

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

Der Einfluss der transkraniellen Gleichstromstimulation über
dem prämotorischen Cortex auf die zeitgenaue Ausführung von
Bewegungen

Dissertation

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

vorgelegt von
Christoph Lukas Overhagen
2020

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. Bettina Pollok

Zweitgutachter: Prof. Dr. Jan Vesper

Meinen Eltern
Meinem Bruder

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Pollok, B., Overhagen, C. L., Keitel, A., & Krause, V. (2017), Transcranial direct current stimulation (tDCS) applied to the left dorsolateral premotor cortex (dPMC) interferes with rhythm reproduction. *Sci Rep.* 7(1), 11509

Zusammenfassung

Die Ausführung zeitgenauer Bewegung basiert auf einem kortiko-subkortikalen Netzwerk. Teil dieses Netzwerkes ist der funktionelle Motorkortex, bestehend aus dem posterioren parietalen Kortex (PPC), dem prämotorischen Kortex (PMC) und dem primären motorischen Kortex (M1). Vorausgehende Arbeiten weisen übereinstimmend auf die Relevanz des PPC für die zeitgenaue Synchronisation von Bewegungen mit einem isochronen Metronom hin. Die vorliegende Studie zielt darauf ab, die funktionelle Bedeutung des linken dorsolateralen prämotorischen Kortex (dPMC) für die zeitgenaue Ausführung von Bewegungen zu untersuchen. Zu diesem Zweck führten 18 gesunde Probanden/innen mit der rechten Hand eine auditorisch gesteuerte Synchronisations- und Kontinuationsaufgabe durch. Eine einfache Reaktionszeitaufgabe diente als Kontrollbedingung. Die transkranielle Gleichstromstimulation (engl.: *transcranial direct current stimulation*; tDCS) wurde über dem linken dPMC für 10 Minuten mit einer Intensität von 0.25 mA appliziert, um die kortikale Erregbarkeit entweder mit anodaler Polarität herauf oder mit kathodaler Polarität herab zu regulieren. Eine Scheinstimulation diente als Kontrollbedingung. Die Stimulation erfolgte an unterschiedlichen Tagen mit einem zeitlichen Abstand von mindestens einer Woche. Die Analyse der Kontinuationsaufgabe ergab signifikant kleinere Inter-Tap-Intervalle (ITIs) nach kathodaler tDCS sowie einen Trend zu größeren ITIs nach anodaler Stimulation. Weder die Schein- noch die anodale Stimulation ging mit signifikanten Effekten einher. Ebenso zeigten sich keine polaritätsabhängigen Effekte auf die Synchronisations- und Reaktionszeitaufgaben. Die Daten weisen auf eine kausale Beteiligung des dPMC an der Reproduktion isochroner Rhythmen hin. Eine Beteiligung an der sensomotorischen Synchronisation konnte nicht nachgewiesen werden. Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass unterschiedliche Kortexareale innerhalb des Netzwerkes der Bewegungssteuerung differenziell an der zeitgenauen Ausführung von Bewegungen im Millisekunden Bereich beteiligt sind.

Summary

The temporally precise execution of movements is based on a cortico-subcortical network. Part of this network is the functional motor cortex, consisting of the posterior parietal cortex (PPC), the premotor cortex (PMC), and the primary motor cortex (M1). Previous work consistently indicates the relevance of the PPC for the temporally precise synchronization of movements with respect to an isochronous metronome in the range of milliseconds. The present study aims to investigate the functional significance of the left dorsolateral premotor cortex (dPMC) for precise motor timing. For this purpose, 18 healthy volunteers performed an auditory synchronization and continuation task with their right hands. A simple reaction time task served as control condition. Transcranial direct current stimulation (tDCS) was applied over the left dPMC for 10 minutes at an intensity of 0.25 mA to modulate cortical excitability either with anodal or cathodal polarity. Sham stimulation served as control condition. The stimulation took place on different days with a time interval of at least one week. Analysis of the continuation task revealed significantly smaller inter-tap intervals (ITIs) after cathodal tDCS and a trend toward larger ITIs after anodal stimulation. Sham stimulation was not associated with significant effects. Likewise, there were no polarity-dependent effects on synchronization and reaction time tasks. The data indicate a causal involvement of the dPMC in the reproduction of isochronous rhythms. The involvement in sensorimotor synchronization could not be proven. The present results support the hypothesis that different cortical brain areas within the motor control network distinctively contribute to precise motor timing in the range of milliseconds.

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Varianzanalyse (engl.: <i>analyses of variance</i>)
BA	Brodman-Areal
cm	Zentimeter
dPMC	dorsolateraler prämotorischer Kortex
EHI	Edinburgh-Händigkeits-Inventar
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
Hz	Hertz
ISI	Inter-Stimulus-Intervall
ITI	Inter-Tap-Intervall
KΩ	Kiloohm
M1	primärer motorischer Kortex
mA	Milliampere
MEG	Magnetenzephalographie
MEP	motorisch evoziertes Potenzial
ms	Millisekunden
NMA	negative mittlere Asynchronie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PMC	prämotorischer Kortex
PPC	posteriorer parietaler Kortex
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
S1	primärer somatosensorischer Kortex
SMA	supplementäres motorisches Areal
SMS	sensomotorische Synchronisation

TBS..... Theta Burst Stimulation
tDCS transkranielle Gleichstromstimulation
..... (engl.: *transcranial direct current stimulation*)
TMS transkranielle Magnetstimulation
vPMC..... ventraler prämotorischer Kortex
μA Mikroampere

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Die Ausführung zeitgenauer Bewegungen – Zentrale Grundlagen.....	1
1.2	Die Untersuchung zeitgenauer Bewegungen.....	4
1.3	Non-invasive Neurostimulation	6
1.4	Die Rolle des prämotorischen Kortex für die Ausführung zeitgenauer Bewegungen.....	9
1.5	Die Rolle des PPC für die Ausführung von Bewegungen.....	11
1.6	Hypothese und Fragestellung	12
2	Material und Methoden	14
2.1	Probanden/Probandinnen	14
2.2	Fragebogen	15
2.3	Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)	15
2.4	Aufgabentypen	17
2.5	Studiendesign.....	18
2.6	Statistik	20
3	Ergebnisse	22
3.1	Synchronisationsaufgabe.....	22
3.2	Kontinuationsaufgabe.....	24
3.3	Reaktionsaufgabe	26
4	Diskussion	29
4.1	Die Effekte der tDCS auf die Reaktions- & Synchronisationsleistung.....	29
4.2	Die Effekte der tDCS auf die Kontinuationsleistung.....	31
4.3	Limitationen	33
4.4	Schlussfolgerung und Ausblick.....	35
5	Literaturverzeichnis	37

1 Einleitung

Zeitgenau ausgeführte Bewegungen sind für erfolgreiche Handlungen in unserem Alltag unabdingbar. Bewegungen im Millisekunden-Bereich sind die Basis für komplexe Tätigkeiten, wie die Produktion von Sprache, Musik oder Tanz (Diehl, Lotto, & Holt, 2004; Janata & Grafton, 2003; Merchant, Harrington, & Meck, 2013; Phillips-Silver & Trainor, 2007). Entscheidend hierfür ist zudem die zeitgenaue Wahrnehmung relevanter sensorischer Reize. Die Fähigkeit, Takte in rhythmischen Mustern zu erfassen und zu reproduzieren, beruht somit auf komplexen Wahrnehmungs- und Handlungsprozessen, die die zeitgenaue Integration sensorischer, motorischer sowie kognitiver Funktionen erfordern (Altenmüller, 2008; Wan & Schlaug, 2010). Alltagsbewegungen wie das Greifen nach einer Tasse oder das Treten eines Fußballes können also nur dann korrekt ausgeführt werden, wenn die beteiligten kortikalen und subkortikalen Areale des Gehirns zeitgenau miteinander interagieren.

Viele Bewegungen, wie das Musizieren in einem Orchester, erfolgen synchron zu externen Signalen. Andere Bewegungen, wie das Spielen eines Solo-Musikstücks, basieren auf einer internen Rhythmusgenerierung und können ohne externe Signale zeitlich präzise ausgeführt werden. Hierfür sind zwar auch sensorische Informationen relevant, im Gegensatz zur Verarbeitung afferenter Signale handelt es sich hierbei aber um reafferente Signale, die selbst produziert werden. Shaffer postulierte, es gebe eine Art innere Uhr, die für die Koordination von Bewegungssequenzen relevant ist. Sie sei zwar weniger regelmäßig als eine richtige Uhr, ermögliche es aber, die zeitgenaue Ausführung von Bewegungen mit einer hohen Präzision zu kontrollieren. Die Ausführung zeitlich präziser Bewegungen basiert nach dieser Annahme auf einem zentralen motorischen Taktgeber (H. Shaffer, 1982, 1984).

1.1 Die Ausführung zeitgenauer Bewegungen – Zentrale Grundlagen

Die Ausführung von Bewegungen basiert auf dem zeitlich präzisen Zusammenspiel unterschiedlicher Hirnregionen. Der primäre motorische Kortex (M1), korrespondierend zu Brodmann-Areal (BA) 4, ist relevant für die

Initiierung und Ausführung von Bewegungen und ist im Gyrus precentralis lokalisiert. Die hohe Anzahl an großen corticospinalen Neuronen stellt eine Eigenschaft des M1 dar und ist wichtig für die Fraktionierung einzelner Fingerbewegungen, da die Neuronen direkten Einfluss auf die lateralen motorischen Hirnnervenkerne nehmen (Evarts, 1981; Muir & Lemon, 1983). Die Wichtigkeit des M1 für die Erzeugung von Bewegungen der distalen Vordergliedmaßen konnte von Passingham und Kollegen in verschiedenen Arbeiten gezeigt werden. Hierbei konnte nach der kompletten unilateralen Entfernung des senso-motorischen Kortex bei Rhesus Affen gezeigt werden, dass die Affen nach 6 Monaten Probleme hatten, kleinere Objekte mit dem Pinzettengriff zu erfassen oder kontrollierte Bewegungen des Handgelenks durchzuführen (R. Passingham et al., 1978; R. E. Passingham et al., 1983). Die Planung vor allem komplexer Bewegungen wird mit dem auf der medialen Seite des Brodmann-Areal 6 liegenden supplementären motorischen Areal (SMA) und dem auf der lateralen Seite des Brodmann-Areal 6 lokalisierten prämotorischen Kortex (PMC) in Verbindung gebracht, welche sich direkt rostral des M1 befinden (Penfield & Welch, 1951; Picard & Strick, 1996, 2001). Eine ebenso nicht zu vernachlässigende Rolle scheinen die motorischen Anteile des Gyrus cinguli zu spielen, welche direkte Afferenzen aus dem präfrontalen Kortex erhalten (Bates & Goldman-Rakic, 1993; Morecraft & Van Hoesen, 1993; Picard & Strick, 1996). Des Weiteren gelangen Signale ausgehend von M1, PMC und SMA über den Gyrus cinguli in die intermediäre Zone des Rückenmarks (Dum & Strick, 1991; Morecraft & Van Hoesen, 1992).

Der primäre somatosensorische Kortex (S1) und der posteriore parietale Kortex (PPC) sind Teile des Parietallappens und relevant für die Verarbeitung und Integration sensorischer Informationen. Darüber hinaus gilt der PPC als wichtige sensomotorische Schaltstelle (Buneo & Andersen, 2006). Durch seine Verbindung zum M1 spielt zudem das Zerebellum eine wichtige Rolle, vor allem in der Ausführung von feinmotorischen Bewegungen (Andersen et al., 1997). Es konnte gezeigt werden, dass bei Tieren eine gut etablierte Verbindung, also eine funktionelle Beziehung, zwischen den Kleinhirnkernen und der Großhirnrinde besteht. Dies konnte durch ein abgeleitetes Potential an der Großhirnrinde, nach einer Stimulation der Kleinhirnkernkerne, nachgewiesen

werden. Der Verbindung zwischen dem Nucleus dentatus des Kleinhirns und dem ventralen Thalamus konnte eine bewegungsfördernde (exzitatorische) Funktion zugewiesen werden (Allen & Tsukahara, 1974; Hoover & Strick, 1999).

Die sensomotorische Synchronisation ist die Bewegungsausführung in Referenz zu einem externen Führungssignal. Wird eine Bewegung ohne äußere Signale ausgeführt, kann von einer Reproduktion von Rhythmen gesprochen werden. Bildgebende Verfahren haben gezeigt, dass an der sensomotorischen Synchronisation, sowie an der Reproduktion von Rhythmen, ein cerebello-thalamo-kortikales Netzwerk beteiligt ist. Diesem Netzwerk werden der M1, der PMC, sowie das SMA, der PPC, das Kleinhirn und subkortikale Strukturen zugeschrieben (Jancke et al., 2000; V. Krause, Schnitzler, et al., 2010; Pollok et al., 2005; Pollok et al., 2009). Abbildung 1 stellt die für die zeitgenaue Ausführung von Bewegungen relevanten kortikalen Areale dar.

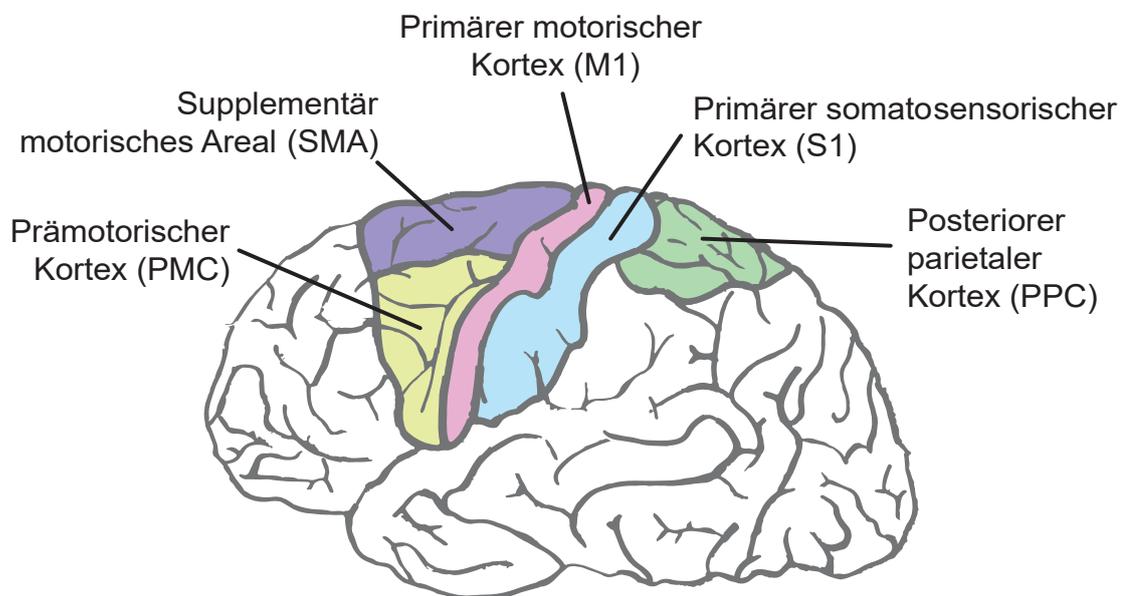


Abb. 1: Motorkortikale Areale: Schematische Darstellung der Areale, die an der motorischen Steuerung willkürlicher Bewegungen beteiligt sind.

