn. Neurosci.* *20*, 828–840.
- Rango, M., Cogiamanian, F., Marceglia, S., Barberis, B., Arighi, A., Biondetti, P., and 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. *Magn. Reson. Med.* *60*, 782–789.
- Rauch, S.L., Savage, C.R., Brown, H.D., Curran, T., Alpert, N.M., Kendrick, A., Fischman, A.J., and Kosslyn, S.M. (1995). A PET investigation of implicit and explicit sequence learning. *Hum. Brain Mapp.* *3*, 271–286.
- Rawley, J.B., and Constantinidis, C. (2009). Neural correlates of learning and working memory in the primate posterior parietal cortex. *Neurobiol. Learn. Mem.* *91*, 129–138.
- Reato, D., Salvador, R., Bikson, M., Opitz, A., Dmochowski, J., & Miranda, P. C. (2019). Principles of transcranial direct current stimulation (TDCS): introduction to the biophysics of TDCS. In *Practical Guide to Transcranial Direct Current Stimulation* (pp. 45-80). Springer, Cham.
- Reis, J., Schambra, H.M., Cohen, L.G., Buch, E.R., Fritsch, B., Zarahn, E., Celnik, P.A., and Krakauer, J.W. (2009a). Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *106*, 1590–1595.
- Reis, J., Schambra, H.M., Cohen, L.G., Buch, E.R., Fritsch, B., Zarahn, E.,



- Celnik, P.A., and Krakauer, J.W. (2009b). Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *106*, 1590–1595.
- Rémy, F., Wenderoth, N., Lipkens, K., and Swinnen, S.P. (2010). Dual-task interference during initial learning of a new motor task results from competition for the same brain areas. *Neuropsychologia* *48*, 2517–2527.
- Riout-Pedotti, M.S., Friedman, D., and Donoghue, J.P. (2000). Learning-induced LTP in neocortex. *Science* *290*, 533–536.
- Rivera-Urbina, G.N., Batsikadze, G., Molero-Chamizo, A., Paulus, W., Kuo, M.-F., and Nitsche, M.A. (2015). Parietal transcranial direct current stimulation modulates primary motor cortex excitability. *Eur. J. Neurosci.* *41*, 845–855.
- Robertson, E.M. (2007). The Serial Reaction Time Task: Implicit Motor Skill Learning? *J. Neurosci.* *27*, 10073–10075.
- Robertson, E.M., Pascual-Leone, A., and Press, D.Z. (2004). Awareness Modifies the Skill-Learning Benefits of Sleep. *Curr. Biol.* *14*, 208–212.
- Robertson, E.M., Press, D.Z., and Pascual-Leone, A. (2005). Off-line learning and the primary motor cortex. *J. Neurosci.* *25*, 6372–6378.
- Rushworth, M.F.S., Nixon, P.D., Wade, D.T., Renowden, S., and Passingham, R.E. (1998). The left hemisphere and the selection of learned actions. *Neuropsychologia* *36*, 11–24.
- Savic, B., and Meier, B. (2016). How Transcranial Direct Current Stimulation Can Modulate Implicit Motor Sequence Learning and Consolidation: A Brief Review. *Front. Hum. Neurosci.* *10*, 26.
- Selemon, L.D., and Goldman-Rakic, P.S. (1988). Common cortical and subcortical targets of the dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortices in the rhesus monkey: evidence for a distributed neural network subserving spatially guided behavior. *J. Neurosci.* *8*, 4049–4068.
- Shadmehr, R., and Holcomb, H.H. (1997). Neural correlates of motor memory consolidation. *Science* *277*, 821–825.
- Silvanto, J., Muggleton, N., and Walsh, V. (2008). State-dependency in brain stimulation studies of perception and cognition. *Trends Cogn. Sci.* *12*, 447–454.
- Sosnik, R., Flash, T., Sterkin, A., Hauptmann, B., and Karni, A. (2014). The activity in the contralateral primary motor cortex, dorsal premotor and supplementary motor area is modulated by performance gains. *Front. Hum. Neurosci.* *8*, 201.
- Stagg, C.J., Jayaram, G., Pastor, D., Kincses, Z.T., Matthews, P.M., and Johansen-Berg, H. (2011). Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation in explicit motor learning. *Neuropsychologia* *49*, 800–804.
- Strick, P.L., and Kim, C.C. (1978). Input to primate motor cortex from posterior parietal cortex (area 5). I. Demonstration by retrograde transport. *Brain Res.*

157, 325–330.

Takayama, C. (2005). Formation of GABAergic synapses in the cerebellum. *Cerebellum*. 4(3):171-7.

Tecchio, F., Zappasodi, F., Assenza, G., Tombini, M., Vollaro, S., Barbati, G., and Rossini, P.M. (2010). Anodal Transcranial Direct Current Stimulation Enhances Procedural Consolidation. *J. Neurophysiol.* 104, 1134–1140.

Trepel, M. (2015). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*, S.166, 170 (Elsevier, Urban&Fischer Verlag).

Uncapher, M., and Wagner, A.D. (2009). Posterior Parietal Cortex and Episodic Encoding: Insights from fMRI Subsequent Memory Effects and Dual Attention Theory. *Neurobiol. Learn. Mem.* 91, 139.

Ungerleider, L.G., Doyon, J., and Karni, A. (2002). Imaging brain plasticity during motor skill learning. *Neurobiol. Learn. Mem.* 78, 553–564.

Walker, M.P., Brakefield, T., Hobson, J.A., and Stickgold, R. (2003). Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature* 425, 616–620.

Walker, M. P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2002). Practice with sleep makes perfect: sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, 35(1), 205-211.

Wander, J.D., Blakely, T., Miller, K.J., Weaver, K.E., Johnson, L.A., Olson, J.D., Fetz, E.E., Rao, R.P.N., and Ojemann, J.G. (2013). Distributed cortical adaptation during learning of a brain–computer interface task. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110, 10818–10823.

Welford, A.T. (1959). Evidence of a single-channel decision mechanism limiting performance in a serial reaction task. *Q. J. Exp. Psychol.* 11, 193–210.

Welford, A.T. (1967). Single-channel operation in the brain. *Acta Psychol. (Amst.)* 27, 5–22.

Willingham, D.B. (1998). A neuropsychological theory of motor skill learning. *Psychol. Rev.* 105, 558–584.

Zimmerman, M., Heise, K.F., Hoppe, J., Cohen, L.G., Gerloff, C., and Hummel, F.C. (2012). Modulation of Training by Single-Session Transcranial Direct Current Stimulation to the Intact Motor Cortex Enhances Motor Skill Acquisition of the Paretic Hand. *Stroke* 43, 2185–2191.

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich sehr herzlich bei Frau Prof. Dr. phil. Bettina Pollok und Dr. Ariane Keitel für die Betreuung während der Datenerhebung und -auswertung sowie der Niederschrift meiner Dissertation bedanken.

Außerdem bedanke ich mich vor allem bei meinem Freund, meiner Schwester und meinem Vater, die mich während der gesamten Zeit meiner Promotion unterstützt haben. Zuletzt möchte ich mich natürlich bei allen meinen Probanden bedanken, die mir die Durchführung dieser Arbeit erst ermöglicht haben.