1.2 Die Untersuchung zeitgenauer Bewegungen

Unter sensomotorischer Synchronisation (SMS) versteht man die Koordinierung rhythmischer Bewegungen z.B. der Finger zu einem äußeren Führungssignal. Sie reicht vom zeitgenauen Fingertappen in Referenz zu einem regelmäßigen Metronom bis zur Synchronisation in einem musikalischen Ensemble (Repp & Su, 2013). Die Synchronisationsaufgabe hat sich über Jahre als einfaches und häufig genutztes Paradigma zur Untersuchung der antizipatorischen Bewegungssteuerung etabliert (Repp, 2005). Hierunter versteht man die Fähigkeit, eine Bewegung nicht in Reaktion auf ein sensorisches Ereignis, sondern in Referenz zu dessen Vorhersage auszuführen. Diese Fähigkeit wird vor allem bei sehr schnell ausgeführten Bewegungen – wie einigen Sportarten – sichtbar, bei denen die sensorische Verarbeitung der relevanten Reize und der daraus folgenden Generierung eines motorischen Programms zu viel Zeit erfordern würde, um die Bewegung zeitlich angemessen ausführen zu können. Das Prinzip, welches der Bewegungssteuerung auf der Basis der Vorhersage der sensorischen Konsequenzen einer Bewegung zugrunde liegt, wurde 1950 von Holst und Mittelstaedt als Reafferenzprinzip bezeichnet. Hierbei wird eine Kopie eines Bewegungskommandos (die sogenannte Efferenz) im zentralen Nervensystem gespeichert. Nach der Bewegungsausführung wird die Reafferenz der ausgeführten Bewegung mit der Efferenzkopie verglichen. Eine Diskrepanz zwischen beiden Signalen kann für die Korrektur des motorischen Programms bei der Ausführung der nächsten Bewegung genutzt werden (Holst, 1950). Bei dieser Form der Bewegungssteuerung erfolgt die motorische Planung auf der Basis der antizipierten sensorischen Konsequenz der Bewegung und ist wahrscheinlich Grundlage für präzise Synchronisationsleistungen (Blakemore & Sirigu, 2003; Kawato, 1999; Wolpert & Flanagan, 2001; Wolpert et al., 1995).

Sensomotorische Synchronisation

Die Synchronisationsaufgabe erlaubt Rückschlüsse auf die Rhythmuswahrnehmung und die Rhythmusproduktion (Repp, 2005, 2006). Experimentell wird die SMS meist mithilfe einfacher Fingertapping-Aufgaben

untersucht. Hierbei werden die Teilnehmer/innen instruiert, auf ein regelmäßiges äußeres Signal hin, mit dem Zeigefinger auf eine Taste zu tappen (Repp, 2005). Trotz der Einfachheit der Aufgabe und trotz des subjektiven Gefühls exakter Synchronie lässt sich ein systematischer Fehler erkennen: die Probanden/innen tappen jeweils 20 bis 80 Millisekunden vor dem Erscheinen des eigentlichen Führungssignals mit dem Finger auf. Dieser Fehler wird als negative mittlere Asynchronie (NMA) bezeichnet (Aschersleben, 2002). Sie wird definiert als zeitlicher Abstand zwischen dem Auftappen des Fingers und dem Beginn des externen Signals. Die Standardabweichung der Asynchronie, die Variabilität, ist ein Maß für die Stabilität der SMS (Repp & Su, 2013). Die Ausprägung der NMA und deren Variabilität variiert mit dem Ausmaß eines musikalischen Trainings: professionelle Musiker zeigen eine signifikant niedrigere NMA als Nicht-Musiker (Repp & Su, 2013). Krause, Pollok und Schnitzler (2010) haben ähnliche Erkenntnisse bei der Untersuchung von professionellen Musikern und Amateur- Musikern gemacht. Hierbei wurden bei professionellen Schlagzeugern die geringsten NMA und die kleinste Variabilität gemessen (V. Krause, Pollok, et al., 2010). Interessanterweise zeigte sich in dieser Arbeit kein Vorteil professioneller Pianisten gegenüber Nicht-Musikern. Das musikalische Training per se scheint daher die besseren Synchronisationsleistung der Schlagzeuger nicht zu erklären. Die Ergebnisse lassen vielmehr vermuten, dass die Spezifität des Trainings entscheidend für den Verhaltensvorteil ist. Bialuncka und Kollegen haben zudem gezeigt, dass die Größe der NMA von der Modalität des Führungssignals abhängt während das Ausmaß des taktilen Feedbacks der Taps – also das Ausmaß der somatosensorischen Reafferenz – weniger relevant zu sein scheint (Bialuncka et al., 2011).

Intervallreproduktion

Die Kontinuationsaufgabe ist eine Methode zur Untersuchung der Intervallreproduktion. Hierbei hören die zuvor in der Synchronisationsaufgabe präsentierten akustischen Signale auf und die Teilnehmer/innen werden instruiert, den Takt im selben Rhythmus fortzusetzen. Als Untersuchungsmaß werden die Inter-Tap Intervalle (ITI), also die Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Fingertaps, und deren Variabilität bestimmt (Repp, 2005; Repp & Su,

2013). Bei Musikern zeigt sich ein Vorteil in der Rhythmusreproduktion bei den Personen, die früh angefangen haben zu musizieren (Bailey & Penhune, 2010). Knoblich und Repp entwickelten 2009 ein Paradigma, in dem Nicht-Musiker eine isochrone Tonabfolge hörten und diese anschließend reproduzieren sollten. In der aktiven Phase wurden bei der Reproduktion entweder Töne präsentiert, die die Probanden/innen zuvor selbst produziert haben, oder die Töne wurden von einem Computer generiert. In einem zweiten Durchlauf, der passiven Phase, wurden den Probanden/innen die selbst generierten und die virtuell erstellten Töne lediglich vorgespielt. In beiden Aufgabentypen (aktiv vs. passiv) sollte erkannt werden ob die gehörten Töne die selbst-produzierten sind oder von einem Computer stammen. Es konnte gezeigt werden, dass die selbst generierten Tönen besser während der aktiven Phase identifiziert werden konnten als in der passiven. (Knoblich & Repp, 2009). Die Ergebnisse dieser Arbeit legen die Hypothese nahe, dass reafferente Informationen eine effizientere Bewegungssteuerung erlauben als rein afferente.

1.3 Non-invasive Neurostimulation

Bildgebende Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) erlauben eine Aussage über das hämodynamische und neurochemische Aktivierungsniveau von Hirnarealen (Ko et al., 2013; Vitali et al., 2015). Diese Methoden ermöglichen eine Charakterisierung der an einer bestimmten Aufgabe beteiligten Hirnregionen. Jedoch ist eine gesteigerte Aktivierung nicht beweisend für den kausalen Beitrag eines Areals zu einer bestimmten Funktion.

In den letzten Jahren kam der neurowissenschaftlichen Forschung ein stetig wachsender, technischer Fortschritt im Bereich der Hirnstimulation zugute. Methoden wie die transkranielle Gleichstromstimulation (engl.: *transcranial direct current stimulation*; tDCS) und die transkranielle Magnetstimulation (TMS) sind nicht-invasive Methoden der Hirnstimulation, die in zahlreichen wissenschaftlichen Arbeiten Anwendung gefunden haben.

Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Die TMS erlaubt zum einen die Beurteilung der Exzitabilität des M1 mittels einzelner oder gepaarter magnetischer Pulse (Brownjohn et al., 2014). Sie ermöglicht es, durch elektromagnetische Induktion ein Magnetfeld zu generieren, welches bei überschwelliger Stimulation durch eine elektrische Potentialänderung zur Depolarisation von Neuronen und zur Auslösung von Aktionspotentialen führt. Dies erfolgt durch den schmerzfreien Transfer sehr kurzer und hoher elektrischer Energie. Stimuliert man mittels TMS den M1, kann in Abhängigkeit von der Intensität ein motorisch evoziertes Potenzial (MEP) des mit dem Stimulationsareal assoziierten Muskels ausgelöst werden. Eine Vergrößerung der MEP-Amplitude wird als Maß für eine Zunahme der M1-Exzitabilität interpretiert, die Abnahme als deren Reduktion. Durch die repetitive TMS (rTMS) kann die Exzitabilität des stimulierten Areals temporär verändert werden (Paulus, 2014). In Abhängigkeit von der Anzahl, der Intensität und der Frequenz der Stimulationen kann sie sowohl eine Hemmung als auch eine Bahnung hervorrufen. Langsame Repetitionsfrequenzen um ca. 1 Hz führen zu einer Hemmung und Frequenzen oberhalb von 5 Hz zu einer Zunahme der Exzitabilität. Neben diesen Veränderung der Exzitabilität kann mithilfe der TMS Neuroplastizität induziert werden, die über das Ende der Stimulation hinausgehend nachgewiesen werden kann (Paulus, 2014).

Die Theta Burst Stimulation (TBS) ist eine Variante der rTMS, bei der TMS-Pulse in niedriger Stimulationsintensität und einer hohen Frequenz appliziert werden (Brownjohn et al., 2014). Die Stimulationsimpulse werden in mehreren kurzen Salven appliziert, die durch ein mehrere Sekunden andauerndes Zeitintervall getrennt sind. Hierbei führt eine kontinuierliche Stimulation zu einer Hemmung der Erregung, während die intermittierende Stimulation zu deren Zunahme führt (Paulus, 2014). Die TBS scheint zudem eine effektive Möglichkeit zur Induktion von Langzeitpotenzierung zu sein, also der langandauernden Verstärkung einer synaptischen Übertragung (Larson et al., 1986).

Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Bei der tDCS wird ein konstanter schwacher Gleichstrom über zwei Schwammelektroden, die auf der Kopfhaut angebracht sind, appliziert. Die

durch diese Stimulation hervorgerufene Veränderung des Ruhemembranpotentials ermöglicht eine vorübergehende Modulation der neuronalen Erregbarkeit kortikaler Areale (M. A. Nitsche & Paulus, 2000). Durch die anodale Stimulation kommt es durch Depolarisation zu einer Steigerung der Erregbarkeit. Dies ist dadurch zu erklären, dass Elektronen aus tiefer gelegenen Kortexschichten in oberflächlichere wandern. So werden die tiefen Schichten depolarisiert und die oberflächlichen hyperpolarisiert. Bei der kathodalen Stimulation kommt es zu einer Abnahme der Erregbarkeit (Paulus, 2014). Diese Veränderungen können, abhängig von der Stimulationsdauer, für mehrere Minuten bis Stunden nach Ende der Stimulation anhalten (M. A. Nitsche & Paulus, 2000, 2001). Die auftretenden Effekte sind abhängig von der Stromdichte, der Stimulationsdauer sowie der Stimulationsstärke. Hierbei gilt eine Stimulation über einen Zeitraum von maximal 20 Minuten mit einer Stimulationsstärke von maximal 2 mA als sicher (M. A. Nitsche & Paulus, 2000, 2001). Während die Zielelektrode über dem zu stimulierenden Areal angebracht wird, zeigte sich die Anbringung der Referenzelektrode kontralateral, supraorbital als effektiv zur Stimulation des M1 (M. A. Nitsche & Paulus, 2000), wobei andere Elektrodenmontagen wahrscheinlich höhere Intensitäten erfordern (Paulus, 2014). Als Nebeneffekte der Stimulation können ein schwaches Kribbeln und leichte Hautirritationen im Bereich der Elektroden, Ermüdung, leichte Kopfschmerzen oder Übelkeit auftreten (M. A. Nitsche et al., 2008; Poreisz et al., 2007; Stagg & Nitsche, 2011).

Durch die Kombination mit Verhaltensmaßen ermöglichen die tDCS und die TMS über die beschriebene Modulation der Exzitabilität des stimulierten Areals zumindest eine Abschätzung seines kausalen Beitrags für die untersuchte Aufgabe (Dayan et al., 2013; M. A. Nitsche et al., 2008). Als Vorteile der tDCS gegenüber der TMS ist unter anderem die Möglichkeit zu einer Verblindung der Probanden/innen hinsichtlich der Stimulationsbedingung (anodal vs. kathodal) zu nennen. Zudem erlaubt die tDCS die Realisierung einer Scheinstimulation, die bei TMS-Studien durch die Wahl eines alternativen Stimulationsorts ausgeglichen werden muss. Besonders nützlich ist die tDCS bei pharmakologischen Manipulationen und, da das Gerät tragbar ist, keine Artefakte durch Muskelzuckungen oder akustische Geräusche erzeugt, leicht

verwendet werden kann (O'Shea & Walsh, 2007). Hummel und Kollegen konnten bei Patienten mit einem erlittenen Schlaganfall und Hemiparese mittels tDCS eine Verbesserung der Handfunktion erreichen. Diese Verbesserung korrelierte mit einer erhöhten Erregbarkeit des motorischen Kortex in der geschädigten Hirnhälfte (Hummel et al., 2005). Ein zu berücksichtigender Nachteil der tDCS ist die mögliche Erhitzung der stimulierenden Elektrode, welche zu einer leichten Hautirritation führen könnte. Dieser Vorgang wird jedoch durch die Benutzung von Schwammelektroden minimiert und ist unter Berücksichtigung der Anwendungsprotokolle sehr selten zu beobachten (M. A. Nitsche et al., 2003; M. A. Nitsche & Paulus, 2000).

1.4 Die Rolle des prämotorischen Kortex für die Ausführung zeitgenauer Bewegungen

Der prämotorische Kortex ist entscheidend für die Bewegungssteuerung und lässt sich in einen dorsalen (dPMC) und einen ventralen (vPMC) Anteil unterteilen (Picard & Strick, 2001). Der vPMC erhält Afferenzen aus dem visuellen, sowie dem somatosensorischen System und scheint vor allem bei der Planung und Ausführung von visuell gesteuerten Bewegungen aktiv zu sein (Boussaoud & Wise, 1993; Fogassi et al., 1996; Gentilucci et al., 1988; Godschalk et al., 1981; Graziano et al., 1997; Kubota & Hamada, 1978; Kurata, 1993; Rizzolatti et al., 1981a, 1981b). Der vPMC scheint also relevant für die Umsetzung visueller Information in motorische Programme zu sein (Rizzolatti et al., 2001; Rizzolatti & Sinigaglia, 2010). Er projiziert zudem in den M1, das Rückenmark und in präfrontale Areale und erhält Projektionen aus dem inferioren PPC (Dum & Strick, 1991; Kurata, 1991; Matelli et al., 1986; Matsumura & Kubota, 1979; Muakkassa & Strick, 1979). Der dPMC scheint neben rein motorischen auch für motor-kognitive Funktionen relevant zu sein (Picard & Strick, 2001). Er erhält zudem sensorische Informationen aus dem Parietallappen, die relevant für motorische Funktion sind (Rizzolatti & Luppino, 2001).

Doumas, Praamstra und Wing untersuchten den Effekt einer 1 Hz rTMS über dem dPMC und dem M1 auf die Synchronisationsleistung gesunder Probanden/innen. Es zeigte sich eine Abnahme der negativen Asynchronie der kontralateralen Hand, jedoch nur nach einer rTMS des M1 (Doumas et al., 2005). Im Einklang mit diesem Ergebnis konnte nach einer rTMS über dem linken vPMC kein Effekt auf die mittlere negative Asynchronie der Synchronisationsleistung der rechten Hand gezeigt werden (Malcolm et al., 2008). Im Gegensatz zu diesen beiden Studien, konnten Pollok, Rothkegel, Schnitzler, Paulus und Lang (2008) nach einer 1 Hz rTMS des linken dPMC eine größere negative Asynchronie, sowie eine erhöhte Variabilität der Synchronisationsgenauigkeit sowohl der linken als auch der rechten Hand zeigen. Die Stimulation des rechten dPMC führte zu keinen signifikanten Verhaltenseffekten (Pollok, Rothkegel, et al., 2008). Ähnliche Ergebnisse konnten in einer Studie von Bijsterbosch, Lee, Dyson-Sutton, Barker und Woodruff (2011) mittels TBS erzielt werden. Hier zeigten die Teilnehmer/innen der Studie nach einer Stimulation des linken PMC ebenfalls eine größere negative Asynchronie, sowie eine Zunahme der Variabilität bei der Ausführung einer sensomotorischen Synchronisationsaufgabe. Diese Erkenntnis trat unabhängig von der verwendeten Hand auf (Bijsterbosch et al., 2011). Diese beiden Studien unterstützen die Annahme, dass der linke dPMC relevant für die zeitgenaue Bewegungssteuerung beider Hände ist, während der ventrale prämotorische Kortex (vPMC) nicht in diese Aufgabe involviert zu sein scheint. Daten bildgebender Verfahren unterstützen die Annahme einer Beteiligung des PMC vor allem an der Ausführung zeitgenauer Bewegungen beider Hände (Catalan et al., 1998; Lepage et al., 1999).

Vorausgehende Studien haben gezeigt, dass der dPMC sowohl an der sensomotorischen Synchronisation (Chen et al., 2008, 2009; Chen et al., 2006) als auch an der Reproduktion von Rhythmen beteiligt ist (Jantzen et al., 2007; Karabanov et al., 2009; Kung et al., 2013). Diese Daten weisen darauf hin, dass der PMC Teil eines Netzwerkes ist, welches neben der Bewegungskontrolle auch an der Vorhersage zum einen von Ereignissen in der Umwelt und zum anderen der sensorischen Konsequenzen einer Bewegung beteiligt ist (Pecenka et al., 2013). Genauer gesagt wird diskutiert, ob ein PMC-PPC-

Zerebellum Netzwerk an der zeitlichen Koordination beteiligt ist, welches die zeitlich präzise Bewegungskoordination in Referenz zu einem äußeren Führungssignal ermöglicht (Coull et al., 2013; Nobre, 2001).

1.5 Die Rolle des PPC für die Ausführung von Bewegungen

Neben dem PMC gibt es Hinweise darauf, dass auch der PPC für die zeitgenaue Ausführung von Bewegungen, insbesondere für die antizipatorische Bewegungskoordination der Hände, relevant ist (MacDonald & Paus, 2003; Pollok, Gross, et al., 2008). MacDonald und Kollegen konnten in einer Studie zeigen, dass eine 1 Hz-rTMS über dem linken PPC mit Defiziten beim Erkennen von Diskrepanzen zwischen der erwarteten und tatsächlichen sensorischen Konsequenz einer Bewegung einherging (MacDonald & Paus, 2003). Im Einklang mit der vermuteten Bedeutung des PPC für die antizipatorische Bewegungskoordination lieferte eine Magnetenzephalographie-(MEG) Studie Hinweise darauf, dass die funktionale Interaktion zwischen dem PPC und dem Cerebellum relevant für die Vorhersage der sensorischen Konsequenzen einer Bewegung sein könnte (Pollok, Gross, et al., 2008). Das Cerebellum könnte hierbei diese Vorhersage erstellen während der linken PPC diese speichert und mit der tatsächlichen sensorischen Konsequenz vergleicht. Eine Diskrepanz könnte an das Cerebellum zurückgemeldet werden und der Modifikation nachfolgender Bewegungen dienen (Blakemore & Sirigu, 2003; Pollok, Gross, et al., 2008). Vor diesem Hintergrund führten Krause und Kollegen 2012 eine Studie durch, um der Frage nach dem funktionalen Beitrag des PPC für die zeitlich präzise Koordination von Bewegungen nachzugehen. Zu diesem Zweck führten die Probanden/innen eine Synchronisations- sowie Kontinuations- und Reaktionsaufgabe in Referenz zu visuellen, akustischen und visuell-akustischen Signalen aus. Die Probanden/innen durchliefen die Aufgaben jeweils vor und nach einer 10-minütigen 1 Hz rTMS des linken PPC. Die Ergebnisse zeigten eine kleinere negative Asynchronie nach der rTMS in allen Bedingungen. Die Daten deuten darauf hin, dass der PPC relevant für die antizipatorische Bewegungskoordination der kontralateralen Hand ist. Darüber hinaus zeigte sich kein signifikanter Effekt der rTMS des rechten PPC (V. Krause et al., 2012). In einer nachfolgenden Arbeit haben Krause und Kollegen

in einem ähnlichen Paradigma die tDCS angewandt, da diese Methode hinsichtlich der doppelten Verblindung eine bessere Alternative zur rTMS darstellt und die Möglichkeit bietet, eine Aussage über polaritätsspezifische Effekte zu treffen (M. A. Nitsche et al., 2003). Ähnlich zu der vorangegangenen Studie durchliefen die Probanden/innen eine Synchronisationsaufgabe, sowie eine Kontinuationsaufgabe und eine Reaktionsaufgabe jeweils vor und nach einer 10-minütigen tDCS des linken PPC. Die Ergebnisse zeigten, dass die Leistung der rechten jedoch nicht der linken Hand, signifikant durch die tDCS moduliert wurde. Während nach anodaler tDCS eine größere negative Asynchronie gemessen wurde, zeigte sich nach der kathodalen Stimulation deren Abnahme. Da weder in der Kontinuationsaufgabe noch in der Reaktionsaufgabe signifikante Effekte auftraten, unterstützen diese Ergebnisse die Annahme, dass der linke PPC relevant für die antizipatorische Bewegungsausführung ist und nicht grundlegend die zeitgenaue Ausführung von Bewegungen steuert (V. Krause et al., 2014).

1.6 Hypothese und Fragestellung

Die vorliegende Arbeit geht der Frage der Bedeutung des linken dPMC für die zeitgenaue Ausführung von Bewegungen nach. Zu diesem Zweck wurden die Effekte der tDCS über dem linken dPMC auf die Reaktions-, Synchronisations- und Kontinuationsfähigkeit untersucht. Die Relevanz eines cerebello-thalamo-kortikalen Netzwerkes für die zeitgenaue Ausführung von Bewegungen wurde in mehreren Studien mithilfe von bildgebenden Verfahren gezeigt (Jancke et al., 2000; V. Krause, Schnitzler, et al., 2010; Pollok, Gross, et al., 2008; Pollok et al., 2005; Pollok et al., 2009; Schnitzler et al., 2006). Weitere Arbeiten weisen auf eine spezifische Bedeutung des PPC für die Synchronisationsgenauigkeit hin (Andersen & Buneo, 2002; Andersen & Cui, 2009; Blakemore & Sirigu, 2003; Creem-Regehr, 2009; Culham et al., 2006; Culham & Valyear, 2006; B. Krause et al., 2013; V. Krause et al., 2012; V. Krause, Schnitzler, et al., 2010). Da der dPMC Teil des Netzwerkes ist, das mit der zeitgenauen Steuerung von Bewegungen assoziiert ist, stellt sich die Frage ob dieser generell relevant für die Bewegungssteuerung ist oder einen spezifischen Beitrag zur zeitgenauen

Ausführung von Bewegungen leistet (Bijsterbosch et al., 2011; Catalan et al., 1998; Chen et al., 2008, 2009; Chen et al., 2006; Dumas et al., 2005; Jantzen et al., 2007; Lepage et al., 1999; Malcolm et al., 2008; Pecenka et al., 2013; Pollok, Rothkegel, et al., 2008). Sollte der dPMC generell relevant für die Bewegungsausführung im Millisekundenbereich sein, sollte die Modulation der Exzitabilität des dPMC die Leistungen in allen drei Aufgabentypen beeinflussen. Wenn der dPMC jedoch einen spezifischen Beitrag zur zeitgenauen Ausführung von Bewegungen leisten sollte, dann sollte ein selektiver Effekt der tDCS auf die Synchronisations- und/oder die Kontinuationsleistung auftreten.

2 Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit dient der Untersuchung der Frage nach der funktionalen Bedeutung des linken dPMC für die zeitgenaue Ausführung von Bewegungen. Zu diesem Zweck wurde der Effekt der anodalen und kathodalen tDCS über dem linken dPMC auf die Reaktions-, Synchronisations- und Kontinuationsleistung untersucht. Eine Schein-Stimulation diente als Kontrollbedingung.

2.1 Probanden/Probandinnen

An der Studie nahmen jeweils neun gesunde Probanden/innen teil. Das Alter variierte zwischen 21 und 28 Jahren ($22,78 \pm 1,63$ Jahre; Mittelwert: \pm Standardabweichung des Mittelwerts). Mithilfe des Edinburgh-Händigkeits-Inventars (EHI; Oldfield, 1971) wurde die Rechtshändigkeit der Probanden/innen formal geprüft, welche eine Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie darstellte. Der Lateralisierungs-Quotient lag bei $98,9 \pm 1,76$. Zum Ausschluss zur Teilnahme an der Studie führten das aktive Spielen eines Instruments in den vergangenen 5 Jahren, neurologische Defizite, insbesondere der Verdacht auf oder eine diagnostizierte Epilepsie auch bei Eltern oder Geschwistern, das Tragen eines Herz- oder Hirnschrittmachers oder sonstiger Metallimplantate, die nicht für die Studie entfernt werden konnten, eine Schwangerschaft, sowie die Einnahme von zentralnervös wirksamen Medikamenten. Alle Probanden/innen haben vor der Teilnahme an der Studie nach einer ausführlichen Information eine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme und zur Nutzung ihrer Daten unterschrieben, welche sie jederzeit ohne Angabe einer Begründung zurückziehen können. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität genehmigt (Aktenzeichen: 3347, Amendment vom 05.11.2014).

2.2 Fragebogen

Das EHI ist ein etabliertes Verfahren zur Bestimmung der Handpräferenz. Anhand von 10 Fragen sollen die Probanden/innen angeben, mit welcher Hand sie alltägliche Situationen, zum Beispiel das Halten eines Löffels oder das Anzünden eines Streichholzes, ausführen. Aufgrund dieser Angaben wird ein Lateralisierungs-Quotient berechnet, wobei Werte zwischen 70 und 100 eine eindeutige Rechtshändigkeit anzeigen.

Neben dem EHI wurde ein Stimulationsfragebogen verwendet mit dessen Hilfe die Probanden/innen unmittelbar nach jeder Messung einschätzen sollten, welche Art der Stimulation sie erhalten haben und wie sicher sie sich diesbezüglich sind. In einem zweistufigen Verfahren sollten sie zunächst angeben, ob sie eine Schein- oder eine Verum-Stimulation erhalten haben. Im Falle der Entscheidung für eine Verum-Stimulation sollte entschieden werden, ob es sich um eine anodale oder eine kathodale Stimulation gehandelt hat. Die Sicherheit wurde mithilfe einer zehnstufigen Ratingskala bewertet. Der Wert „1“ entsprach hierbei vollständiger Unsicherheit und der Wert „10“ vollständiger Sicherheit der Entscheidung. Mithilfe dieses Tests wurde die Verblindung der Probanden/innen hinsichtlich der genauen Art der Stimulation überprüft. Des Weiteren sollte angegeben werden, ob während oder nach der Stimulation im Bereich der Stimulationselektroden Besonderheiten wie z.B. ein Kribbeln an der Kopfhaut wahrgenommen worden sind. Der Stimulationsfragebogen fand nach jeder der drei experimentellen Sitzungen Anwendung.

2.3 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Die tDCS wurde mithilfe eines batteriebetriebenen Gleichstromstimulators (DC-Stimulator Plus, NeuroConn, Ilmenau, Deutschland) über dem linken dPMC im Bereich des linken BA 6 appliziert. Der unmittelbar vor der Stimulation gemessene Widerstand sollte nicht mehr als 10 K Ω betragen (Mittelwert: 9,43 \pm 2,05 K Ω). Die Stimulationszeit betrug 10 Minuten, in denen die Probanden/innen mit geöffneten Augen ruhig auf dem Untersuchungsstuhl

sitzen bleiben sollten. Die Stromstärke wurde am Anfang und am Ende jeder Stimulation kontinuierlich über einen Zeitraum von jeweils 10 Sekunden erhöht (fade-in) bzw. verringert (fade-out), um die typischen sensorischen Empfindungen zu Beginn der tDCS, wie ein leichtes Kribbeln im Bereich der Elektroden, hervorzurufen. Dieses Vorgehen diente der Verblindung der Teilnehmer/innen. Die Intensität der Stimulation betrug 250 μ A. Dies entspricht einer Stromdichte von 0.028 mA/cm² unter der Stimulationselektrode (3 x 3 cm²) und 0.007 mA/cm² unter der Referenzelektrode (7 x 5 cm²). Die Verum-Stimulation erfolgte in einem Durchgang anodal, in einem weiteren kathodal. Eine Scheinstimulation diente als Kontrollbedingung. Diese dauerte 30 Sekunden und beinhaltete ebenfalls zusätzliche Fade-in und Fade-out-Perioden von jeweils 10 Sekunden. Durch die geringe Stimulationsdauer in dieser Bedingung können Effekte auf die neuronale Exzitabilität weitgehend ausgeschlossen werden.

Während der anodalen Stimulation fungierte die Stimulationselektrode als Anode und die Referenzelektrode als Kathode, wohingegen bei der kathodalen Stimulation die Stimulationselektrode als Kathode und die Referenzelektrode als Anode diente. Die Reihenfolge der Stimulationsbedingungen (anodal vs. kathodal vs. Scheinstimulation) wurde über die Messtermine und Aufgabentypen ausbalanciert.

Um Effekte der vorangegangenen Stimulation zu vermeiden, wurden die Messungen an jeweils 3 verschiedenen Terminen mit einem zeitlichen Abstand von mindestens einer Woche durchgeführt. Die Probanden/innen waren im Hinblick auf den jeweiligen Stimulationstyp sowie die genaue Fragestellung und die Hypothesen der Studie verblindet. Diese Informationen wurden ihnen erst nach Beendigung der letzten Messung mitgeteilt. Zusätzlich war der Versuchsleiter im Hinblick auf die genaue Stimulationsbedingung verblindet. Das wurde dadurch erreicht, dass eine zweite Versuchsleiterin für den Betrieb des Elektrostimulators verantwortlich war. Der Stimulator war zudem durch ein Blatt Papier verdeckt, so dass die Stimulationsparameter für den Versuchsleiter nicht erkennbar waren.

2.4 Aufgabentypen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die zeitgenaue Ausführung von Bewegungen mit drei Verhaltensmaßen erhoben: die Synchronisationsgenauigkeit, immer gefolgt von der Kontinuationsgenauigkeit, sowie die Reaktionsgeschwindigkeit in einer einfachen Reaktionszeitaufgabe. Die Reihenfolge der Tests (Synchronisations-Kontinuationsaufgabe vs. Reaktionszeitaufgabe) wurde über die drei Messtermine und die Probanden/innen ausbalanciert. Die Verhaltensparameter (Reaktionszeiten, Synchronisations- und Kontinuationsgenauigkeit) wurden jeweils unmittelbar vor und nach Applikation der tDCS mithilfe einer Lichtschranke, die auf einem Reaktionsbrett befestigt war, erhoben. Das Reaktionsbrett lag auf einer Unterlage auf dem Schoß der Probanden/innen. Durch das Auftappen des Zeigefingers wurde die Lichtschranke unterbrochen und als Bewegungs-Onset registriert. Für die Präsentation des Tones, sowie für die Erhebung der Verhaltensdaten wurde E-Prime® 2.0 Software (Psychology Software Tools, Sharpsburg, USA), die auf einem Standard-Windows PC installiert war, genutzt. Der Lichtschrankenwandler war über eine serielle Schnittstelle mit dem PC verbunden.

Bei der Reaktionsaufgabe wurden den Probanden/innen 60 Töne (Tonlänge: 100 ms) mit unregelmäßigen Inter-Stimulus-Intervallen (ISI) präsentiert. Die ISIs betragen 1.000, 1.500 oder 2.000 ms. Die Probanden/innen wurden instruiert, so schnell wie möglich mit dem Zeigefinger aufzutappen, sobald der Ton erschien. Die Tonabfolge wurde per Zufall generiert und war nicht vorhersehbar. Der zeitliche Abstand zwischen dem Beginn des Tons und dem Auftappen des Fingers stellte die Reaktionszeit dar. Als Maß für die Variabilität wurde die mittlere Standardabweichung des Ton-Tap-Intervalls berechnet.

Für die Synchronisationsaufgabe wurden die identischen Töne wie in der Reaktionsaufgabe verwendet. Jedoch wurden sie hier in regelmäßigen Abständen mit einem ISI von 900 ms präsentiert. Hierdurch wurde ein Takt generiert, den die Probanden/innen so exakt wie möglich mittappen sollten. Nach 30 Taps ging die Synchronisationsaufgabe fließend in die Kontinuationsaufgabe über, indem die akustischen Signale aufhörten, die

Probanden/innen jedoch die Bewegung in demselben Takt für weitere 30 Taps fortsetzen sollten. Die Synchronisationsgenauigkeit wurde mithilfe der Tap-zu-Ton-Asynchronie und der Synchronisationsvariabilität erhoben. Die Asynchronie beschreibt den zeitlichen Abstand zwischen dem Beginn des Tons und dem Auftappen des Fingers. Um die Synchronisationsvariabilität zu bestimmen, wurde für jeden Probanden und für jede Probandin anschließend die mittlere Standardabweichung der Asynchronie berechnet. Die Genauigkeit der Kontinuationsaufgabe wurde mithilfe des ITI, also der Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Fingertaps, sowie deren Standardabweichung berechnet.

Die Daten wurden unmittelbar vor und nach der tDCS erhoben. Durch kurze Übungsdurchläufe vor der eigentlichen Messung wurden die Probanden/innen mit den Aufgaben vertraut gemacht.

2.5 Studiendesign

Nach der schriftlichen und mündlichen Aufklärung der Teilnehmer/innen und der Erteilung des Einverständnisses zur Studienteilnahme und zur Verwendung der Daten nahmen die Probanden/innen auf einem Untersuchungsstuhl mit Armlehnen Platz. Die Rückenlehne war leicht zurückgelehnt. In einem ersten Schritt wurde der EHI durchgeführt. Anschließend wurde das zu stimulierende Areal des linken dPMC mithilfe eines Neuronavigationssystems (Localite, Sankt Augustin, Deutschland) bestimmt. Zu diesem Zweck wurde das Zielareal (Talairach-Koordinaten -29, 5, 47 (x, y, z)), korrespondierend zu Brodmann Areal 6, auf der Basis eines Standardgehirns lokalisiert. Um die individuellen anatomischen Daten der einzelnen Probanden/innen auf dieses Standardgehirn übertragen zu können, wurden definierte anatomische Punkte (Nasion, Inion, linker und rechter prä-aurikulärer Punkt, Ober- und Rückseite des Schädels) auf dem Kopf der Probanden/innen lokalisiert. Anschließend wurde mithilfe des Neuronavigationssystems die individuelle Elektroden-Lokalisation an der Schädeloberfläche lokalisiert und markiert.

Um eine Co-Stimulation des M1 weitgehend ausschließen zu können, wurde mithilfe der TMS das Areal lokalisiert, das die größte motorische Antwort der Handmuskulatur der rechten Hand auf einen einzelnen TMS-Puls auslöste. Hierzu wurde eine achtförmige TMS-Spule (MC-B70; Mag Venture, Hückelhoven, Deutschland), verbunden mit einem MagPro Stimulator (Mag Venture, Hückelhoven, Deutschland), tangential über dem motorischen Handareal der linken Hemisphäre auf dem Schädel positioniert, wobei der Spulengriff 45 Grad in posterior-lateraler Richtung zeigte. Ziel der Stimulation war es, MEPs des *first dorsal interosseus* Muskels der rechten Hand zu induzieren. Die Probanden/innen wurden zu diesem Zweck gebeten, den rechten Ellenbogen auf der Armlehne abzustützen, Daumen und Zeigefinger aufeinander zu pressen und den Unterarm leicht anzuheben. Durch die erhöhte Muskelspannung der Hand- und Unterarmmuskulatur sollte die Schwelle zur Auslösung von MEPs gesenkt werden. Die Lokalisation mit der stärksten motorischen Antwort – dem größten MEP – wurde als *motor hot spot* des M1 definiert und ebenfalls mit einem Punkt auf der Kopfhaut markiert. Die Distanz zwischen dem M1 und dem dPMC sollte 5 cm nicht unterschreiten und betrug im Mittel $5,03 \pm 0,77$ cm. An 2 von insgesamt 54 Messterminen war die Lokalisation des M1 nicht möglich – aus unklaren Gründen konnten keine MEPs induziert werden.

Zur Vorbereitung des Stimulationsareals wurde mit einem Holzspatel ein abrasives Elektrolytgel (ABRALYT High-chloride Abrasive Electrolyte-Gel, EASYCAP, Herrsching, Deutschland) auf die markierte Position des dPMC aufgetragen, um so die Haut zu säubern und hierdurch die Impedanz zu reduzieren. Sowohl das zu stimulierende Areal als auch der Bereich der Referenzelektrode, oberhalb der rechten Orbita der Probanden/innen, wurde anschließend mit 80-prozentigem Ethanol entfettet.

Mithilfe von selbst-adhäsiven elastischem Verbänden (3M CobanTM, Neuss, Deutschland) wurden die zuvor in isotoner Kochsalzlösung (B. Braun, Melsungen, Deutschland) getränkten Schwammelektroden am Kopf der Probanden/innen befestigt (Abbildung 2).



Abb. 2: Positionierung der tDCS-Schwammelektroden: Darstellung der Positionierung der Referenzelektrode (blau) über der rechten Orbita und die Stimulationselektrode (rot) über dem linken dPMC, anhand eines Kopfmodells.

Anschließend wurden die Verhaltensmaße (Reaktionszeiten, Synchronisation- und Kontinuationsgenauigkeit) erhoben. Anschließend erfolgte die Stimulation für einen Zeitraum von 10 Minuten und unmittelbar anschließend erfolgte erneut die Erhebung der Verhaltensmaße. Danach wurden die Elektroden entfernt und der Stimulationsfragebogen ausgehändigt. Im Anschluss an den dritten Messtermin wurden die Teilnehmer/innen über die jeweiligen Stimulationsbedingungen und die konkrete Fragestellung der Studie informiert.

2.6 Statistik

Die Daten wurden separat für die drei Aufgaben und deren Variabilität mithilfe von Varianzanalysen (engl.: *analyses of variance*; ANOVA), mit einem Alphaniveau von $\alpha = .05$, mit den Faktoren *Stimulation* (anodal vs. kathodal vs. Scheinstimulation) sowie *Zeitpunkt* (prä- vs. post-tDCS) mithilfe von IBM SPSS 23 (IBM Deutschland, Ehningen) ausgewertet. Für post-hoc Vergleiche wurden t-tests für gepaarte Stichproben berechnet. Die Prüfung auf Normalverteilung der Daten erfolgte mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests. Die Korrektur des Alpha-Fehlers für multiple Testungen erfolgte mittels Bonferroni Korrektur.

Zu diesem Zweck wurden die E-prime-Rohdaten als Excel-Dateien (Microsoft Excel, Microsoft Corporation, Redmond, USA) exportiert. Die jeweils ersten drei Taps der Aufgaben wurden nicht für die Analyse berücksichtigt, um einer Gewöhnung an die Aufgaben Rechnung zu tragen. In Excel erfolgte die Ausreißer-Korrektur in individuellen und Gruppendatensätzen separat für die beiden Zeitpunkte (prä- und post-tDCS), die drei Aufgabentypen (Synchronisation, Kontinuation, Reaktion) und die Stimulationsbedingungen (anodal, kathodal, Scheinstimulation). Zu diesem Zweck wurden die jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichung berechnet. Werte, die mehr als zwei Standardabweichungen ober- oder unterhalb des individuellen und Gruppenmittelwertes lagen, wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Fehlende Werte auf der Ebene der Gruppe wurden mit dem jeweiligen Gruppenmittelwert ersetzt. Die graphische Darstellung der bereinigten Werte erfolgte mittels Excel.

3 Ergebnisse

Die Auswertung der Stimulationsfragebogen zeigte, dass die Probanden/innen bei 18 von 54 Messungen die Stimulationspolarität korrekt angegeben haben. Die Polarität wurde dementsprechend in ca. 33 % der Fälle richtig erkannt. Da diese Einschätzung im Bereich der Ratewahrscheinlichkeit liegt, kann von einer hinreichenden Verblindung ausgegangen werden.

Der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests lieferte mit einer Ausnahme keine Hinweise auf eine signifikante Abweichung der Daten von der Normalverteilung ($p > 0.12$). Lediglich bei der mittleren negativen Asynchronie vor der anodalen tDCS zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = .04$).

3.1 Synchronisationsaufgabe

Die Analyse der mittleren negativen Asynchronie zeigte keinen signifikanten Effekt des Faktors *Stimulation* ($F(2,34) = 0.44, p = .65$). Ein Trend zur Signifikanz ließ sich bei dem Faktor *Zeit* ($F(1,17) = 4.14, p = .058$) und der *Stimulation x Zeit* Interaktion ($F(2,34) = 2.92, p = .068$) erkennen. Nach der tDCS zeigten sich größere negative Asynchronien (-70.59 ± 21.73 ms) als vor der Stimulation (-55.45 ± 15.69 ms). Obwohl dieser Effekt nicht durch die Polarität der tDCS signifikant beeinflusst wurde, zeigte sich eine stärkere Zunahme der negativen Asynchronie nach kathodaler tDCS ($t(17) = 2.86, p = .011$) auf die der Trend der Interaktion zurückgeführt werden kann. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3 dargestellt.

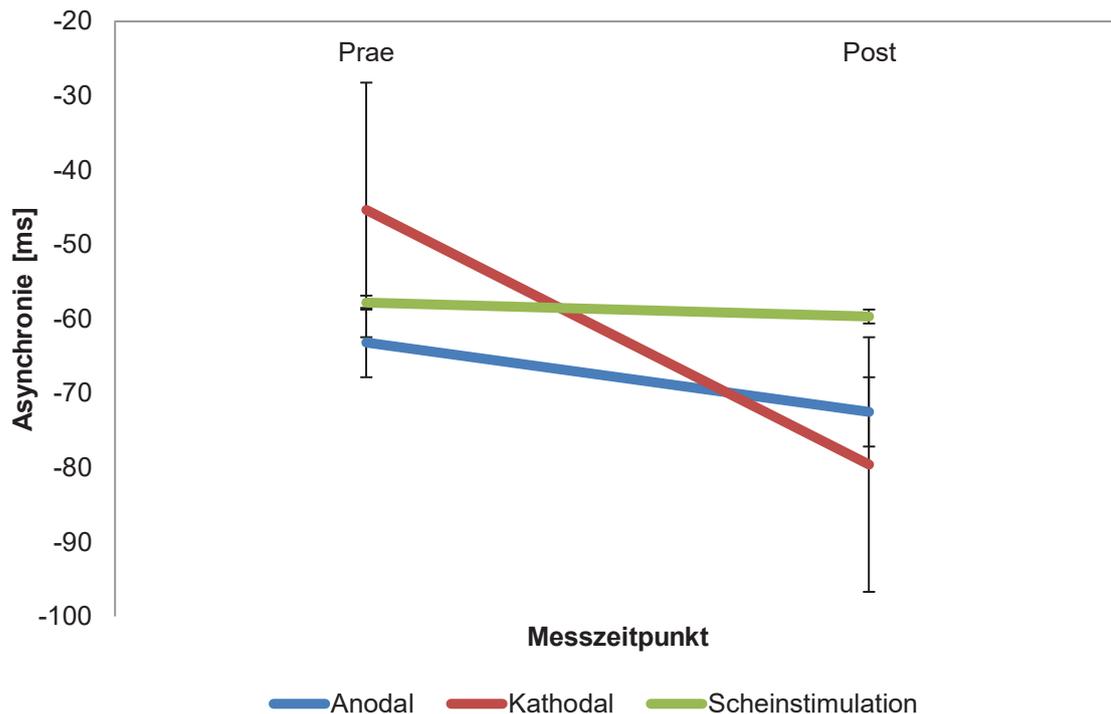


Abb. 3: NMA in der Synchronisationsaufgabe: Dargestellt sind die Mittelwerte der negativen Asynchronie in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Messung und der Art der Stimulation. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwerts an.

Die Analyse der Standardabweichung der Asynchronie ergab einen Trend zur Signifikanz des Faktors *Zeit* ($F(1,17) = 3.91, p = .06$), jedoch wurden weder der Faktor *Stimulation* ($F(2,34) = .45, p = .64$) noch die *Stimulation x Zeit* Interaktion ($F(2,34) = .048, p = .91$) signifikant (Abbildung 4). Der Haupteffekt des Faktors *Zeit* lässt sich durch eine größere Standardabweichung nach der tDCS (38.15 ± 5.26 ms) im Vergleich zur prä-Messung (35.35 ± 2.10 ms) erklären. Erneut hatte die Polarität der tDCS keinen signifikanten Effekt.

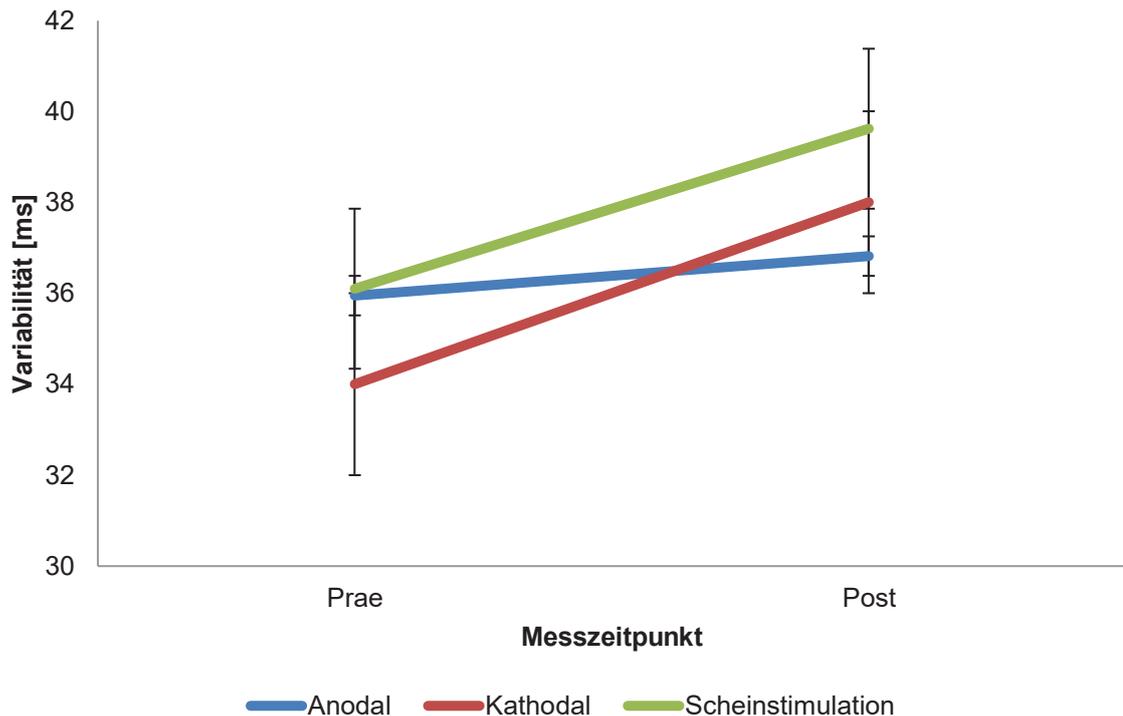


Abb. 4: Variabilität der NMA in der Synchronisationsaufgabe: Dargestellt sind die Mittelwerte der Variabilität der negativen Asynchronie in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Messung und der Art der Stimulation. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwerts an.

3.2 Kontinuationsaufgabe

Die Analyse der ITI-Mittelwerte zeigte keine signifikanten Haupteffekte der Faktoren *Zeit* ($F(1,17) = .18, p = .68$) und *Stimulation* ($F(2,34) = .65, p = .53$) aber eine signifikante *Stimulation x Zeit* Interaktion ($F(2,34) = 4.43, p = .02$). Post-hoc Analysen zeigten signifikant kleinere ITIs nach der kathodalen Stimulation im Vergleich zur Prä-Stimulation ($t(17) = 2.16, p = .046$). Nach der anodalen Stimulation konnte ein Trend zu größeren ITIs verzeichnet werden ($t(17) = -2.03, p = .058$). Die Scheinstimulation hatte keine signifikanten Effekte auf die ITIs ($t(17) = 1.05, p = .31$). Die Ergebnisse sind in Abbildung 5 dargestellt.

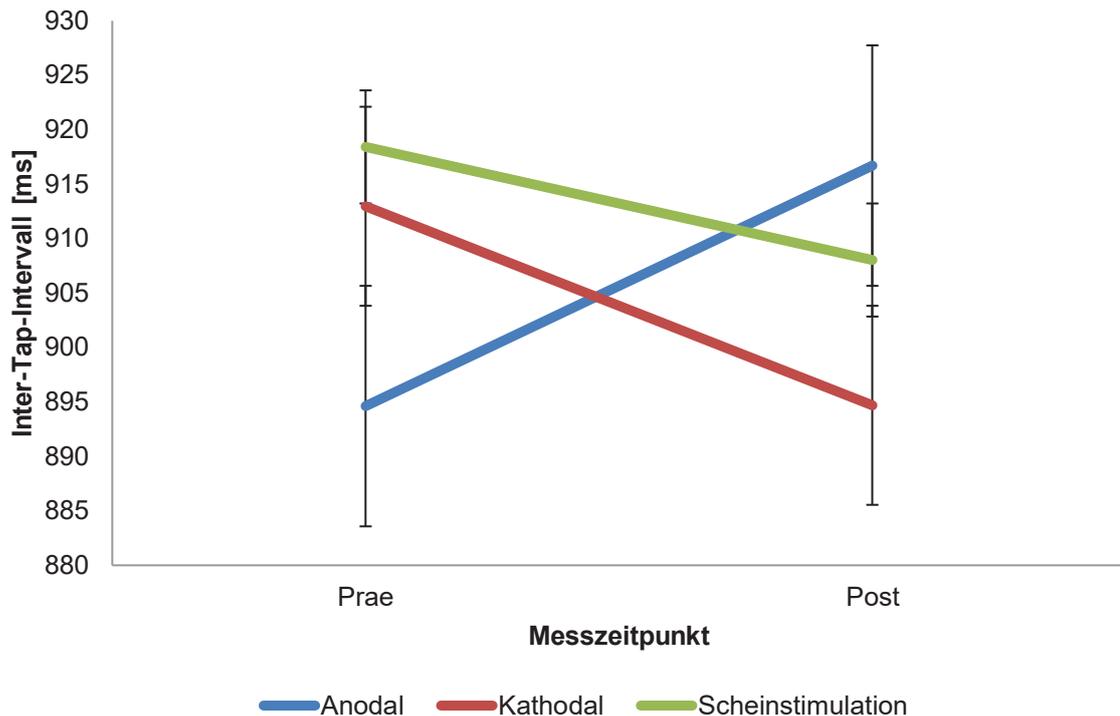


Abb. 5: ITIs in der Kontinuationsaufgabe: Dargestellt sind die Mittelwerte der ITIs in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Messung und der Art der Stimulation. Die Fehlerbalken geben die Standardfehler des Mittelwerts an.

Die Analyse der Standardabweichungen ergab keine signifikanten Haupteffekte der Faktoren *Stimulation* ($F(2,34) = 1.99, p = .15$) und *Zeit* ($F(1,17) = .72, p = .79$) aber eine signifikante *Stimulation x Zeit* Interaktion ($F(2,34) = 3.52, p = .04$). Post-hoc Analysen zeigten, dass die Interaktion vor allem durch die größeren ITIs vor der kathodalen im Vergleich zur anodalen Stimulation zu erklären sind ($t(17) = -2.92, p = .01$). Alle anderen Vergleiche erbrachten keine signifikanten Unterschiede ($p > .14$). Die Ergebnisse sind in Abbildung 6 dargestellt.

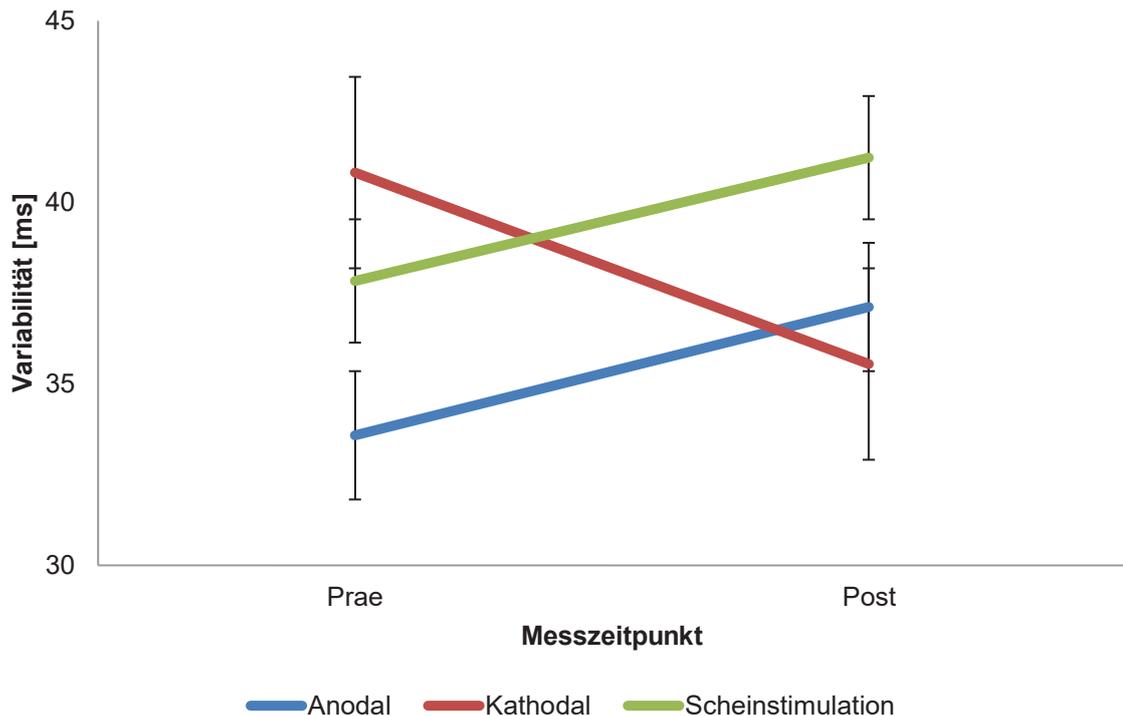


Abb. 6: Variabilität der ITIs in der Kontinuationsaufgabe: Dargestellt sind die Mittelwerte der Variabilität der mittleren ITIs in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Messung und der Art der Stimulation. Die Fehlerbalken geben die Standardfehler des Mittelwerts an.

3.3 Reaktionsaufgabe

Die Analyse der Reaktionszeiten ergab weder signifikante Haupteffekte der Faktoren *Stimulation* ($F(2,34) = .97, p = .39$) und *Zeit* ($F(1,17) = 1.79, p = .198$) noch eine signifikante *Stimulation x Zeit Interaktion* ($F(2,34) = 1.96, p = .156$). Abbildung 7 stellt die Ergebnisse dar.

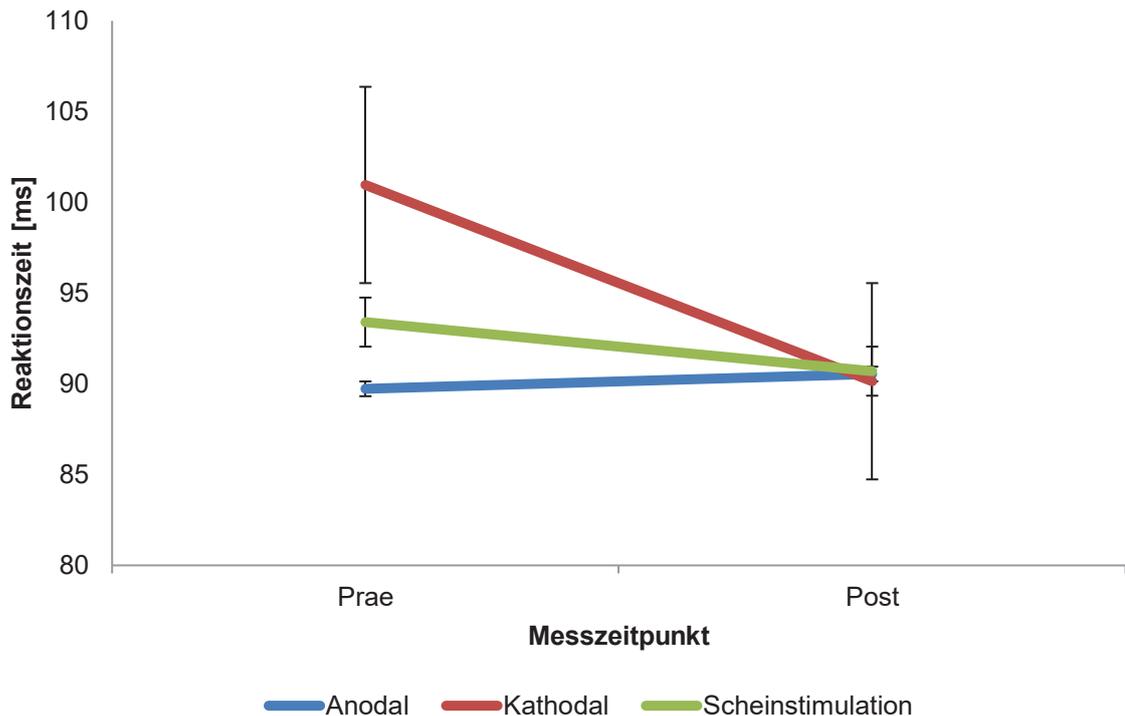


Abb. 7: Reaktionszeiten in der Reaktionsaufgabe: Dargestellt sind die Mittelwerte der Reaktionszeiten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Messung und der Art der Stimulation. Die Fehlerbalken geben die Standardfehler des Mittelwerts an.

Die Analyse der Standardabweichung der Reaktionszeiten zeigte signifikante Haupteffekte der Faktoren *Stimulation* ($F(2,34) = 3.62, p = .038$) und *Zeit* ($F(1,17) = 7.26, p = .015$), sowie einen Trend zur Signifikanz der *Stimulation x Zeit* Interaktion ($F(2,34) = 2.98, p = .064$). Der Haupteffekt des Faktors *Stimulation* lässt sich durch signifikant kleinere Standardabweichungen in der Scheinstimulationsbedingung (22.05 ± 1.18 ms) im Vergleich zur anodalen (24.81 ± 1.44 ms; $t(17) = 2.21, p = .041$) und kathodalen tDCS (26.36 ± 1.68 ms; $t(17) = 2.84, p = .011$) erklären, die unabhängig vom Zeitpunkt der Stimulation (prä vs. post) zu beobachten waren. Der Vergleich zwischen der anodalen und der kathodalen tDCS ergab keinen signifikanten Unterschied ($t(17) = -.902, p = .380$).

Der Haupteffekt des Faktors *Zeit* ist auf größere Standardabweichungen in der prä- (25.78 ± 1.78 ms) im Vergleich zur post-tDCS Messung (23.03 ± 1.24 ms) zurückzuführen. Der Trend zur Signifikanz der *Stimulation x Zeit* Interaktion lässt sich durch größere Reaktionszeiten vor der kathodalen Stimulation im Vergleich zur anodalen ($t(17) = 2.93, p = 0.009$) und im Vergleich zur

Scheinstimulation ($t(17) = 2.54, p = .021$) erklären. Der Vergleich der Reaktionszeiten der anodalen und der Scheinstimulation vor der Stimulation zeigte keinen signifikanten Unterschied ($t(17) = 1.65, p = .116$). Ebenso zeigte sich nach der Stimulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Stimulationsbedingungen ($F(2,34) = 1.72, p = .193$). Die Ergebnisse sind in Abbildung 8 dargestellt.

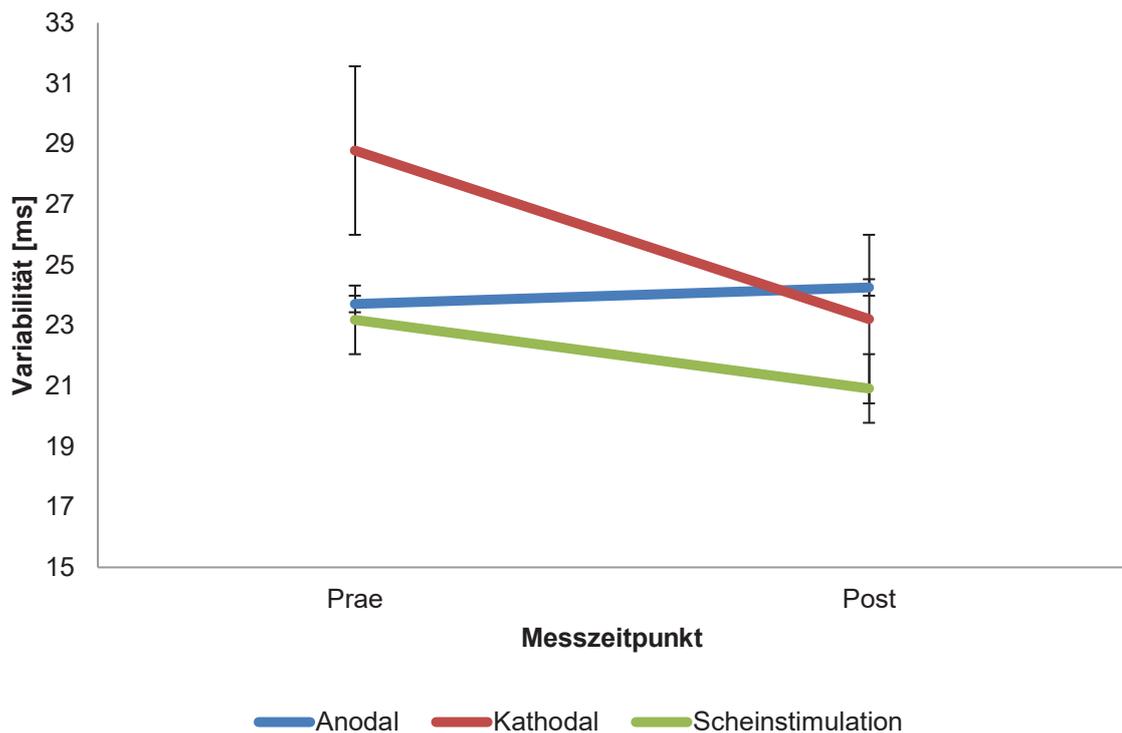


Abb. 8: Variabilität der Reaktionszeiten in der Reaktionsaufgabe: Dargestellt sind die Mittelwerte der Variabilität der Reaktionszeiten in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Messung und der Art der Stimulation. Die Fehlerbalken repräsentieren die Standardfehler des Mittelwerts.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach der funktionalen Bedeutung des linken dPMC für die zeitgenaue Ausführung von Bewegungen nach. Zu diesem Zweck wurde die Exzitabilität des linken dPMC mithilfe der tDCS moduliert und die Effekte auf die zeitgenaue Ausführung von Bewegungen bei drei Aufgabentypen, der Reaktions-, Synchronisations- sowie Kontinuationsaufgabe, untersucht. Sollte der dPMC grundlegend relevant für die zeitlich präzise Bewegungssteuerung sein, sollte ein gleichgerichteter Effekt der tDCS auf die drei Aufgabentypen zu beobachten sein. Falls jedoch dem linken dPMC eine spezifische Rolle für die Synchronisationsgenauigkeit oder die Rhythmusreproduktion zuteilwerden, sollte die tDCS die Leistung aufgabenabhängig beeinflussen. Die Datenanalyse zeigte einen signifikanten polaritätsspezifischen Effekt allein in der Kontinuationsaufgabe. Weder in der Reaktions- noch in der Synchronisationsaufgabe zeigten sich signifikante Effekte der tDCS. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen auf die kausale und spezifische Beteiligung des linken dPMC an der Reproduktion eines isochronen Rhythmus im Millisekundenbereich hin.

4.1 Die Effekte der tDCS auf die Reaktions- & Synchronisationsleistung

In der vorliegenden Arbeit zeigte weder die Analyse der Reaktionszeiten noch der Synchronisationsleistung signifikante, polaritätsspezifische tDCS Effekte.

Zwar zeigte die Analyse der Variabilität der Reaktionszeiten einen Trend zu einer signifikanten *Stimulation x Zeit* Interaktion, der sich allerdings durch signifikante Unterschiede zwischen der kathodalen tDCS im Vergleich zur anodalen und Scheinstimulation vor der Stimulation erklären lässt und somit nicht als Folge der tDCS interpretiert werden kann.

Ebenso ergab die Analyse der negativen Asynchroniewerte einen Trend zu einer signifikanten *Stimulation x Zeit* Interaktion, die am ehesten auf eine stärkere Zunahme der Asynchronie nach kathodaler tDCS zurückzuführen ist.

Die bisherige Datenlage zur Frage nach einer möglichen Beteiligung des dPMC an der Synchronisation in Referenz zu akustischen isochronen Rhythmen ist

uneinheitlich. Während die Arbeit von Pecenka und Mitarbeiteren mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI) eine erhöhte Aktivierung u.a. des dPMC bei der Ausführung einer solchen Aufgabe zeigen konnten (Pecenka et al., 2013), widersprechen andere Arbeiten der Annahme einer Beteiligung des dPMC an der Steuerung einfacher Bewegungen (Chen et al., 2006; Dumas et al., 2005; Giovannelli et al., 2014; Jancke et al., 2000; Rao et al., 1997). Vielmehr unterstützen diese Ergebnisse in Übereinstimmung mit TMS-Studien die Hypothese, dass der dPMC an der Kontrolle komplexerer Bewegungsmuster beteiligt ist (Koch et al., 2006; Mochizuki et al., 2005; Schlaghecken et al., 2003; Schluter et al., 1998).

Die Daten von Chen und Kollegen lieferten Hinweise darauf, dass der dPMC insbesondere relevant für die Steuerung zeitlich organisierter Bewegungen in Referenz zu einem akustischen Führungssignal ist (Chen et al., 2006) und eine spezifische Bedeutung für die akustische Synchronisation von Bewegungen zu komplexen Rhythmen hat. Allerdings widersprechen zwei TMS-Studien dieser Hypothese (Bijsterbosch et al., 2011; Pollok, Rothkegel, et al., 2008). So konnten Pollok und Kollegen zeigen, dass sich nach der Stimulation des linken dPMC mittels rTMS die Synchronisationsgenauigkeit beider Hände verringerte. Bijsterbosch und Kollegen konnten in ihrer Arbeit die Funktion des linken dPMC durch Anwendung einer kontinuierlichen TBS unterdrücken. Hiernach konnte ebenfalls eine reduzierte Präzision der Synchronisationsleistung gezeigt werden. Obwohl die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit diese These nicht unterstützen, wurden zumindest auf deskriptiver Ebene größere negative Asynchronien nach der kathodalen Stimulation im Vergleich zur Prä-Messung erfasst. Auch wenn die Resultate der ANOVA diesen Vergleich nicht rechtfertigen, stimmen diese Ergebnisse prinzipiell mit den Daten von Pollok et al. (2008) und Bijsterbosch et al. (2011) überein.

Die Möglichkeit, dass der dPMC einen kausalen Beitrag zur Synchronisationsgenauigkeit in Referenz zu einem akustischen Führungssignal leistet, kann also nicht komplett verworfen werden. Die vorliegenden Resultate sprechen jedoch eher für eine Funktion für die komplexere Rhythmusreproduktion.

4.2 Die Effekte der tDCS auf die Kontinuationsleistung

Die vorliegenden Daten weisen auf einen signifikanten Effekt der tDCS auf die Kontinuationsleistung hin. Dies legt die Annahme nahe, dass der dPMC kausal an der Reproduktion von isochronen Rhythmen beteiligt ist. Eine vorausgehende Arbeit konnte mittels PET die Beteiligung des PMC an der Ausführung einfacher selbst-initiiertes Fingerbewegungen zeigen (Larsson et al., 1996). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Resultaten von Halsband und Kollegen, die bei Patienten mit Läsionen in prämotorischen Arealen eine beeinträchtigte Reproduktion von Rhythmen aus dem Gedächtnis nachweisen konnten. Die Synchronisationsleistung zu einem äußeren Führungssignalen war dabei nicht beeinträchtigt (Halsband et al., 1993). Die stärkste Beeinträchtigung zeigte sich bei Patienten mit PMC Läsion. Dieses Ergebnis unterstützt die Annahme, dass prämotorische Areale eine wichtige Rolle für die Ausführung von komplexen Bewegungen der oberen Extremitäten spielen. Obwohl bei der Reproduktion von Rhythmen ohne äußeres Führungssignal dasselbe cerebello-thalamo-kortikale Netzwerk involviert ist wie bei der Synchronisation zu einem Führungssignal, wurde die Rhythmusreproduktion in mehreren Studien eher mit einem Sub-Netzwerk, bestehend aus den Basalganglien, dem SMA und dem PMC, in Zusammenhang gebracht (Grahn & Rowe, 2009; Karabanov et al., 2009; Wu & Hallett, 2005; Wu et al., 2004). Des Weiteren wird angenommen, dass der rostrale dPMC und das prä-SMA einen Einfluss auf die Auswahl von zeitlichen Parametern haben. Es konnte eine erhöhte Aktivität dieser Areale kurz vor dem Beginn des Mittappens erfasst werden. Also in der Zeit, in der die Probanden/innen den isochronen Rhythmus hörten und sich für einen Zeitpunkt entscheiden mussten, mit dem Tappen zu beginnen. Hierbei werden präfrontale und centro-mediale Areale mit der Überwachung und Korrektur von Fehlern in Verbindung gebracht (Lewis et al., 2004).

Es konnte gezeigt werden, dass vor allem die lateralen Bereiche der prämotorischen Areale mit der Ausführung von Bewegungen zu externen Führungssignalen assoziiert sind. Im direkten Vergleich der selbst- und der fremd-initiierten Bewegungen konnte diese funktionale Spezialisierung jedoch

nicht unterstützt werden (Mushiake et al., 1991; Romo & Schultz, 1987; Thaler et al., 1988; Weeks et al., 2001; Wessel et al., 1997).

Neben dem PMC wird auch das SMA sowohl in humanen als auch in tierexperimentellen Untersuchungen eine Bedeutung für die Ausführung selbst-initiiertes Bewegungen zugewiesen (Cunnington et al., 2002; Deiber et al., 1999). Während sowohl der PMC als auch das SMA an der Auswahl einer Bewegung („Was-System“) beteiligt sind, scheint das SMA, insbesondere das pre-SMA, größere Bedeutung für die zeitliche Steuerung einer Bewegung („Wann-System“) zu haben (Hoffstaedter et al., 2013). Einschränkend muss aber darauf hingewiesen werden, dass in der vorliegenden Arbeit die Reproduktion eines einfachen isochronen Rhythmus untersucht wurde, während in der Arbeit von Hoffstaedter und Mitarbeitern (2013) die Probanden/innen einzelne Bewegungen zu einem freigewählten Zeitpunkt oder in Referenz zu einem externen Stimulus ausgeführt haben. Neben unterschiedlichen Aufgabenanforderungen muss auch auf Unterschiede in der zeitlichen Ausführung der Bewegungen hingewiesen werden. Während in der vorliegenden Arbeit konsekutive Bewegungen im Sub-Sekunden-Bereich durchgeführt wurden, erfolgte die Ausführung der Bewegungen in der Arbeit von Hoffstaedter et al. im Abstand von mehreren Sekunden. Eine direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse erscheint damit nicht möglich. Auf der Basis der vorliegenden Arbeit kann die Frage nach differenziellen Beiträgen des dPMC und der SMA für die Rhythmusreproduktion nicht beantwortet werden.

Interessanterweise zeigen die vorliegenden Daten, dass nach kathodaler tDCS – wie durch kleinere ITIs angezeigt – eine Beschleunigung der Bewegung zu beobachten ist, während nach anodaler tDCS das umgekehrte Muster auftritt. Daher wäre es möglich, dass die tDCS des dPMC lediglich die Geschwindigkeit der Bewegungsausführung beeinflusst, ohne eine spezifische Bedeutung für die Rhythmus-Reproduktion zu haben. Allerdings wäre in diesem Falle gleichgerichtete Effekte in den anderen Aufgabentypen zu erwarten gewesen. Da dies insbesondere in der Reaktionszeitaufgabe in der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden konnte, erscheint diese Erklärung nicht gerechtfertigt.

Abschließend muss darauf verwiesen werden, dass die vorliegenden Daten nicht mit denen einer früheren TMS-Studie übereinstimmen, die darauf hindeutet, dass insbesondere der rechte dPMC für die auditorisch-motorische Synchronisation, sowie die Kontinuation eines bestimmten Rhythmus entscheidend ist (Giovannelli et al., 2014). In dieser Studie synchronisierten die Teilnehmer ihre Fingertapps zu isochronen und metrischen Rhythmen höherer Komplexität und tappten anschließend im zuvor gehörten Rhythmus weiter. Während die rTMS, die mit 1 Hz über dem rechten dPMC appliziert wurde, die auditorisch-motorische Synchronisation komplexerer Rhythmen störte, wurde weder durch die rTMS des rechten, noch des linken dPMC die Leistung bei der Kontinuation eines isochronen Rhythmus beeinträchtigt. Obwohl die Gründe für diesen Unterschied nicht ganz klar sind, könnten unterschiedliche ITIs (900 ms in der vorliegenden Studie gegenüber 250 ms in der Studie von Giovanelli und Mitarbeitern) zu den widersprüchlichen Ergebnissen beigetragen haben. Im Einklang mit dieser Überlegung stehen Daten, die zeigen konnten, dass Gehirnprozesse in Abhängigkeit von der Intervalldauer variieren (Bartolo et al., 2014; Fujioka et al., 2009).

4.3 Limitationen

Als limitierender Faktor der vorliegenden Studie ist zum einen der Unterschied der ITIs vor der Stimulation in der Kontinuitätsaufgabe zu erwähnen. Vor der anodalen tDCS zeigten sich im Vergleich zu den anderen beiden Stimulationsbedingungen aus unklaren Gründen kleinere ITIs. Obwohl diese Unterschiede im direkten Vergleich nicht signifikant waren, tragen sie dennoch zur Signifikanz der *Zeit x Stimulation* Interaktion bei.

Ein weiterer limitierender Faktor ist die Tatsache, dass das SMA nicht als Kontrollbedingung stimuliert worden ist. Damit kann die vorliegende Arbeit keinen Beitrag zur Klärung möglicher funktioneller Unterschiede zwischen dem dPMC und dem SMA für die zeitgenaue Ausführung von Bewegungen liefern. Jedoch können wir, aufgrund vorausgehender Studien, davon ausgehen, dass das SMA stärker in Zusammenhang mit der Planung komplexer Bewegungen steht. In der vorliegenden Arbeit absolvierten die Probanden/innen relativ

leichte Aufgaben mit kurzen ISIs. Wir nehmen daher an, dass sich hierbei die Bewegungsausführung nicht auf interne möglicherweise durch das SMA vermittelte Kontrollmechanismen stützt. Obwohl eine systematische Untersuchung des funktionellen Beitrags des SMA für die zeitgenaue Ausführungen unterschiedlicher Bewegungen im Sub-Sekunden-Bereich zu einem besseren Verständnis der zentralen Grundlagen der Bewegungssteuerung in der Zeitdomäne führen würde, stehen methodische Schwierigkeiten der non-invasiven Modulation der SMA-Exzitabilität entgegen.

Eine weitere Einschränkung stellt die Tatsache dar, dass die tDCS ausschließlich über dem linken dPMC angewendet wurde. Hierbei wurde ein möglicher Beitrag des ipsilateralen dPMC für die zeitlich präzise Bewegungsausführung vernachlässigt. Aufgrund früherer Studien haben wir uns auf die linke Hemisphäre konzentriert, da diese, im Gegensatz zu der rechten Hemisphäre, eine entscheidende Rolle für die Ausführung von Bewegungen beider Hände zu spielen scheint. (Pollok et al., 2006; Pollok, Rothkegel, et al., 2008). Zudem konnten Sadato und Kollegen zeigen, dass Bereiche des rechten dPMC besonders an der Produktion längerer Sequenzen beteiligt sind, was den Gedanken nahe legt, dass die Stimulation des rechten dPMC vor allem der Speicherung motorischer Sequenzen im Arbeitsgedächtnis dient. Diese Tatsache erscheint in der vorliegenden Studie als vernachlässigbar, da die verwendeten Aufgaben eine Speicherung von Informationen im Arbeitsgedächtnis wahrscheinlich nicht erfordern (Catalan et al., 1998; Sadato et al., 1996).

Abschließend soll darauf hingewiesen werden, dass es sich bei der hier verwendeten Aufgabe der Rhythmuswiedergabe um eine sehr einfache auszuführende Aufgabe handelte. Um einen besseren Vergleich mit früheren Studien zu ermöglichen, haben wir uns entschlossen, dieselben Aufgaben zu verwenden (V. Krause et al., 2012; V. Krause et al., 2014). In nachfolgenden Untersuchungen erscheint die Verwendung von Sequenzen unterschiedlicher Komplexität sinnvoll.

Des Weiteren wurde, um bei den Probanden/innen einen Stimulationseffekt herbeizuführen, eine eher niedrige Stromstärke bei der tDCS angewendet. Eine Vergrößerung dieses Effekts hätte durch eine Erhöhung der Stromdichte, zum

Beispiel durch eine Erhöhung der Stromstärke, erzielt werden können. Es müsste jedoch beachtet werden, dass durch eine höhere Stromdichte, die Wahrscheinlichkeit, ein benachbartes oder funktionell verbundenes Areal ebenfalls zu stimulieren, steigen würde. Dies würde eine anschließende Zuordnung des stimulierten Bereiches zudem erschweren.

Zudem handelt es sich bei den Probanden/innen um eine Gruppe an Menschen, die wenig repräsentativ zur Allgemeinbevölkerung sind. Das Alter variiert zwischen 21 und 28 Jahren und es handelt sich ausschließlich um Studenten. Es besteht also eine niedrige externe Validität, oder Allgemeingültigkeit, da die eventuelle Entwicklung der untersuchten Bereiche im Laufe des Alters nicht mit einbezogen wird.

Als letztes ist noch die geringe Fokalität der tDCS durch die verwendeten Schwammelektroden zu nennen. Je kleiner die stimulierende Elektrode, desto größer ist die darunter erzeugte Stromdichte. Es lässt sich hieraus also schlussfolgern, dass es bei größeren Elektroden zu einer geringeren funktionellen Effektivität der Elektrode kommt und kleinere Elektroden mit fokaleren Effekten auf die Exzitabilität einhergehen (M. D. Nitsche, S; Karaköse, T; Antal, A; Liebetanz, D; Lang, N; Tergau, F; Paulus, W, 2007).

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

In dieser Arbeit wurde der Effekt der tDCS über dem linken dPMC auf die zeitgenaue Ausführung von Bewegungen untersucht. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten polaritätsspezifischen Effekt nach der kathodalen Stimulation, die mit einer Reduktion der ITIs einherging. Zudem zeigte sich ein Trend zu größeren ITIs nach anodaler Stimulation. Ein Effekt auf die Synchronisationsleistung oder die Reaktionszeit konnte nicht gezeigt werden. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese einer kausalen Beteiligung des dPMC an der Reproduktion isochroner Rhythmen. Darüber hinaus deuten die Ergebnisse dieser Studie darauf hin, dass die tDCS trotz seiner relativ geringen räumlichen Genauigkeit für die selektive Modulation der kortikalen Erregbarkeit auch von angrenzenden Hirnarealen geeignet ist. Dies ist dadurch zu zeigen, dass vorausgehende Studien dem PPC eine bestimmte Aufgabe in der

Synchronisationsleistung zuweisen konnten (B. Krause et al., 2013; V. Krause et al., 2012; V. Krause, Schnitzler, et al., 2010). In der vorliegenden Arbeit konnte dem dPMC ein Effekt auf die Kontinuationsleistung zugewiesen werden. Ein signifikanter Effekt auf die Synchronisationsleistung blieb aus. Es konnte also nachgewiesen werden, dass die tDCS selektiv zwei unterschiedlicher Areale, welche eine gewissen räumliche Nähe zueinander besitzen, stimulieren konnte und die Stimulation mit spezifischen Effekten auf unterschiedliche Bewegungstypen einherging.

Zusammenfassend deuten diese Daten darauf hin, dass die vorliegenden Ergebnisse als erste Evidenz für die Hypothese angesehen werden können, dass innerhalb des zentralen Netzwerks der zeitgenauen Ausführung von Bewegungen unterschiedliche Hirnregionen einen differenziellen Beitrag für die Steuerung unterschiedlicher Bewegungen im Millisekundenbereich leisten.

Dies impliziert, dass, obwohl die akustisch-motorische Synchronisation und die Rhythmusreproduktion das gleiche Gehirnnetzwerk einbeziehen, die jeweilige Aufgabenausführung die Integrität verschiedener Schlüsselbereiche des Hirns erfordert. Während der PPC stärker mit der Synchronisation in Referenz zu einem isochronen externen Ereignis in Beziehung steht, scheint der dPMC stärker mit der Reproduktion eines Rhythmus verbunden zu sein.

Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern somit Einblicke in die neurophysiologischen Grundlagen der Bewegungssteuerung und könnten für den Einsatz der tDCS im Bereich der Neurorehabilitation relevant sein.

5 Literaturverzeichnis

- Allen, G. I., & Tsukahara, N. (1974). Cerebrocerebellar communication systems. *Physiol Rev*, *54*(4), 957-1006. doi:10.1152/physrev.1974.54.4.957
- Andersen, R. A., & Buneo, C. A. (2002). Intentional maps in posterior parietal cortex. *Annu Rev Neurosci*, *25*, 189-220. doi:10.1146/annurev.neuro.25.112701.142922
- Andersen, R. A., & Cui, H. (2009). Intention, action planning, and decision making in parietal-frontal circuits. *Neuron*, *63*(5), 568-583. doi:10.1016/j.neuron.2009.08.028
- Andersen, R. A., Snyder, L. H., Bradley, D. C., & Xing, J. (1997). Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements. *Annu Rev Neurosci*, *20*, 303-330. doi:10.1146/annurev.neuro.20.1.303
- Aschersleben, G. (2002). Temporal control of movements in sensorimotor synchronization. *Brain Cogn*, *48*(1), 66-79. doi:10.1006/brcg.2001.1304
- Bailey, J. A., & Penhune, V. B. (2010). Rhythm synchronization performance and auditory working memory in early- and late-trained musicians. *Exp Brain Res*, *204*(1), 91-101. doi:10.1007/s00221-010-2299-y
- Bartolo, R., Prado, L., & Merchant, H. (2014). Information processing in the primate basal ganglia during sensory-guided and internally driven rhythmic tapping. *J Neurosci*, *34*(11), 3910-3923. doi:10.1523/JNEUROSCI.2679-13.2014
- Bates, J. F., & Goldman-Rakic, P. S. (1993). Prefrontal connections of medial motor areas in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, *336*(2), 211-228. doi:10.1002/cne.903360205
- Bialunska, A., Bella, S. D., & Jaskowski, P. (2011). Increasing stimulus intensity does not affect sensorimotor synchronization. *Psychol Res*, *75*(1), 43-53. doi:10.1007/s00426-010-0282-7
- Bijsterbosch, J. D., Lee, K. H., Dyson-Sutton, W., Barker, A. T., & Woodruff, P. W. (2011). Continuous theta burst stimulation over the left pre-motor cortex affects sensorimotor timing accuracy and supraliminal error correction. *Brain Res*, *1410*, 101-111. doi:10.1016/j.brainres.2011.06.062
- Blakemore, S. J., & Sirigu, A. (2003). Action prediction in the cerebellum and in the parietal lobe. *Exp Brain Res*, *153*(2), 239-245. doi:10.1007/s00221-003-1597-z
- Boussaoud, D., & Wise, S. P. (1993). Primate frontal cortex: effects of stimulus and movement. *Exp Brain Res*, *95*(1), 28-40.
- Brownjohn, P. W., Reynolds, J. N., Matheson, N., Fox, J., & Shemmell, J. B. (2014). The effects of individualized theta burst stimulation on the excitability of the human motor system. *Brain Stimul*, *7*(2), 260-268. doi:10.1016/j.brs.2013.12.007
- Buneo, C. A., & Andersen, R. A. (2006). The posterior parietal cortex: sensorimotor interface for the planning and online control of visually guided movements. *Neuropsychologia*, *44*(13), 2594-2606. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2005.10.011

- Catalan, M. J., Honda, M., Weeks, R. A., Cohen, L. G., & Hallett, M. (1998). The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: a PET study. *Brain*, *121* (Pt 2), 253-264.
- Chen, J. L., Penhune, V. B., & Zatorre, R. J. (2008). Moving on time: brain network for auditory-motor synchronization is modulated by rhythm complexity and musical training. *J Cogn Neurosci*, *20*(2), 226-239. doi:10.1162/jocn.2008.20018
- Chen, J. L., Penhune, V. B., & Zatorre, R. J. (2009). The role of auditory and premotor cortex in sensorimotor transformations. *Ann N Y Acad Sci*, *1169*, 15-34. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04556.x
- Chen, J. L., Zatorre, R. J., & Penhune, V. B. (2006). Interactions between auditory and dorsal premotor cortex during synchronization to musical rhythms. *NeuroImage*, *32*(4), 1771-1781. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.04.207
- Coull, J. T., Davranche, K., Nazarian, B., & Vidal, F. (2013). Functional anatomy of timing differs for production versus prediction of time intervals. *Neuropsychologia*, *51*(2), 309-319. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.08.017
- Creem-Regehr, S. H. (2009). Sensory-motor and cognitive functions of the human posterior parietal cortex involved in manual actions. *Neurobiol Learn Mem*, *91*(2), 166-171. doi:10.1016/j.nlm.2008.10.004
- Culham, J. C., Cavina-Pratesi, C., & Singhal, A. (2006). The role of parietal cortex in visuomotor control: what have we learned from neuroimaging? *Neuropsychologia*, *44*(13), 2668-2684. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2005.11.003
- Culham, J. C., & Valyear, K. F. (2006). Human parietal cortex in action. *Curr Opin Neurobiol*, *16*(2), 205-212. doi:10.1016/j.conb.2006.03.005
- Cunnington, R., Windischberger, C., Deecke, L., & Moser, E. (2002). The preparation and execution of self-initiated and externally-triggered movement: a study of event-related fMRI. *NeuroImage*, *15*(2), 373-385. doi:10.1006/nimg.2001.0976
- Dayan, E., Censor, N., Buch, E. R., Sandrini, M., & Cohen, L. G. (2013). Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back. *Nat Neurosci*, *16*(7), 838-844. doi:10.1038/nn.3422
- Deiber, M. P., Honda, M., Ibanez, V., Sadato, N., & Hallett, M. (1999). Mesial motor areas in self-initiated versus externally triggered movements examined with fMRI: effect of movement type and rate. *J Neurophysiol*, *81*(6), 3065-3077.
- Doumas, M., Praamstra, P., & Wing, A. M. (2005). Low frequency rTMS effects on sensorimotor synchronization. *Exp Brain Res*, *167*(2), 238-245. doi:10.1007/s00221-005-0029-7
- Dum, R. P., & Strick, P. L. (1991). The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci*, *11*(3), 667-689.
- Evarts, E. V. (1981). Role of Motor Cortex in Voluntary Movements in Primates. In *Comprehensive Physiology*.
- Fogassi, L., Gallese, V., Fadiga, L., Luppino, G., Matelli, M., & Rizzolatti, G. (1996). Coding of peripersonal space in inferior premotor cortex (area F4). *J Neurophysiol*, *76*(1), 141-157.
- Fujioka, T., Trainor, L. J., Large, E. W., & Ross, B. (2009). Beta and gamma rhythms in human auditory cortex during musical beat processing. *Ann N Y Acad Sci*, *1169*, 89-92. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04779.x

- Gentilucci, M., Fogassi, L., Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., & Rizzolatti, G. (1988). Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. I. Somatotopy and the control of proximal movements. *Exp Brain Res*, *71*(3), 475-490.
- Giovannelli, F., Innocenti, I., Rossi, S., Borgheresi, A., Ragazzoni, A., Zaccara, G., . . . Cincotta, M. (2014). Role of the dorsal premotor cortex in rhythmic auditory-motor entrainment: a perturbational approach by rTMS. *Cereb Cortex*, *24*(4), 1009-1016. doi:10.1093/cercor/bhs386
- Godschalk, M., Lemon, R. N., Nijs, H. G., & Kuypers, H. G. (1981). Behaviour of neurons in monkey peri-arcuate and precentral cortex before and during visually guided arm and hand movements. *Exp Brain Res*, *44*(1), 113-116.
- Grahn, J. A., & Rowe, J. B. (2009). Feeling the beat: premotor and striatal interactions in musicians and nonmusicians during beat perception. *J Neurosci*, *29*(23), 7540-7548. doi:10.1523/JNEUROSCI.2018-08.2009
- Graziano, M. S., Hu, X. T., & Gross, C. G. (1997). Visuospatial properties of ventral premotor cortex. *J Neurophysiol*, *77*(5), 2268-2292.
- Halsband, U., Ito, N., Tanji, J., & Freund, H. J. (1993). The role of premotor cortex and the supplementary motor area in the temporal control of movement in man. *Brain*, *116* (Pt 1), 243-266.
- Hoffstaedter, F., Grefkes, C., Zilles, K., & Eickhoff, S. B. (2013). The "what" and "when" of self-initiated movements. *Cereb Cortex*, *23*(3), 520-530. doi:10.1093/cercor/bhr391
- Holst, E. v., & Mittelstaedt, H. (1950). *Das Reafferenzprinzip: Wechselwirkungen zwischen Zentralnervensystem und Peripherie*.
- Hoover, J. E., & Strick, P. L. (1999). The organization of cerebellar and basal ganglia outputs to primary motor cortex as revealed by retrograde transneuronal transport of herpes simplex virus type 1. *J Neurosci*, *19*(4), 1446-1463.
- Hummel, F., Celnik, P., Giraux, P., Floel, A., Wu, W. H., Gerloff, C., & Cohen, L. G. (2005). Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain*, *128*(Pt 3), 490-499. doi:10.1093/brain/awh369
- Jancke, L., Loose, R., Lutz, K., Specht, K., & Shah, N. J. (2000). Cortical activations during paced finger-tapping applying visual and auditory pacing stimuli. *Brain Res Cogn Brain Res*, *10*(1-2), 51-66.
- Jantzen, K. J., Oullier, O., Marshall, M., Steinberg, F. L., & Kelso, J. A. (2007). A parametric fMRI investigation of context effects in sensorimotor timing and coordination. *Neuropsychologia*, *45*(4), 673-684. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.07.020
- Karabanov, A., Blom, O., Forsman, L., & Ullen, F. (2009). The dorsal auditory pathway is involved in performance of both visual and auditory rhythms. *NeuroImage*, *44*(2), 480-488. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.08.047
- Kawato, M. (1999). Internal models for motor control and trajectory planning. *Curr Opin Neurobiol*, *9*(6), 718-727. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.07.020
- Knoblich, G., & Repp, B. H. (2009). Inferring agency from sound. *Cognition*, *111*(2), 248-262. doi:10.1016/j.cognition.2009.02.007
- Ko, J. H., Tang, C. C., & Eidelberg, D. (2013). Brain stimulation and functional imaging with fMRI and PET. *Handb Clin Neurol*, *116*, 77-95. doi:10.1016/B978-0-444-53497-2.00008-5

- Koch, G., Franca, M., Del Olmo, M. F., Cheeran, B., Milton, R., Alvarez Saucó, M., & Rothwell, J. C. (2006). Time course of functional connectivity between dorsal premotor and contralateral motor cortex during movement selection. *J Neurosci*, *26*(28), 7452-7459. doi:10.1523/JNEUROSCI.1158-06.2006
- Krause, B., Marquez-Ruiz, J., & Cohen Kadosh, R. (2013). The effect of transcranial direct current stimulation: a role for cortical excitation/inhibition balance? *Front Hum Neurosci*, *7*, 602. doi:10.3389/fnhum.2013.00602
- Krause, V., Bashir, S., Pollok, B., Caipa, A., Schnitzler, A., & Pascual-Leone, A. (2012). 1 Hz rTMS of the left posterior parietal cortex (PPC) modifies sensorimotor timing. *Neuropsychologia*, *50*(14), 3729-3735. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.10.020
- Krause, V., Pollok, B., & Schnitzler, A. (2010). Perception in action: the impact of sensory information on sensorimotor synchronization in musicians and non-musicians. *Acta psychologica*, *133*(1), 28-37. doi:10.1016/j.actpsy.2009.08.003
- Krause, V., Schnitzler, A., & Pollok, B. (2010). Functional network interactions during sensorimotor synchronization in musicians and non-musicians. *NeuroImage*, *52*(1), 245-251. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.03.081
- Krause, V., Weber, J., & Pollok, B. (2014). The posterior parietal cortex (PPC) mediates anticipatory motor control. *Brain Stimul*, *7*(6), 800-806. doi:10.1016/j.brs.2014.08.003
- Kubota, K., & Hamada, I. (1978). Visual tracking and neuron activity in the post-arcuate area in monkeys. *J Physiol (Paris)*, *74*(3), 297-312.
- Kung, S. J., Chen, J. L., Zatorre, R. J., & Penhune, V. B. (2013). Interacting cortical and basal ganglia networks underlying finding and tapping to the musical beat. *J Cogn Neurosci*, *25*(3), 401-420. doi:10.1162/jocn_a_00325
- Kurata, K. (1991). Corticocortical inputs to the dorsal and ventral aspects of the premotor cortex of macaque monkeys. *Neurosci Res*, *12*(1), 263-280.
- Kurata, K. (1993). Premotor cortex of monkeys: set- and movement-related activity reflecting amplitude and direction of wrist movements. *J Neurophysiol*, *69*(1), 187-200.
- Larson, J., Wong, D., & Lynch, G. (1986). Patterned stimulation at the theta frequency is optimal for the induction of hippocampal long-term potentiation. *Brain Res*, *368*(2), 347-350.
- Larsson, J., Gulyas, B., & Roland, P. E. (1996). Cortical representation of self-paced finger movement. *Neuroreport*, *7*(2), 463-468.
- Lepage, M., Beaudoin, G., Boulet, C., O'Brien, I., Marcantoni, W., Bourgoin, P., & Richer, F. (1999). Frontal cortex and the programming of repetitive tapping movements in man: lesion effects and functional neuroimaging. *Brain Res Cogn Brain Res*, *8*(1), 17-25.
- Lewis, P. A., Wing, A. M., Pope, P. A., Praamstra, P., & Miall, R. C. (2004). Brain activity correlates differentially with increasing temporal complexity of rhythms during initialisation, synchronisation, and continuation phases of paced finger tapping. *Neuropsychologia*, *42*(10), 1301-1312. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.03.001
- MacDonald, P. A., & Paus, T. (2003). The role of parietal cortex in awareness of self-generated movements: a transcranial magnetic stimulation study. *Cereb Cortex*, *13*(9), 962-967.

- Malcolm, M. P., Lavine, A., Kenyon, G., Massie, C., & Thaut, M. (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation interrupts phase synchronization during rhythmic motor entrainment. *Neurosci Lett*, *435*(3), 240-245. doi:10.1016/j.neulet.2008.02.055
- Matelli, M., Camarda, R., Glickstein, M., & Rizzolatti, G. (1986). Afferent and efferent projections of the inferior area 6 in the macaque monkey. *J Comp Neurol*, *251*(3), 281-298. doi:10.1002/cne.902510302
- Matsumura, M., & Kubota, K. (1979). Cortical projection to hand-arm motor area from post-arcuate area in macaque monkeys: a histological study of retrograde transport of horseradish peroxidase. *Neurosci Lett*, *11*(3), 241-246.
- Mochizuki, H., Franca, M., Huang, Y. Z., & Rothwell, J. C. (2005). The role of dorsal premotor area in reaction task: comparing the "virtual lesion" effect of paired pulse or theta burst transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*, *167*(3), 414-421. doi:10.1007/s00221-005-0047-5
- Morecraft, R. J., & Van Hoesen, G. W. (1992). Cingulate input to the primary and supplementary motor cortices in the rhesus monkey: evidence for somatotopy in areas 24c and 23c. *J Comp Neurol*, *322*(4), 471-489. doi:10.1002/cne.903220403
- Morecraft, R. J., & Van Hoesen, G. W. (1993). Frontal granular cortex input to the cingulate (M3), supplementary (M2) and primary (M1) motor cortices in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, *337*(4), 669-689. doi:10.1002/cne.903370411
- Muakkassa, K. F., & Strick, P. L. (1979). Frontal lobe inputs to primate motor cortex: evidence for four somatotopically organized 'premotor' areas. *Brain Res*, *177*(1), 176-182.
- Muir, R. B., & Lemon, R. N. (1983). Corticospinal neurons with a special role in precision grip. *Brain Res*, *261*(2), 312-316.
- Mushiake, H., Inase, M., & Tanji, J. (1991). Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. *J Neurophysiol*, *66*(3), 705-718.
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., . . . Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul*, *1*(3), 206-223. doi:10.1016/j.brs.2008.06.004
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol*, *56*, 255-276.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, *527 Pt 3*, 633-639.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, *57*(10), 1899-1901.
- Nitsche, M. D., S; Karaköse, T; Antal, A; Liebetanz, D; Lang, N; Tergau, F; Paulus, W. (2007). Möglichkeiten der Fokussierung der Effekte der transkraniellen Gleichstromstimulation. *Klinische Neurophysiologie*, *38*, 344.
- Nobre, A. C. (2001). Orienting attention to instants in time. *Neuropsychologia*, *39*(12), 1317-1328.

- O'Shea, J., & Walsh, V. (2007). Transcranial magnetic stimulation. *Curr Biol*, *17*(6), R196-199. doi:10.1016/j.cub.2007.01.030
- Passingham, R., Perry, H., & Wilkinson, F. (1978). Failure to develop a precision grip in monkeys with unilateral neocortical lesions made in infancy. *Brain Res*, *145*(2), 410-414.
- Passingham, R. E., Perry, V. H., & Wilkinson, F. (1983). The long-term effects of removal of sensorimotor cortex in infant and adult rhesus monkeys. *Brain*, *106* (Pt 3), 675-705.
- Paulus, W. (2014). Transkranielle Hirnstimulation Möglichkeiten und Grenzen. *e-Neuroforum*(20(2)), 202-211.
- Pecenka, N., Engel, A., & Keller, P. E. (2013). Neural correlates of auditory temporal predictions during sensorimotor synchronization. *Front Hum Neurosci*, *7*, 380. doi:10.3389/fnhum.2013.00380
- Penfield, W., & Welch, K. (1951). The supplementary motor area of the cerebral cortex; a clinical and experimental study. *AMA Arch Neurol Psychiatry*, *66*(3), 289-317.
- Picard, N., & Strick, P. L. (1996). Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb Cortex*, *6*(3), 342-353.
- Picard, N., & Strick, P. L. (2001). Imaging the premotor areas. *Curr Opin Neurobiol*, *11*(6), 663-672.
- Pollok, B., Gross, J., Kamp, D., & Schnitzler, A. (2008). Evidence for anticipatory motor control within a cerebello-diencephalic-parietal network. *J Cogn Neurosci*, *20*(5), 828-840. doi:10.1162/jocn.2008.20506
- Pollok, B., Gross, J., Muller, K., Aschersleben, G., & Schnitzler, A. (2005). The cerebral oscillatory network associated with auditorily paced finger movements. *NeuroImage*, *24*(3), 646-655. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.10.009
- Pollok, B., Gross, J., & Schnitzler, A. (2006). Asymmetry of interhemispheric interaction in left-handed subjects. *Exp Brain Res*, *175*(2), 268-275. doi:10.1007/s00221-006-0545-0
- Pollok, B., Krause, V., Butz, M., & Schnitzler, A. (2009). Modality specific functional interaction in sensorimotor synchronization. *Hum Brain Mapp*, *30*(6), 1783-1790. doi:10.1002/hbm.20762
- Pollok, B., Rothkegel, H., Schnitzler, A., Paulus, W., & Lang, N. (2008). The effect of rTMS over left and right dorsolateral premotor cortex on movement timing of either hand. *Eur J Neurosci*, *27*(3), 757-764. doi:10.1111/j.1460-9568.2008.06044.x
- Pollok, B., Stephan, K., Keitel, A., Krause, V., & Schaal, N. K. (2017). The Posterior Parietal Cortex Subserves Precise Motor Timing in Professional Drummers. *Front Hum Neurosci*, *11*, 183. doi:10.3389/fnhum.2017.00183
- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res Bull*, *72*(4-6), 208-214. doi:10.1016/j.brainresbull.2007.01.004
- Rao, S. M., Harrington, D. L., Haaland, K. Y., Bobholz, J. A., Cox, R. W., & Binder, J. R. (1997). Distributed neural systems underlying the timing of movements. *J Neurosci*, *17*(14), 5528-5535.
- Repp, B. H. (2005). Sensorimotor synchronization: a review of the tapping literature. *Psychon Bull Rev*, *12*(6), 969-992.

- Repp, B. H. (2006). Does an auditory distractor sequence affect self-paced tapping? *Acta Psychol (Amst)*, *121*(1), 81-107. doi:10.1016/j.actpsy.2005.06.006
- Repp, B. H., & Su, Y. H. (2013). Sensorimotor synchronization: a review of recent research (2006-2012). *Psychon Bull Rev*, *20*(3), 403-452. doi:10.3758/s13423-012-0371-2
- Rizzolatti, G., Fogassi, L., & Gallese, V. (2001). Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nat Rev Neurosci*, *2*(9), 661-670. doi:10.1038/35090060
- Rizzolatti, G., & Luppino, G. (2001). The cortical motor system. *Neuron*, *31*(6), 889-901.
- Rizzolatti, G., Scandolara, C., Matelli, M., & Gentilucci, M. (1981a). Afferent properties of periarculate neurons in macaque monkeys. I. Somatosensory responses. *Behav Brain Res*, *2*(2), 125-146.
- Rizzolatti, G., Scandolara, C., Matelli, M., & Gentilucci, M. (1981b). Afferent properties of periarculate neurons in macaque monkeys. II. Visual responses. *Behav Brain Res*, *2*(2), 147-163.
- Rizzolatti, G., & Sinigaglia, C. (2010). The functional role of the parieto-frontal mirror circuit: interpretations and misinterpretations. *Nat Rev Neurosci*, *11*(4), 264-274. doi:10.1038/nrn2805
- Romo, R., & Schultz, W. (1987). Neuronal activity preceding self-initiated or externally timed arm movements in area 6 of monkey cortex. *Exp Brain Res*, *67*(3), 656-662.
- Sadato, N., Campbell, G., Ibanez, V., Deiber, M., & Hallett, M. (1996). Complexity affects regional cerebral blood flow change during sequential finger movements. *J Neurosci*, *16*(8), 2691-2700.
- Schlaghecken, F., Munchau, A., Bloem, B. R., Rothwell, J., & Eimer, M. (2003). Slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation affects reaction times, but not priming effects, in a masked prime task. *Clin Neurophysiol*, *114*(7), 1272-1277.
- Schluter, N. D., Rushworth, M. F., Passingham, R. E., & Mills, K. R. (1998). Temporary interference in human lateral premotor cortex suggests dominance for the selection of movements. A study using transcranial magnetic stimulation. *Brain*, *121* (Pt 5), 785-799.
- Schnitzler, A., Timmermann, L., & Gross, J. (2006). Physiological and pathological oscillatory networks in the human motor system. *J Physiol Paris*, *99*(1), 3-7. doi:10.1016/j.jphysparis.2005.06.010
- Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist*, *17*(1), 37-53. doi:10.1177/1073858410386614
- Thaler, D. E., Rolls, E. T., & Passingham, R. E. (1988). Neuronal activity of the supplementary motor area (SMA) during internally and externally triggered wrist movements. *Neurosci Lett*, *93*(2-3), 264-269.
- Vitali, P., Di Perri, C., Vaudano, A. E., Meletti, S., & Villani, F. (2015). Integration of multimodal neuroimaging methods: a rationale for clinical applications of simultaneous EEG-fMRI. *Funct Neurol*, *30*(1), 9-20.
- Weeks, R. A., Honda, M., Catalan, M. J., & Hallett, M. (2001). Comparison of auditory, somatosensory, and visually instructed and internally generated finger movements: a PET study. *NeuroImage*, *14*(1 Pt 1), 219-230. doi:10.1006/nimg.2001.0780

- Wessel, K., Zeffiro, T., Toro, C., & Hallett, M. (1997). Self-paced versus metronome-paced finger movements. A positron emission tomography study. *J Neuroimaging*, 7(3), 145-151.
- Wolpert, D. M., & Flanagan, J. R. (2001). Motor prediction. *Curr Biol*, 11(18), R729-732.
- Wolpert, D. M., Ghahramani, Z., & Jordan, M. I. (1995). An internal model for sensorimotor integration. *Science*, 269(5232), 1880-1882.
- Wu, T., & Hallett, M. (2005). The influence of normal human ageing on automatic movements. *J Physiol*, 562(Pt 2), 605-615. doi:10.1113/jphysiol.2004.076042
- Wu, T., Kansaku, K., & Hallett, M. (2004). How self-initiated memorized movements become automatic: a functional MRI study. *J Neurophysiol*, 91(4), 1690-1698. doi:10.1152/jn.01052.2003

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die das Schreiben dieser Arbeit ermöglichten und mir stets bei Fragen und Anregungen zur Seite standen.

Zunächst möchte ich dem Team des Instituts für klinische Neurowissenschaften und medizinische Psychologie meinen Dank dafür aussprechen, die Arbeit in so einem kollegialen Umfeld schreiben zu können.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Betreuerin und Doktormutter Fr. Prof. Bettina Pollok. Ich habe die Betreuung sehr geschätzt und konnte mich mit all meinen Fragen an sie wenden und die Arbeit in einem sehr angenehmen Umfeld fertigstellen.

Des Weiteren möchte ich allen Probanden/-innen, die am Experiment teilgenommen haben und so diese Arbeit ermöglichten, danken.

Für die stetige Unterstützung bei dieser Arbeit möchte ich mich ebenfalls herzlich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken.